

---

---

**ОБЗОРНЫЕ  
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ**

---

---

**ТРАНСПОРТЕРЫ ГЛУТАМАТА (ЕААТ-1–3) КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА  
И ПЕРСПЕКТИВНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ ПРИ ЭПИЛЕПСИИ**

© 2019 г. И. В. Смоленский<sup>1</sup>, С. В. Овсепян<sup>2, 3, 4</sup>, А. В. Зайцев<sup>1, \*</sup>

<sup>1</sup>*Институт эволюционной физиологии и биохимии  
им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия*

<sup>2</sup>*Department of Experimental Neurobiology, National Institute of Mental Health,  
Prague, Czech Republic*

<sup>3</sup>*Department of Psychiatry and Medical Psychology, Third Faculty of Medicine, Charles University,  
Prague, Ireland*

<sup>4</sup>*International Centre for Neurotherapeutics, Dublin City University, Dublin, Ireland*

\*E-mail: aleksey\_zaitsev@mail.ru

Поступила в редакцию 20.03.2019 г.

После доработки 03.07.2019 г.

Принята к публикации 03.07.2019 г.

Эпилепсия является одним из самых распространенных неврологических заболеваний, однако судорожные припадки не удается полностью купировать у 30% больных, что требует разработки новых фармакологических подходов к ее лечению. При некоторых патологических состояниях, в том числе фармакорезистентных формах эпилепсии, механизмы удаления глутамата из синаптической щели могут нарушаться, поэтому один из перспективных подходов при таких патологических состояниях может быть связан с воздействием на переносчики глутамата. В данном обзоре анализируются современные данные об изменениях экспрессии белков-транспортёров возбуждающих аминокислот (ЕААТ, excitatory amino acid transporters) при эпилепсии у человека, а также в моделях судорожных состояний и эпилепсии у животных. Рассматриваются способы воздействия на экспрессию и активность транспортёров как перспективную терапевтическую мишень при лечении судорожных состояний, особое внимание уделено анализу применения антибиотика цефтриаксона, усиливающего экспрессию и активность ЕААТ-2.

*Ключевые слова:* эпилепсия, транспортёр возбуждающих аминокислот, цефтриаксон, модель эпилепсии, глутамат

**DOI:** 10.1134/S0869813919090097

Эпилепсия является одним из самых распространенных неврологических заболеваний, по оценке ВОЗ ею страдают около 50 миллионов человек во всем мире [1]. В настоящее время, несмотря на большой арсенал противоэпилептических средств, судорожные припадки не удается полностью купировать у 30% больных [2, 3]. Отсутствие терапевтического эффекта в трети случаев эпилепсии требует разработки новых фармакологических подходов к ее лечению. По современным представлениям одним из ключевых механизмов патогенеза эпилепсии является нарушение соотношения процессов возбуждения и торможения в ЦНС [4]. Процессы возбуждения в ЦНС обеспечиваются глутаматергической системой [5], поэтому ее роль в механизмах патогенеза эпилепсии и судорожных состояний привлекает особое внимание исследователей [4, 6, 7]. Глутамат обеспечивает быструю

деполяризацию постсинаптического нейрона через ионотропные AMPA- и NMDA-рецепторы [5] до тех пор, пока он не будет захвачен из синаптической щели астроцитами и быстро превращен в глутамин, который не вызывает деполяризацию нейронов [7]. В норме концентрация глутамата во внеклеточном пространстве поддерживается на низком уровне, около 0.6–2.0 мкМ [8–10], но при некоторых патологических состояниях, в том числе фармакорезистентных формах эпилепсии, механизмы удаления глутамата из синаптической щели могут нарушаться [4, 11], что приводит к повышению внеклеточной концентрации глутамата в эпилептогенных областях мозга [6, 12]. Это, наряду с усиленной пресинаптической и астроцитарной секрецией, при эпилептической активности может приводить к накоплению глутамата во внеклеточном пространстве и эксайтотоксичности [6]. Повышение внеклеточной концентрации глутамата в ткани мозга было найдено также при многих экспериментальных судорожных моделях на животных – пилокарпиновой [13], пентилентетразоловом киндлинге [14], 4-аминопиридиновой [15], каинатной [16], пикротоксиновой [17], хотя в ряде других экспериментах на животных, в том числе с использованием пилокарпиновой модели [18], повышения концентрации глутамата во время судорог не отмечалось. Используя метод микродиализа ткани мозга, повышенная концентрация глутамата была обнаружена в гиппокампе больных эпилепсией не только в момент припадков, но также до их начала, это свидетельствует о том, что гиперактивация глутаматергической системы может лежать в основе возникновения и распространения судорог [19–21]. Предполагается, что перспективным подходом при таких патологических состояниях может быть воздействие на переносчики глутамата из синаптической щели [22]. В данном обзоре анализируются современные данные об изменениях экспрессии белков-транспортёров возбуждающих аминокислот (ЕААТ, excitatory amino acid transporters) при эпилепсии у человека, а также в моделях судорожных состояний и эпилепсии у животных. Рассматриваются способы воздействия на экспрессию и активность транспортёров как на перспективную терапевтическую мишень при лечении судорожных состояний.

### СТРОЕНИЕ И РАЗНООБРАЗИЕ ТРАНСПОРТЕРОВ ВОЗБУЖДАЮЩИХ АМИНОКИСЛОТ (ЕААТ)

Основным путем удаления глутамата из синаптической щели является его транспорт в астроциты и ферментативное превращение в неактивный глутамин для дальнейшего транспорта в нейроны и превращения в глутамат (глутамат-глутаминовый цикл) [6, 7]. Система захвата глутамата из синаптической щели состоит из 5 видов белков-транспортёров (ЕААТ, excitatory amino acid transporters): ЕААТ-1 (GLAST у крыс и мышей) [23], ЕААТ-2 (GLT-1) [24], ЕААТ-3 (ЕААС-1) [25], ЕААТ-4 [26] и ЕААТ-5 [27]. ЕААТ-1 и ЕААТ-2 экспрессируются в астроцитах [28, 29], хотя они также могут экспрессироваться на других типах глиальных клеток, включая микроглию и олигодендроглию [30]. Кроме того, хотя изначально ЕААТ-2 считался сугубо астроцитарным, позднее обнаружилась и его нейрональная пресинаптическая форма [31, 32]. Переносчик ЕААТ-3, в отличие от ЕААТ-2 и ЕААТ-1, экспрессируется в нейронах, преимущественно на постсинаптической мембране тела и дендритов, в первую очередь, в гиппокампе, стриатуме, мозжечке и обонятельных луковицах. Пресинаптическая локализация обнаружена лишь на терминалях ГАМКергических нейронов, таких как клетки Пуркинье мозжечка [33, 34]. ЕААТ-4 экспрессируется в постсинаптических мембранах на шипиках клеток Пуркинье мозжечка [35], а ЕААТ-5 – в фоторецепторах и биполярных клетках сетчатки [27].

Несмотря на разнообразие форм глутаматных переносчиков, считается, что в норме более 90% обратного захвата глутамата осуществляется через ЕААТ-2 [22,

36, 37], и 80% глутаматных транспортеров гиппокампа (одной из наиболее вовлеченных в эпилептогенез структур) относятся именно к этому типу [38]. Экспрессия ЕААТ-3 в зрелом мозге оценивается примерно в 100 раз ниже, чем ЕААТ-2 [39], однако, согласно исследованию с использованием антисмыслового нокдауна ЕААТ-3, до 20% транспорта глутамата в стриатуме и до 40% в некоторых синапсах гиппокампа крыс может быть опосредовано именно ЕААТ-3 [40]. Вероятно, что глиальные транспортеры обеспечивают базовую регуляцию средней концентрации глутамата в ткани мозга, тогда как нейрональный транспортер ЕААТ-3 регулирует ее очень локально и обеспечивает модуляторный эффект для конкретных синапсов [34, 40]. Нокдаун экспрессии либо глиальных или нейронального транспортеров с помощью антисмысловых кодонов ведет к нейродегенерации и поведенческим нарушениям, включающим моторные нарушения и судороги [40].

Кроме широкого распространения в нервной системе ЕААТ-2 отличается разнообразием ткане- и видоспецифичных изоформ, кодируемых разными сплайс-вариантами его гена [41, 42]. Разнообразие изоформ, хотя и менее обильное, обнаружено также для переносчиков ЕААТ-1 [43] и ЕААТ-3 [44].

Некоторые точечные мутации могут приводить к развитию патологических состояний. Например, мутантные варианты гена ЕААТ-1 могут способствовать развитию различных неврологических расстройств, таких как атаксия, эпилепсия, мигрень, биполярное расстройство и шизофрения [45, 46]. Например, замена нуклеотида цитозина на гуанин в положении  $-1047$  ( $-1047$  C > G) гена ЕААТ-1 ведет к развитию атаксии, гемиплегии и судорогами [45], что связано со сниженным переносом глутамата.

Транспортеры ЕААТ состоят из трех субъединиц. ЕААТ-1 и ЕААТ-2 представляют собой гомотримеры, в то время как ЕААТ-3 и ЕААТ-4 могут образовывать не только гомотримеры, но и ЕААТ-3/ЕААТ-4 гетеротримеры [47].

Транспорт глутамата в клетку — многоступенчатый процесс и сопряжен со входом трех ионов  $\text{Na}^+$  и одного  $\text{H}^+$ , а также выходом одного иона  $\text{K}^+$  [48], что позволяет в нормальных физиологических условиях поддерживать колоссальный концентрационный градиент глутамата (до  $10^6$ -кратного) по разные стороны мембраны [49]. Кроме ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$  переносчики пропускают ионы  $\text{Cl}^-$ , однако ЕААТ-1–3 отличаются низкой проводимостью для ионов хлора в отличие от ЕААТ-4–5, поэтому хлорный транспорт играет роль в переносе глутамата только у последних [50]. При патологических состояниях, например, в условиях эксайтоксичности, когда нарастает концентрация внеклеточных ионов  $[\text{K}^+]$ , а также отношение концентраций внутриклеточных ионов  $[\text{Na}^+]/[\text{K}^+]$ , транспорт глутамата может происходить в обратном направлении [51, 52], поэтому работа транспортеров, напротив, увеличивает накопление глутамата в межклеточном пространстве и утяжеляет патологическое состояние.

#### ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ПЕРЕНОСЧИКОВ ЕААТ-1–3 ПРИ ЭПИЛЕПСИИ У ЧЕЛОВЕКА

Для изучения экспрессии транспортеров, образцы эпилептического мозга получают во время нейрохирургических операций по удалению эпилептогенных участков у больных с фармакорезистентными формами эпилепсии. Как правило, используют образцы двух типов: 1) участки склеротизированного гиппокампа у больных с мезиальной височной эпилепсией и 2) образцы коры и гиппокампа при других формах височной эпилепсии без гиппокампального склероза. В качестве контроля используют образцы ткани неповрежденного мозга, полученные при удалении глиом головного мозга, или используют материал аутопсии. Во всех этих подходах есть существенные ограничения, связанные со сложностью подбора сба-

лансированных контрольных и экспериментальных групп, поэтому данные об изменении экспрессии ЕААТ-1–3 при различных формах эпилепсии в этих исследованиях достаточно противоречивы. S. Tessler с соавт. исследовали экспрессию транспортеров на уровнях мРНК и белка с использованием методов *in situ* гибридизации, вестерн-блота и иммуногистохимии в образцах височной коры и гиппокампа, полученных при операциях у людей с височной эпилепсией, и не обнаружили отличий в экспрессии ни для ЕААТ-2, ни для ЕААТ-1 по сравнению с образцами мозга людей без эпилепсии, полученными при аутопсии [53], однако вариативность уровня экспрессии ЕААТ-2 в эпилептической группе была выше, чем у контрольной группы. С помощью иммуногистохимических методов и вестерн-блота T. Eid с соавт. не выявили различий по содержанию белка ЕААТ-2 в гиппокампе больных с мезиальной височной эпилепсией с гиппокампулярным склерозом и другими формами височной эпилепсии [54]. Сходные данные были получены в работе 2007 г., в этом исследовании авторы не выявили различий в уровне экспрессии ЕААТ-1 ЕААТ-2 методом вестерн-блота в аналогичных группах больных эпилепсией [55], однако, используя иммунофлуоресцентный метод, было выявлено, что паттерн распределения переносчиков различается при разных формах эпилепсии [55].

Более низкий уровень экспрессии белка ЕААТ-2 был выявлен иммуногистохимическими методами в образцах склерозированного гиппокампа больных с височной эпилепсией по сравнению с образцами гиппокампа больных эпилепсией без гиппокампулярного склероза или гиппокампа людей без эпилепсии [56]. Эти же авторы не нашли никаких различий в экспрессии ЕААТ-1 между этими группами пациентов и увеличения экспрессии ЕААТ-3 у больных с височной эпилепсией с гиппокампулярным склерозом [56]. В сходном исследовании с использованием иммуногистохимических методов и *in situ* гибридизации также было выявлено выраженное снижение экспрессии ЕААТ-2 у больных с эпилепсией с гиппокампулярным склерозом. Однако у больных с эпилепсией без гиппокампулярного склероза, напротив, было отмечено повышение уровня ЕААТ-2 в областях СА1 и СА2 по сравнению с гиппокампом людей без эпилепсии, полученным при аутопсии [57]. Эти же авторы отметили небольшое снижение иммунореактивности ЕААТ-1 в склеротическом гиппокампе человека в области СА4 гиппокампа и супрагранулярном и полиморфном слоях зубчатой извилины по сравнению с контролем, полученным при аутопсии [57]. В обеих группах больных с височной эпилепсией было обнаружено увеличение уровня экспрессии ЕААТ-3 в нейронах полей СА1 и СА2 гиппокампа и гранулярном слое зубчатой извилины по сравнению с контрольной группой [57]. Кроме изменений в уровне экспрессии транспортеров в ткани мозга больных с височной эпилепсией без гиппокампулярного склероза часто встречаются альтернативные сплайс-варианты транспортера ЕААТ-2 [58].

Таким образом, клинические данные показывают, что при эпилепсии височной доли экспрессия как астроцитарных (ЕААТ-1–2), так и нейронального (ЕААТ-3) транспортеров изменяется, хотя эти изменения могут зависеть от конкретной формы заболевания. В качестве основных выявленных тенденций можно отметить: 1) уменьшение экспрессии астроцитарных транспортеров, при этом более выраженное снижение отмечается для ЕААТ-2 в склеротизированном гиппокампе; 2) увеличение экспрессии нейронального транспортера ЕААТ-3.

#### ИЗМЕНЕНИЯ ЭКСПРЕССИИ ПЕРЕНОСЧИКОВ ЕААТ-1–3 В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЯХ СУДОРОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ И ЭПИЛЕПСИИ

В экспериментах на животных следует различать эффекты на экспрессию переносчиков, выявленные после острых судорожных состояний, изменения в ходе эпилептогенеза и эффекты хронической эпилепсии. Так, однократное введение

пентилентетразола, приводящее к острому судорожному состоянию, вызывало кратковременное (в течение суток) повышение уровня экспрессии белка EAAT-1 в гиппокампе крыс, который потом возвращался к исходному уровню [59, 60], что, вероятно, отражает активацию защитных противосудорожных механизмов в этой модели.

Довольно противоречивые данные об изменении экспрессии транспортеров показаны при использовании литий-пилокарпиновой модели. Эта модель считается одной из лучших моделей височной эпилепсии человека и воспроизводит основные характеристики и этапы развития этого заболевания [61]. Сразу после введения пилокарпина возникает острое судорожное состояние, продолжающееся несколько часов. Затем, после латентного периода, длящегося от нескольких дней до нескольких недель, в течение которых судороги не проявляются, у животных развивается хроническая фаза заболевания, характеризующаяся спонтанными рецидивирующими судорогами, нарушениями поведения [62–66]. В гиппокампе 6-недельных мышей через сутки после эпилептического статуса, вызванного пилокарпином, с помощью вестерн-блот анализа было выявлено снижение уровня EAAT-2 [67]. Мы наблюдали усиление экспрессии мРНК EAAT-2 в латентный период литий-пилокарпиновой модели в миндалине [68], медиальной префронтальной коре и дорсальном гиппокампе и отсутствие изменений в экспрессии EAAT-1 и EAAT-3 [69]. Снижение продукции EAAT-2 после введения пилокарпина было показано в коре мозга (в латентный период модели) и гиппокампе (в хронический период) [70]. Увеличение экспрессии мРНК EAAT-2 наблюдалось в гиппокампе самок крыс Вистар через месяц после литий-пилокарпиновых судорог [71]. В экспериментах на крысах с использованием пилокарпиновой модели в хронической фазе выявлено трехкратное увеличение экспрессии мРНК EAAT-3 и отсутствие изменений в экспрессии EAAT-2 в зубчатой извилине [72].

С чем именно связаны различия между результатами, полученными в разных лабораториях, сейчас ответить сложно. Так как экспрессия EAAT-2 динамично регулируется многими факторами, в том числе локальной гибелью нейронов [73], то можно предположить, что эти различия обусловлены большей вариативностью в длительности первоначального эпилептического статуса, особенностями протекающей эпилептогенеза, степенью морфологических нарушений в гиппокампе.

Данные об экспрессии транспортеров, полученные с использованием других моделей эпилепсии, также свидетельствуют о том, что уровень их экспрессии изменяется в ходе развития болезни. С помощью методов иммуногистохимии и вестерн-блота J.A. Hubbard с соавт. обнаружили существенное увеличение экспрессии белка EAAT-2 в дорсальном гиппокампе через сутки после внутригиппокампального введения каината, а затем снижение его экспрессии на 4-е и 7-е сутки [74]. Через месяц, на стадии хронической височной эпилепсии, уровень экспрессии белка примерно соответствовал контролю [74]. В работе M. Nonaka с соавт. методом *in situ* гибридизации увеличение экспрессии мРНК EAAT-1 наблюдалось в области СА3 гиппокампа уже через 12 ч после судорог, достигало максимума через 48 ч, а через неделю снижалось до контрольного уровня [75]. Интересно, что в период эпилептогенеза функциональная активность глутаматных транспортеров может быть даже выше, чем в контроле. Например, электрофизиологические исследования, выполненные на переживающих срезах гиппокампа мозга, полученных через 1–2 недели после каинатных судорог, показывают, что фаза спада транспортерного астроцитарного тока имеет более быструю кинетику, что свидетельствует о большей скорости элиминации глутамата из синаптической щели, при этом различий в уровне экспрессии EAAT-1 и EAAT-2 выявлено не было [76].

При развитии эпилепсии большинство исследователей выявляет снижение экспрессии как мРНК, так и белка EAAT-2 и EAAT-1, например, такое снижение было

показано при формировании височной эпилепсии, вызванной введением хлорида железа [77], через 60 дней после введения каината [78], в киндлинговой пентилентетразоловой модели эпилепсии [79], а также у мутантной линии мышей E1 со спонтанными судорогами [80]. Экспрессия же нейронального глутаматного транспортера EAAT-3 в гиппокампе в отличие от глиальных транспортеров EAAT-2 и EAAT-1, как правило, возрастает [78, 81]. Увеличение экспрессии транспортера EAAT-3 в ходе эпилептогенеза на фоне снижения экспрессии и активности EAAT-2 и EAAT-1 может быть одним из компенсаторных механизмов организма, противодействующих эпилептогенезу [81].

Таким образом, экспериментальные данные, полученные с использованием разных моделей судорожных состояний и эпилепсии, показывают, что экспрессия транспортеров глутамата может как уменьшаться, так и возрастать в зависимости от типа изучаемой модели, возраста животных, времени, прошедшего после судорожного припадка, структуры мозга. Наиболее часто исследователи отмечают кратковременное увеличение экспрессии глиальных транспортеров сразу после острых судорожных состояний, что, вероятно, является компенсаторной реакцией на интенсивную активность нейронов и избыточный выброс ими глутамата. В некоторых моделях, которые не сопровождаются эпилептогенезом, этот механизм является достаточно эффективным и, вероятно, позволяет избежать эксайтотоксичности и гибели нейронов. Однако в других моделях эпилепсии этого механизма недостаточно, в результате развивающегося нейровоспаления происходит уменьшение экспрессии глиальных глутаматных транспортеров [73], что в свою очередь может усиливать эксайтотоксичность.

Следует отметить, что большинство исследователей совсем не принимает во внимание морфологические и функциональные нарушения в организации синапсов при судорожных состояниях, которые могут сказываться на эффективности транспорта глутамата даже в большей степени, чем изменения в уровне экспрессии транспортеров. Например, было показано уменьшение астроцитарного покрытия возбуждающих синапсов в нейротрансплантатах с эпилептиформной активностью [82]. Атрофия наиболее дистальных веточек астроцитов, непосредственно участвующих в формировании синапсов, была выявлена в гиппокампе крыс в хронической фазе литий-пилокарпиновой модели [83]. Такие морфологические изменения ухудшают эффективность транспорта глутамата из синаптического пространства даже при сохранении уровня экспрессии транспортеров. В дополнение к морфологическим изменениям астроцитов недавно было выявлено, что молекулы транспортера EAAT-2 очень мобильны и могут перемещаться по мембране астроцита в зависимости от нейрональной и глиальной активности, что в свою очередь может регулировать эффективность синаптической передачи [84]. Эти данные убеждают, что фокус дальнейших исследований роли транспортеров при эпилепсии должен быть направлен не столько на количественную оценку их экспрессии в различных структурах мозга, сколько на изучение их ультраструктурного распределения и функциональной активности, а также механизмов регуляции их экспрессии и функционирования.

## ИССЛЕДОВАНИЯ НА ТРАНСГЕННЫХ ЖИВОТНЫХ

Важный вклад для понимания роли транспортеров при эпилепсии вносят исследования на трансгенных животных. У нокаутных по гену *Glax1*<sup>-/-</sup> (EAAT-1 KO) мышей не наблюдается спонтанных судорог [85], однако у таких мышей наблюдаются более тяжелые пентилентетразол-индуцированные судороги [86]. Интересно, что развитие амигдаларного киндлинга у них либо не отличалось от контроля [86], либо киндлинг, наоборот, происходит медленнее, чем у контрольных мышей [87, 88].

Механизм этого явления пока не понятен, однако он может быть обусловлен компенсаторным повышением экспрессии других переносчиков (ЕААТ-2 и ЕААТ-3 в коре) [54], либо подавлением экспрессии транспортера ГАМК GAT-1 в гиппокампе у нокаутных мышей [87].

Нокаутные по гену *Glt-1*<sup>-/-</sup> мыши (ЕААТ-2 КО) отличаются повышенным уровнем внеклеточной концентрации глутамата и развитием спонтанных судорожных припадков, что приводит к высокой ранней смертности животных [89]. Введение пентилентетразола вызывает у них резкие высокоамплитудные спайки на ЭЭГ [89]. Экспериментальное снижение экспрессии ЕААТ-2 с помощью РНК-интерференции также приводит к значительной гибели нейронов гиппокампа и сильным эпилептическим припадкам [40].

Так как ЕААТ-2 может экспрессироваться и в нейронах и в астроцитах, то, используя избирательную инактивацию гена *Glt-1* в разных типах клеток, G.T. Petz с соавт. показали, что элиминация ЕААТ-2 из астроцитов приводит к снижению уровня белка ЕААТ-2 в нервной ткани приблизительно на 80% [90]. Это сопровождалось снижением массы тела животных и судорогами, приводящими к высокой смертности. Напротив, когда экспрессия ЕААТ-2 была нарушена в нейронах, то у таких мышей была нормальная выживаемость и не наблюдалось судорог [90]. Эти данные свидетельствуют о том, что астроцитарный ЕААТ-2 имеет очень большое значение для нормального функционирования ЦНС.

Следует также отметить, что повышение экспрессии ЕААТ-2 в 1.5–2 раза способно защитить трансгенных мышей в пилокарпиновой модели от эпилептического статуса со смертельным исходом, нейropатологических процессов и развития спонтанных судорожных припадков в хроническую фазу модели [91].

У мышей нокаутных по гену *Eaac-1*<sup>-/-</sup> (ЕААТ-3 КО) не наблюдается ни эпилептических судорог, ни нарушений поведения, при этом компенсаторных изменений экспрессии ЕААТ-1 и ЕААТ-2 также не обнаружено [92]. С возрастом у таких мышей развивается дикарбоновая аминоацидурия, так как этот транспортер в норме экспрессируется еще в почках [92]. Тем не менее, предполагается, что ЕААТ-3 может принимать участие в эпилептогенезе. Возможный механизм участия ЕААТ-3 связан с его влиянием на синтез ГАМК путем декарбоксилирования глутамата в пресинаптических окончаниях интернейронов. Искусственное снижение экспрессии ЕААТ-3 методом РНК-интерференции вызывает снижение синтеза ГАМК в интернейронах гиппокампа, что ведет к гипервозбудимости и возникновению эпилептического статуса, сопровождающегося судорожной активностью на ЭЭГ и поведенческими нарушениями [40, 93]. Электрофизиологические исследования на переживающих таламо-кортикальных и гиппокампальных срезах мозга мышей выявляют гипервозбудимость нейронов и ослабление тонического торможения [93].

Таким образом, в той или иной степени все три транспортера могут быть вовлечены в патогенез судорожных состояний, однако роль астроцитарного ЕААТ-2 является наиболее явной, и изменения его экспрессии приводит к существенному изменению порога судорожной готовности. В связи с этим основное внимание исследователей направлено именно на астроцитарный ЕААТ-2 как на потенциальную мишень при лечении эпилепсии и предотвращении эпилептогенеза.

#### СПОСОБЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЭКСПРЕССИЮ И АКТИВНОСТЬ ЕААТ-2

Активность транспортеров глутамата можно регулировать разными способами, как с помощью фармакологических агентов, изменяя функциональные свойства транспортеров, так и влияя на их экспрессию, воздействуя на различные регуляторные клеточные системы [94]. К сожалению, в настоящее время молекулярные

механизмы, обеспечивающие эти процессы, изучены недостаточно [22]. Полное рассмотрение фармакологии транспортеров не является целью данного обзора, поэтому здесь будут рассмотрены только некоторые вещества, которые потенциально могут быть использованы для противосудорожной терапии путем воздействия на ЕААТ-2. Особое внимание будет уделено цефтриаксону, который довольно широко используется в экспериментальной терапии моделей судорожных состояний и эпилепсии. Подробное рассмотрение фармакологии транспортеров глутамата и способов регуляции их экспрессии может быть найдено в ряде недавних обзоров [22, 94, 95].

### Цефтриаксон

Цефалоспориновый антибиотик цефтриаксон из группы бета-лактамов обладает активирующим влиянием на экспрессию и активность астроцитарного транспортера глутамата ЕААТ-2 [96–98]. Впервые влияние цефтриаксона на экспрессию ЕААТ-2 было показано J. Rothstein с соавт. в 2005 году [96]. С помощью вестерн-блот анализа авторы нашли более чем двукратное увеличение экспрессии белка ЕААТ-2 после применения цефтриаксона как в *in vitro*, так и *in vivo* экспериментах. Даже спустя 3 месяца после 5-дневного введения цефтриаксона 12-недельным мышам наблюдалось 3-кратное увеличение экспрессии ЕААТ-2 в поле СА3 гиппокампа, а именно увеличение его активного сплайс-варианта ЕААТ-2а [96]. Обработка фетальных человеческих астроцитов (РНФА) цефтриаксоном также приводила к дозозависимому (до 3.5-кратного) увеличению мРНК ЕААТ-2 [98]. Следует отметить, что цефтриаксон обладает селективным активирующим эффектом на ЕААТ-2, не влияя на экспрессию ЕААТ-1, ЕААТ-3 и ЕААТ-4 [96].

Путем измерения транспорта меченного L-[<sup>3</sup>H] глутамата установлено, что цефтриаксон усиливает не только экспрессию ЕААТ-2, но и его функциональную активность в качестве транспортера глутамата [97].

Применение цефтриаксона и вызванное им увеличение экспрессии ЕААТ-2 ведет к снижению концентрации глутамата в синаптической щели и может обуславливать противосудорожный эффект цефтриаксона, показанный в ряде работ [99–103]. Так, в модели пентилентетразолового киндлинга на крысах введение цефтриаксона в дозе 200 мг/кг каждые 12 ч в течение 3 суток, начиная после 6-го введения пентилентетразола, позволило существенно ослабить проявления киндлинга. В группе крыс с лечением цефтриаксоном пентилентетразоловые судороги были слабее и короче по сравнению с группой без применения цефтриаксона [100]. Ослабление судорог, вызванных однократным введением пентилентетразола, наблюдалось у мышей двух возрастных групп (4 и 12 недель) после 6-дневного введения цефтриаксона (200 мг/кг) [101] и в сходных экспериментах у крыс [99]. Однако авторы отмечают, что применение цефтриаксона не было равно эффективным, и у части животных ослабления судорог не было выявлено [101]. Противосудорожный эффект цефтриаксона был выявлен в модели посттравматической эпилепсии [103]. Травматическое повреждение мозга вызывает снижение экспрессии белка ЕААТ-2 в коре ипсилатерального полушария и повышение экспрессии глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) у крыс, что свидетельствует о развитии астроглиоза. В дальнейшем травматическое повреждение мозга часто провоцирует развитие эпилепсии. Однако лечение цефтриаксоном (200 мг/кг, в течение 7 дней после травмы) позволяет восстановить уровень ЕААТ-2 в поврежденной коре до контрольного уровня и существенно ослабляет астроглиоз, уменьшает частоту и длительность спонтанных судорог [103].

Кроме противосудорожного эффекта цефтриаксона неоднократно показано его нейропротективное действие [37, 96, 98, 104–106]. Введение цефтриаксона снижает



ло гибель нейронов в модели глобальной ишемии мозга [107], кислородно-глюкозной депривации и дегенерации мотонейронов [96].

Однако не все экспериментальные работы подтверждают выраженный эффект цефтриаксона на экспрессию EAAT-2. Так, 5-дневное введение цефтриаксона (200 мг/кг) взрослым самцам крыс Вистар не изменило экспрессию EAAT-2 на уровне мРНК (ПЦР в реальном времени) и белка (вестерн-блот) ни в одной из изученных структур мозга: гиппокампе, миндалине, стволе мозга, гипоталамусе, стриатуме и фронтальной коре [106]. В работе 2016 г. W. Krzyzanowska с соавт. было показано, что 5-дневное введение цефтриаксона (200 мг/кг) здоровым крысам увеличивало экспрессию мРНК EAAT-2 в лобной коре и стриатуме, но не в гиппокампе, а иммуноферментный анализ на белок EAAT-2 не выявлял изменений в экспрессии ни в одной из изучаемых структур [108]. В этом же эксперименте была показана способность цефтриаксона увеличивать экспрессию мРНК и белка EAAT-2 в группе животных с фокальной ишемией, а предварительное лечение цефтриаксоном давало существенный нейропротекторный эффект при фокальной ишемии [108]. У новорожденных крыс введение цефтриаксона (200 мг/кг) в течение 3 дней избирательно увеличивало экспрессию белка EAAT-2 только в коре, но не в гиппокампе или стриатуме [105].

Эффективность использования цефтриаксона не была подтверждена в модели эпилепсии на мышах, вызванной вирусом мышинового энцефаломиелита (Theiler's Murine Encephalomyelitis Virus (TMEV)) [109]. В этой работе J. Loewen с соавт. показали, что двукратное введение цефтриаксона в дозе 400 мг/кг в течение 7 дней мышам на фоне вирусной инфекции никак не ослабляло тяжесть судорог и не уменьшало их число. Авторы, используя методы иммунофлуоресценции и вестерн-блота, смогли обнаружить небольшое, но достоверное увеличение экспрессии белка EAAT-2 только в области CA1 гиппокампа, но не в других областях гиппокампа и коры больших полушарий. Другим важным итогом их работы стал факт, что лечение цефтриаксоном не ослабило нейродегенерацию и глиоз в гиппокампе или коре, вызванные нейровоспалением и судорогами, несмотря на способность цефтриаксона повышать экспрессию EAAT-2 в гиппокампе [109].

Считается, что транскрипционный фактор NF-κB является сигнальным путем, опосредующим активирующее влияние цефтриаксона на экспрессию EAAT-2 [98]. NF-κB связывается с промотором гена EAAT-2 и усиливает его транскрипцию, а концентрация IκBα (ингибитора NF-κB) в цитоплазме, наоборот, снижается под действием цефтриаксона (в данной работе наблюдалось 2-кратное снижение концентрации IκBα) путем его протеасомной деградации. Роль NF-κB в регуляции экспрессии EAAT-2 цефтриаксоном показана в серии экспериментов с трансфекцией векторной конструкции, несущей делецию на 5'-конце промотора гена EAAT-2, в фетальные человеческие астроциты (PHFA) и их обработкой цефтриаксоном. Базальная активность промоторов с делециями -490 и -202 нуклеотида была значительно снижена, что подтвердило предположение о роли 4 сайтов связывания NF-κB в -616/-203 области промотора гена EAAT-2 для его работы. Кроме того, добавление ингибиторов NF-κB пирролидина, дитиокарбамата и SN50 отчетливо подавляло активацию EAAT-2 промотора цефтриаксоном с незначительными изменениями в базальной активности промотора [98].

#### *Другие фармакологические агенты, воздействующие на экспрессию EAAT-2*

Некоторые β-лактамы антибиотики, такие как ампициллин, цефазолин и цефоперазон, вызывали сходные эффекты в усилении экспрессии EAAT-2 в двух изученных авторами структурах мозга: префронтальной коре и прилежащем ядре [110]. Эти данные показывают, что многие β-лактамы антибиотики активируют

ЕААТ-2 на уровне транскрипции и могут служить для активации экспрессии ЕААТ2. Также активирующее действие на экспрессию ЕААТ-2 обнаружено для полусинтетического антибиотика группы тетрациклинов миноциклина [111].

Широко распространенный антиэпилептический препарат вальпроат оказывает свое противосудорожное действие при хроническом использовании, в том числе через активацию экспрессии ЕААТ-2 в гиппокампе наряду с модуляцией ГАМКергической и глутаматергической нейротрансмиссии, активацией антиапоптотических механизмов и ингибированием гистондеацетилазы [112]. Активирующее действие на экспрессию ЕААТ-2 обнаружено для трициклического антидепрессанта амитриптилина, усиливающего также экспрессию ЕААТ-1 [113].

Кроме ряда фармакологических агентов экспрессию ЕААТ-2 усиливает ряд эндогенных биологически активных веществ – эпидермальный фактор роста [114], кортизол [115] и его синтетический аналог дексаметазон [116], эстрадиол [71, 117], гистамин [118]. Другим специфическим активатором экспрессии и активности ЕААТ-2 является лиганд нейроиммуофилина GPI-1046. Было показано, что он специфически активирует экспрессию ЕААТ-2, но не ЕААТ-1 как в первичной культуре астроцитов коры мыши, в органотипической культуре спинного мозга, так и в гиппокампе, таламусе и коре мыши в экспериментах *in vivo* [119].

#### *Воздействие на функциональную активность ЕААТ-2*

Другая группа фармакологических агентов усиливает не экспрессию переносчика, а его функциональную активность. К таким веществам относится паравиксин-1, получаемый из яда паука *Parawixia bistriata* и являющийся специфическим активатором ЕААТ-2. Транспорт глутамата через переносчик зависит от градиентов ионов  $\text{Na}^+$  и, в гораздо большей степени, ионов  $\text{K}^+$  [95, 120]. Паравиксин-1 усиливает  $\text{K}^+$ -зависимые конформационные изменения транспортера, оказывая таким образом активирующее действие на его работу [120, 121]. Активность ЕААТ-2, экспрессированного в клетках культуры НЕК293, дозозависимым образом усиливал рилузол, препарат, используемый при лечении бокового амиотрофического склероза, при этом максимальная из использованных концентраций рилузола (100 мкМ) увеличивала транспортный ток на 30%. Следует отметить, что рилузол оказывал аналогичный активирующий эффект также на ЕААТ-1 и ЕААТ-3 [122].

Препарат LDN/OSU-0212320, являющийся производным пиридазина, оказывает активирующее воздействие на глутаматный транспортер ЕААТ2, было показано, что он существенно уменьшает смертность, оказывает нейропротекторный эффект и ослабляет спонтанные судороги в пилокарпиновой модели височной эпилепсии у мышей [123].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активное участие транспортеров глутамата в патогенезе судорожных состояний и эпилепсии делает их перспективной терапевтической мишенью для разработки новых противосудорожных препаратов. Снижение накопления глутамата в синаптической щели благодаря фармакологическому усилению функций транспортеров глутамата может улучшить состояние пациентов с судорожными состояниями. Однако следует иметь в виду, что при низком уровне кислорода и энергетических субстратов, а также при изменении ионных градиентов, что наблюдается при эпилептическом статусе, транспортеры глутамата могут начать работать реверсивно и, напротив, обеспечивать выход глутамата в синаптическую щель. При таких условиях противосудорожный эффект могут оказать ингибиторы транспортеров. Влияние различных активаторов и ингибиторов глутаматных транспортеров на эпилептоге-

нез на сегодняшний день изучено слабо. Дальнейшие исследования необходимы для более полного понимания их влияния на клеточном, сетевом и организменном уровне, включая не только процесс эпилептогенеза, но и сопутствующие вегетативные, когнитивные и психоэмоциональные нарушения.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке грантами РФФИ № 17-04-00898 и № 17-00-00408.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Meyer A.C., Dua T., Ma J., Saxena S., Birbeck G. Global disparities in the epilepsy treatment gap: a systematic review. *Bull. World Health Organ.* 88(4): 260–266. 2010.
2. Moshe S.L., Perucca E., Ryvlin P., Tomson T. Epilepsy: New advances. *Lancet.* 385(9971): 884–898. 2015.
3. Loscher W., Klitgaard H., Twyman R. E., Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat. Rev. Drug Discov.* 12(10): 757–776. 2013.
4. Barker-Haliski M., White H.S. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 5(8): a022863. 2015.
5. Traynelis S.F., Wollmuth L.P., McBain C.J., Menniti F.S., Vance K.M., Ogden K.K., Hansen K.B., Yuan H., Myers S.J., Dingledine R. Glutamate receptor ion channels: Structure, regulation, and function. *Pharmacol. Rev.* 62(3): 405–496. 2010.
6. Albrecht J., Zielinska M. Mechanisms of Excessive Extracellular Glutamate Accumulation in Temporal Lobe Epilepsy. *Neurochem. Res.* 42(6): 1724–1734. 2017.
7. Eid T., Gruenbaum S.E., Dhafer R., Lee T.W., Zhou Y., Danbolt N.C. The Glutamate-Glutamine Cycle in Epilepsy. *Adv. Neurobiol.* 13: 351–400. 2016.
8. Bouvier M., Szatkowski M., Amato A., Attwell D. The glial cell glutamate uptake carrier countertransports pH-changing anions. *Nature.* 360(6403): 471–474. 1992.
9. Benveniste H., Drejer J., Schousboe A., Diemer N.H. Elevation of the extracellular concentrations of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J. Neurochem.* 43(5): 1369–1374. 1984.
10. Lehmann A., Isacson H., Hamberger A. Effects of in vivo administration of kainic acid on the extracellular amino acid pool in the rabbit hippocampus. *J. Neurochem.* 40(5): 1314–1320. 1983.
11. During M.J., Spencer D.D. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet.* 341(8861): 1607–1610. 1993.
12. Cavus I., Kasoff W.S., Cassaday M.P., Jacob R., Gueorguieva R., Sherwin R.S., Krystal J.H., Spencer D.D., Abi-Saab W.M. Extracellular metabolites in the cortex and hippocampus of epileptic patients. *Ann. Neurol.* 57(2): 226–235. 2005.
13. Millan M.H., Chapman A.G., Meldrum B.S. Extracellular amino acid levels in hippocampus during pilocarpine-induced seizures. *Epilepsia.* 34(2): 139–148. 1993.
14. Szyndler J., Maciejak P., Turzynska D., Sobolewska A., Lehner M., Taracha E., Walkowiak J., Skorzewska A., Wislowska-Stanek A., Hamed A., Bidzinski A., Plaznik A. Changes in the concentration of amino acids in the hippocampus of pentylenetetrazole-kindled rats. *Neurosci. Lett.* 439(3): 245–249. 2008.
15. Pena F., Tapia R. Seizures and neurodegeneration induced by 4-aminopyridine in rat hippocampus in vivo: Role of glutamate- and GABA-mediated neurotransmission and of ion channels. *Neuroscience.* 101(3): 547–561. 2000.
16. Kanamori K., Ross B.D. Chronic electrographic seizure reduces glutamine and elevates glutamate in the extracellular fluid of rat brain. *Brain Res.* 1371: 180–191. 2011.
17. Meurs A., Clinckers R., Ebinger G., Michotte Y., Smolders I. Seizure activity and changes in hippocampal extracellular glutamate, GABA, dopamine and serotonin. *Epilepsia.* 49(1): 50–59. 2008.
18. Smolders I., Khan G.M., Manil J., Ebinger G., Michotte Y. NMDA receptor-mediated pilocarpine-induced seizures: characterization in freely moving rats by microdialysis. *Br. J. Pharmacol.* 121(6): 1171–1179. 1997.
19. During M., Spencer D. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet.* 341(8861): 1607–1610. 1993.
20. Thomas P., Phillips J., Delanty N., O'Connor W. Elevated extracellular levels of glutamate, aspartate and gamma-aminobutyric acid within the intraoperative, spontaneously epileptiform human hippocampus. *Epilepsia.* 44(1): 73–79. 2003.
21. Urbanska E.M., Czuczwar S.J., Kleinrok Z., Turski W.A. Excitatory amino acids in epilepsy. *Restor. Neurol. and Neurosci.* 13(1, 2): 25–39. 1998.

22. Pajarillo E., Rizor A., Lee J., Aschner M., Lee E. The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: Potential targets for neurotherapeutics. *Neuropharmacology* 2019.
23. Tanaka K. Cloning and expression of a glutamate transporter from mouse brain. *Neurosci. Lett.* 159(1): 183–186. 1993.
24. Pines G., Danbolt N. C., Bjørås M., Zhang Y., Bendahan A., Eide L., Koepsell H., Storm-Mathisen J., Seeberg E., Kanner B. I. Cloning and expression of a rat brain L-glutamate transporter. *Nature.* 360(6403): 464. 1992.
25. Kanai Y., Hediger M.A. Primary structure and functional characterization of a high-affinity glutamate transporter. *Nature.* 360(6403): 467. 1992.
26. Fairman W., Vandenberg R., Arriza J., Kavanaugh M., Amara S. An excitatory amino-acid transporter with properties of a ligand-gated chloride channel. *Nature.* 375(6532): 599. 1995.
27. Arriza J.L., Eliasof S., Kavanaugh M.P., Amara S.G. Excitatory amino acid transporter 5, a retinal glutamate transporter coupled to a chloride conductance. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 94(8): 4155–4160. 1997.
28. Lehre K.P., Levy L.M., Ottersen O.P., Storm-Mathisen J., Danbolt N.C. Differential expression of two glial glutamate transporters in the rat brain: Quantitative and immunocytochemical observations. *J. Neurosci.* 15(3): 1835–1853. 1995.
29. Karki P., Lee E., Aschner M. Manganese neurotoxicity: A focus on glutamate transporters. *Ann. Occup. Environ. Med.* 25(1): 4. 2013.
30. Parkin G.M., Udawela M., Gibbons A., Dean B. Glutamate transporters, EAAT1 and EAAT2, are potentially important in the pathophysiology and treatment of schizophrenia and affective disorders. *World J. Psychiatry.* 8(2): 51–63. 2018.
31. Schmitt A., Asan E., Lesch K.P., Kugler P. A splice variant of glutamate transporter GLT1/EAAT2 expressed in neurons: Cloning and localization in rat nervous system. *Neuroscience.* 109(1): 45–61. 2002.
32. Chen W., Mahadomrongkul V., Berger U.V., Bassan M., DeSilva T., Tanaka K., Irwin N., Aoki C., Rosenberg P.A. The glutamate transporter GLT1a is expressed in excitatory axon terminals of mature hippocampal neurons. *J. Neurosci.* 24(5): 1136–1148. 2004.
33. Rothstein J.D., Martin L., Levey A.I., Dykes-Hoberg M., Jin L., Wu D., Nash N., Kuncl R.W. Localization of neuronal and glial glutamate transporters. *Neuron.* 13(3): 713–725. 1994.
34. Bjorn-Yoshimoto W.E., Underhill S.M. The importance of the excitatory amino acid transporter 3 (EAAT3). *Neurochem. Int.* 98: 4–18. 2016.
35. Nagao S., Kwak S., Kanazawa I. EAAT4, a glutamate transporter with properties of a chloride channel, is predominantly localized in Purkinje cell dendrites, and forms parasagittal compartments in rat cerebellum. *Neuroscience.* 78(4): 929–933. 1997.
36. Tanaka K., Watase K., Manabe T., Yamada K., Watanabe M., Takahashi K., Iwama H., Nishikawa T., Ichihara N., Kikuchi T. Epilepsy and exacerbation of brain injury in mice lacking the glutamate transporter GLT-1. *Science.* 276(5319): 1699–1702. 1997.
37. Kim K., Lee S.G., Kegelman T.P., Su Z.Z., Das S.K., Dash R., Dasgupta S., Barral P.M., Hedvat M., Diaz P., Reed J.C., Stebbins J.L., Pellecchia M., Sarkar D., Fisher P.B. Role of excitatory amino acid transporter-2 (EAAT2) and glutamate in neurodegeneration: Opportunities for developing novel therapeutics. *J. Cell. Physiol.* 226(10): 2484–2493. 2011.
38. Mookherjee P., Green P.S., Watson G., Marques M.A., Tanaka K., Meeker K.D., Meabon J.S., Li N., Zhu P., Olson V.G. GLT-1 loss accelerates cognitive deficit onset in an Alzheimer's disease animal model. *J. Alzheimer's Dis.* 26(3): 447–455. 2011.
39. Holmseth S., Dehnes Y., Huang Y.H., Follin-Arbelet V.V., Grutle N.J., Mylonakou M.N., Plachez C., Zhou Y., Furness D.N., Bergles D.E., Lehre K.P., Danbolt N.C. The density of EAAC1 (EAAT3) glutamate transporters expressed by neurons in the mammalian CNS. *J. Neurosci.* 32(17): 6000–6013. 2012.
40. Rothstein J.D., Dykes-Hoberg M., Pardo C.A., Bristol L.A., Jin L., Kuncl R.W., Kanai Y., Hediger M.A., Wang Y., Schielke J.P., Welty D.F. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron.* 16(3): 675–686. 1996.
41. Sullivan R., Rauen T., Fischer F., Wiessner M., Grewer C., Bicho A., Pow D.V. Cloning, transport properties, and differential localization of two splice variants of GLT-1 in the rat CNS: Implications for CNS glutamate homeostasis. *Glia.* 45(2): 155–169. 2004.
42. Utsunomiya-Tate N., Endou H., Kanai Y. Tissue specific variants of glutamate transporter GLT-1. *FEBS Lett.* 416(3): 312–316. 1997.
43. Vallejo-Illarramendi A., Domercq M., Matute C. A novel alternative splicing form of excitatory amino acid transporter 1 is a negative regulator of glutamate uptake. *J. Neurochem.* 95(2): 341–348. 2005.
44. Jin X.P., Peng J.B., Huang F., Zhu Y.N., Fei J., Guo L.H. A mRNA molecule encoding truncated excitatory amino acid carrier 1 (EAAC1) protein (EAAC2) is transcribed from an independent promoter but not an alternative splicing event. *Cell Res.* 12(3–4): 257–262. 2002.
45. Jen J.C., Wan J., Palos T.P., Howard B.D., Baloh R.W. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology.* 65(4): 529–534. 2005.

46. *Poletti S., Riberto M., Vai B., Ghiglini D., Lorenzi C., Vitali A., Brioschi S., Locatelli C., Serretti A., Colombo C., Benedetti F.* A Glutamate Transporter EAAT1 Gene Variant Influences Amygdala Functional Connectivity in Bipolar Disorder. *J. Mol. Neurosci.* 65(4): 536–545. 2018.
47. *Reyes N., Ginter C., Boudker O.* Transport mechanism of a bacterial homologue of glutamate transporters. *Nature.* 462(7275): 880–885. 2009.
48. *Kanai Y., Hediger M.A.* The glutamate and neutral amino acid transporter family: Physiological and pharmacological implications. *Eur. J. Pharmacol.* 479(1–3): 237–247. 2003.
49. *Zerangue N., Kavanaugh M.P.* Flux coupling in a neuronal glutamate transporter. *Nature.* 383(6601): 634–637. 1996.
50. *Greuer C., Rauert T.* Electrogenic glutamate transporters in the CNS: Molecular mechanism, pre-steady-state kinetics, and their impact on synaptic signaling. *J. Membr. Biol.* 203(1): 1–20. 2005.
51. *Jabaudon D., Scanziani M., Gahwiler B.H., Gerber U.* Acute decrease in net glutamate uptake during energy deprivation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 97(10): 5610–5615. 2000.
52. *Billups B., Attwell D.* Modulation of non-vesicular glutamate release by pH. *Nature.* 379(6561): 171–174. 1996.
53. *Tessler S., Danbolt N.C., Faull R.L., Storm-Mathisen J., Emson P.C.* Expression of the glutamate transporters in human temporal lobe epilepsy. *Neuroscience.* 88(4): 1083–1091. 1999.
54. *Eid T., Thomas M.J., Spencer D.D., Runden-Pran E., Lai J.C., Malthankar G.V., Kim J.H., Danbolt N.C., Ottersen O.P., de Lanerolle N.C.* Loss of glutamine synthetase in the human epileptogenic hippocampus: Possible mechanism for raised extracellular glutamate in mesial temporal lobe epilepsy. *Lancet.* 363(9402): 28–37. 2004.
55. *Bjornsen L.P., Eid T., Holmseth S., Danbolt N.C., Spencer D.D., de Lanerolle N.C.* Changes in glial glutamate transporters in human epileptogenic hippocampus: Inadequate explanation for high extracellular glutamate during seizures. *Neurobiol. Dis.* 25(2): 319–330. 2007.
56. *Mathern G.W., Mendoza D., Lozada A., Pretorius J.K., Dehnes Y., Danbolt N.C., Nelson N., Leite J.P., Chimelli L., Born D.E., Sakamoto A.C., Assirati J.A., Fried I., Peacock W.J., Ojemann G.A., Adelson P.D.* Hippocampal GABA and glutamate transporter immunoreactivity in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 52(3): 453–472. 1999.
57. *Proper E.A., Hoogland G., Kappen S.M., Jansen G.H., Rensen M.G., Schrama L.H., van Veelen C.W., van Rijen P.C., van Nieuwenhuizen O., Gispen W.H., de Graan P.N.* Distribution of glutamate transporters in the hippocampus of patients with pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Brain.* 125(Pt 1): 32–43. 2002.
58. *Hoogland G., van Oort R.J., Proper E.A., Jansen G.H., van Rijen P.C., van Veelen C.W., van Nieuwenhuizen O., Troost D., de Graan P.N.* Alternative splicing of glutamate transporter EAAT2 RNA in neocortex and hippocampus of temporal lobe epilepsy patients. *Epilepsia.* 45(2–3): 75–82. 2004.
59. *Vasilev D.S., Tumanova N.L., Kim K.K., Lavrentyeva V.V., Lukomskaya N.Y., Zhuravin I.A., Magazanik L.G., Zaitsev A.V.* Transient Morphological Alterations in the Hippocampus After Pentylentetrazole-Induced Seizures in Rats. *Neurochem. Res.* 43(3): 454–465. 2018.
60. *Zaitsev A.V., Kim K.K., Vasilev D.S., Lukomskaya N.Y., Lavrentyeva V.V., Tumanova N.L., Zhuravin I.A., Magazanik L.G.* N-methyl-D-aspartate receptor channel blockers prevent pentylentetrazole-induced convulsions and morphological changes in rat brain neurons. *J. Neurosci. Res.* 93(3): 454–465. 2015.
61. *Curia G., Longo D., Biagini G., Jones R.S., Avoli M.* The pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *J. Neurosci. Methods.* 172(2): 143–157. 2008.
62. *Kalemenev S.V., Zubareva O.E., Frolova E.V., Sizov V.V., Lavrentyeva V.V., Lukomskaya N.Y., Kim K., Zaitsev A.V., Magazanik L.G.* Impairment of exploratory behavior and spatial memory in adolescent rats in lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Dokl. Biol. Sci.* 463: 175–177. 2015.
63. *Wolf D.C., Bueno-Junior L.S., Lopes-Aguiar C., Do Val Da Silva R.A., Kandratavicius L., Leite J.P.* The frequency of spontaneous seizures in rats correlates with alterations in sensorimotor gating, spatial working memory, and parvalbumin expression throughout limbic regions. *Neuroscience.* 312: 86–98. 2016.
64. *Suleymanova E.M., Gulyaev M.V., Abbasova K.R.* Structural alterations in the rat brain and behavioral impairment after status epilepticus: An MRI study. *Neuroscience.* 315: 79–90. 2016.
65. *Lopes M.W., Lopes S.C., Santos D.B., Costa A.P., Goncalves F.M., de Mello N., Prediger R.D., Farina M., Walz R., Leal R.B.* Time course evaluation of behavioral impairments in the pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsia.* 55: 92–100. 2016.
66. *Detour J., Schroeder H., Desor D., Nehlig A.* A 5-month period of epilepsy impairs spatial memory, decreases anxiety, but spares object recognition in the lithium-pilocarpine model in adult rats. *Epilepsia.* 46(4): 499–508. 2005.
67. *Chen S., Zeng X., Zong W., Wang X., Chen L., Zhou L., Li C., Huang Q., Huang X., Zeng G., Hu K., Ouyang D.S.* Aucubin Alleviates Seizures Activity in Li-Pilocarpine-Induced Epileptic Mice: Involvement of Inhibition of Neuroinflammation and Regulation of Neurotransmission. *Neurochem. Res.* 44(2): 472–484. 2019.
68. *Zubareva O., Kovalenko A., Karyakin V., Kalemenev S., Lavrent'eva V., Magazanik L., Zaitsev A.* Changes in the Expression of Genes of the Glutamate Transporter and Subunits of the NMDA

- and AMPA Receptors in the Rat Amygdala in the Lithium–Pilocarpine Model of Epilepsy. *Neurochem. J.* 12(3): 222–227. 2018.
69. *Zubareva O.E., Kovalenko A.A., Kalemenev S.V., Schwarz A.P., Karyakin V.B., Zaitsev A.V.* Alterations in mRNA expression of glutamate receptor subunits and excitatory amino acid transporters following pilocarpine-induced seizures in rats. *Neurosci. Lett.* 686: 94–100. 2018.
  70. *Lopes M.W., Soares F.M., de Mello N., Nunes J.C., Cajado A.G., de Brito D., de Cordova F.M., da Cunha R.M., Walz R., Leal R.B.* Time-dependent modulation of AMPA receptor phosphorylation and mRNA expression of NMDA receptors and glial glutamate transporters in the rat hippocampus and cerebral cortex in a pilocarpine model of epilepsy. *Exp. Brain Res.* 226(2): 153–163. 2013.
  71. *Sarfi M., Elahdadi Salmani M., Goudarzi I., Lashkar Boluki T., Abrari K.* Evaluating the role of astrocytes on beta-estradiol effect on seizures of Pilocarpine epileptic model. *Eur. J. Pharmacol.* 797: 32–38. 2017.
  72. *Crino P.B., Jin H., Shumate M.D., Robinson M.B., Coulter D.A., Brooks-Kayal A.R.* Increased expression of the neuronal glutamate transporter (EAAT3/EAAC1) in hippocampal and neocortical epilepsy. *Epilepsia.* 43(3): 211–218. 2002.
  73. *Sakurai M., Kurokawa H., Shimada A., Nakamura K., Miyata H., Morita T.* Excitatory amino acid transporter 2 downregulation correlates with thalamic neuronal death following kainic acid-induced status epilepticus in rat. *Neuropathology.* 35(1): 1–9. 2015.
  74. *Hubbard J.A., Szu J.I., Yonan J.M., Binder D.K.* Regulation of astrocyte glutamate transporter-1 (GLT1) and aquaporin-4 (AQP4) expression in a model of epilepsy. *Exp. Neurol.* 283(Pt A): 85–96. 2016.
  75. *Nonaka M., Kohmura E., Yamashita T., Shimada S., Tanaka K., Yoshimine T., Tohyama M., Hayakawa T.* Increased transcription of glutamate-aspartate transporter (GLAST/GluT-1) mRNA following kainic acid-induced limbic seizure. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 55(1): 54–60. 1998.
  76. *Takahashi D.K., Vargas J.R., Wilcox K.S.* Increased coupling and altered glutamate transport currents in astrocytes following kainic-acid-induced status epilepticus. *Neurobiol. Dis.* 40(3): 573–585. 2010.
  77. *Samuelsson C., Kumlien E., Flink R., Lindholm D., Ronne-Engstrom E.* Decreased cortical levels of astrocytic glutamate transport protein GLT-1 in a rat model of posttraumatic epilepsy. *Neurosci. Lett.* 289(3): 185–188. 2000.
  78. *Ueda Y., Doi T., Tokumaru J., Yokoyama H., Nakajima A., Mitsuyama Y., Ohya-Nishiguchi H., Kamada H., Willmore L.J.* Collapse of extracellular glutamate regulation during epileptogenesis: down-regulation and functional failure of glutamate transporter function in rats with chronic seizures induced by kainic acid. *J. Neurochem.* 76(3): 892–900. 2001.
  79. *Yu Y.H., Xie W., Zhao Y.Y.* [Effects of heterotherapy for homopathy on the metabolism path of glutamate in the pentylenetetrazol-kindled seizure rats' hippocampus]. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 33(1): 95–99. 2013.
  80. *Ingram E.M., Wiseman J.W., Tessler S., Emson P.C.* Reduction of glial glutamate transporters in the parietal cortex and hippocampus of the EL mouse. *J. Neurochem.* 79(3): 564–675. 2001.
  81. *Ghijsen W.E., da Silva Aresta Belo A.I., Zuiderwijk M., Lopez da Silva F.H.* Compensatory change in EAAC1 glutamate transporter in rat hippocampus CA1 region during kindling epileptogenesis. *Neurosci. Lett.* 276(3): 157–160. 1999.
  82. *Журавлева З.Н., Журавлев Г.И., Самохина Е.И.* Изменение взаимодействий между астроцитарными отростками и синаптическими окончаниями при генерации эпилептиформной активности. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*, 105(6): 707–715. 2019. [*Zhuravleva Z.N., Zhuravlev G.I., Samokhina E.I.* Changes in interactions between astrocytic processes and synaptic endings during the generation of epileptiform activity. *Russ. J. Physiol.* 105(6): 707–715. 2019. (in Russ.)].
  83. *Plata A., Lebedeva A., Denisov P., Nosova O., Postnikova T.Y., Pimashkin A., Brazhe A., Zaitsev A.V., Rusakov D.A., Semyanov A.* Astrocytic Atrophy Following Status Epilepticus Parallels Reduced  $Ca^{2+}$  Activity and Impaired Synaptic Plasticity in the Rat Hippocampus. *Front. Mol. Neurosci.* 11: 215. 2018.
  84. *Murphy-Royal C., Dupuis J.P., Varela J.A., Panatier A., Pinson B., Baufreton J., Groc L., Oliet S.H.* Surface diffusion of astrocytic glutamate transporters shapes synaptic transmission. *Nat. Neurosci.* 18(2): 219–226. 2015.
  85. *Watake K., Hashimoto K., Kano M., Yamada K., Watanabe M., Inoue Y., Okuyama S., Sakagawa T., Ogawa S., Kawashima N., Hori S., Takimoto M., Wada K., Tanaka K.* Motor discoordination and increased susceptibility to cerebellar injury in GLAST mutant mice. *Eur. J. Neurosci.* 10(3): 976–988. 1998.
  86. *Watanabe T., Morimoto K., Hirao T., Suwaki H., Watake K., Tanaka K.* Amygdala-kindled and pentylenetetrazole-induced seizures in glutamate transporter GLAST-deficient mice. *Brain Res.* 845(1): 92–96. 1999.
  87. *Nagatomo K., Ueda Y., Doi T., Takaki M., Tsuru N.* Functional role of GABA transporters for kindling development in GLAST KO mice. *Neurosci. Res.* 57(2): 319–321. 2007.

88. *Tsuru N., Ueda Y., Doi T.* Amygdaloid kindling in glutamate transporter (GLAST) knockout mice. *Epilepsia*. 43(8): 805–811. 2002.
89. *Tanaka K., Watase K., Manabe T., Yamada K., Watanabe M., Takahashi K., Iwama H., Nishikawa T., Ichihara N., Kikuchi T., Okuyama S., Kawashima N., Hori S., Takimoto M., Wada K.* Epilepsy and exacerbation of brain injury in mice lacking the glutamate transporter GLT-1. *Science*. 276(5319): 1699–1702. 1997.
90. *Petr G.T., Sun Y., Frederick N.M., Zhou Y., Dhamne S.C., Hameed M.Q., Miranda C., Bedoya E.A., Fischer K.D., Arnsen W., Wang J., Danbolt N.C., Rotenberg A., Aoki C.J., Rosenberg P.A.* Conditional deletion of the glutamate transporter GLT-1 reveals that astrocytic GLT-1 protects against fatal epilepsy while neuronal GLT-1 contributes significantly to glutamate uptake into synaptosomes. *J. Neurosci*. 35(13): 5187–5201. 2015.
91. *Kong Q., Takahashi K., Schulte D., Stouffer N., Lin Y., Lin C.L.* Increased glial glutamate transporter EAAT2 expression reduces epileptogenic processes following pilocarpine-induced status epilepticus. *Neurobiol. Dis.* 47(2): 145–154. 2012.
92. *Peghini P., Janzen J., Stoffel W.* Glutamate transporter EAAC-1-deficient mice develop dicarboxylic aminoaciduria and behavioral abnormalities but no neurodegeneration. *EMBO J.* 16(13): 3822–3832. 1997.
93. *Sepkuty J.P., Cohen A.S., Eccles C., Rafiq A., Behar K., Ganel R., Coulter D.A., Rothstein J.D.* A neuronal glutamate transporter contributes to neurotransmitter GABA synthesis and epilepsy. *J. Neurosci*. 22(15): 6372–6379. 2002.
94. *Vandenberg R.J., Ryan R.M.* Mechanisms of glutamate transport. *Physiol. Rev.* 93(4): 1621–1657. 2013.
95. *Fontana A.C.* Current approaches to enhance glutamate transporter function and expression. *J. Neurochem.* 134(6): 982–1007. 2015.
96. *Rothstein J.D., Patel S., Regan M.R., Haenggli C., Huang Y.H., Bergles D.E., Jin L., Dykes Hoberg M., Vidensky S., Chung D.S., Toan S.V., Bruijn L.I., Su Z.Z., Gupta P., Fisher P.B.* Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*. 433(7021): 73–77. 2005.
97. *Lee E., Sidoryk-Wegrzynowicz M., Yin Z., Webb A., Son D.S., Aschner M.* Transforming growth factor- $\alpha$  mediates estrogen-induced upregulation of glutamate transporter GLT-1 in rat primary astrocytes. *Glia*. 60(7): 1024–1036. 2012.
98. *Lee S.G., Su Z.Z., Emdad L., Gupta P., Sarkar D., Borjabad A., Volsky D.J., Fisher P.B.* Mechanism of ceftriaxone induction of excitatory amino acid transporter-2 expression and glutamate uptake in primary human astrocytes. *J. Biol. Chem.* 283(19): 13116–13123. 2008.
99. *Uyanikgil Y., Ozkeskek K., Cavusoglu T., Solmaz V., Tumer M.K., Erbas O.* Positive effects of ceftriaxone on pentylenetetrazol-induced convulsion model in rats. *Int. J. Neurosci.* 126(1): 70–75. 2016.
100. *Hussein A.M., Ghalwash M., Magdy K., Abulseoud O.A.* Beta Lactams Antibiotic Ceftriaxone Modulates Seizures, Oxidative Stress and Connexin 43 Expression in Hippocampus of Pentylenetetrazole Kindled Rats. *J. Epil. Res.* 6(1): 8–15. 2016.
101. *Jelenkovic A.V., Jovanovic M.D., Stanimirovic D.D., Bokonic D.D., Ocic G.G., Boskovic B.S.* Beneficial effects of ceftriaxone against pentylenetetrazole-evoked convulsions. *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 233(11): 1389–1394. 2008.
102. *Soni N., Koushal P., Reddy B.V., Deshmukh R., Kumar P.* Effect of GLT-1 modulator and P2X7 antagonists alone and in combination in the kindling model of epilepsy in rats. *Epil. Behav.* 48: 4–14. 2015.
103. *Goodrich G.S., Kabakov A.Y., Hameed M.Q., Dhamne S.C., Rosenberg P.A., Rotenberg A.* Ceftriaxone treatment after traumatic brain injury restores expression of the glutamate transporter, GLT-1, reduces regional gliosis, and reduces post-traumatic seizures in the rat. *J. Neurotrauma*. 30(16): 1434–1441. 2013.
104. *Hameed M.Q., Hsieh T.H., Morales-Quezada L., Lee H.H.C., Damar U., MacMullin P.C., Hensch T.K., Rotenberg A.* Ceftriaxone Treatment Preserves Cortical Inhibitory Interneuron Function via Transient Salvage of GLT-1 in a Rat Traumatic Brain Injury Model. *Cereb. Cortex*. 1–13. 2018.
105. *Lai P.C., Huang Y.T., Wu C.C., Lai C.J., Wang P.J., Chiu T.H.* Ceftriaxone attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *J. Biomed. Sci.* 18: 69. 2011.
106. *Thone-Reineke C., Neumann C., Namsolleck P., Schmerbach K., Krikov M., Scheffe J.H., Lucht K., Hortnagl H., Godes M., Muller S., Rumschussel K., Funke-Kaiser H., Villringer A., Steckelings U.M., Unger T.* The beta-lactam antibiotic, ceftriaxone, dramatically improves survival, increases glutamate uptake and induces neurotrophins in stroke. *J. Hypertens.* 26(12): 2426–2435. 2008.
107. *Hu Y.Y., Xu J., Zhang M., Wang D., Li L., Li W.B.* Ceftriaxone modulates uptake activity of glial glutamate transporter-1 against global brain ischemia in rats. *J. Neurochem.* 132(2): 194–205. 2015.
108. *Krzyzanowska W., Pomierny B., Budziszewska B., Filip M., Pera J.* N-Acetylcysteine and Ceftriaxone as Preconditioning Strategies in Focal Brain Ischemia: Influence on Glutamate Transporters Expression. *Neurotox. Res.* 29(4): 539–550. 2016.

109. Loewen J. L., Albertini G., Dahle E. J., Sato H., Smolders I. J., Massie A., Wilcox K. S. Genetic and pharmacological manipulation of glial glutamate transporters does not alter infection-induced seizure activity. *Exp. Neurol.* 318: 50–60. 2019.
110. Rao P.S., Goodwani S., Bell R.L., Wei Y., Boddu S.H., Sari Y. Effects of ampicillin, cefazolin and cefoperazone treatments on GLT-1 expressions in the mesocorticolimbic system and ethanol intake in alcohol-preferring rats. *Neuroscience.* 295: 164–174. 2015.
111. Nie H., Zhang H., Weng H.R. Minocycline prevents impaired glial glutamate uptake in the spinal sensory synapses of neuropathic rats. *Neuroscience.* 170(3): 901–912. 2010.
112. Hassel B., Iversen E.G., Gjerstad L., Tauboll E. Up-regulation of hippocampal glutamate transport during chronic treatment with sodium valproate. *J. Neurochem.* 77(5): 1285–1292. 2001.
113. Mao Q.X., Yang T.D. Amitriptyline upregulates EAAT1 and EAAT2 in neuropathic pain rats. *Brain Res. Bull.* 81(4–5): 424–427. 2010.
114. Zelenai O., Schlag B.D., Gochenauer G.E., Ganel R., Song W., Beesley J.S., Grinspan J.B., Rothstein J.D., Robinson M.B. Epidermal growth factor receptor agonists increase expression of glutamate transporter GLT-1 in astrocytes through pathways dependent on phosphatidylinositol 3-kinase and transcription factor NF-kappaB. *Mol. Pharmacol.* 57(4): 667–678. 2000.
115. Tian G., Lai L., Guo H., Lin Y., Butchbach M.E., Chang Y., Lin C.L. Translational control of glial glutamate transporter EAAT2 expression. *J. Biol. Chem.* 282(3): 1727–1737. 2007.
116. Wen Z.H., Wu G.J., Chang Y.C., Wang J.J., Wong C.S. Dexamethasone modulates the development of morphine tolerance and expression of glutamate transporters in rats. *Neuroscience.* 133(3): 807–817. 2005.
117. Karki P., Smith K., Johnson J., Jr., Lee E. Astrocyte-derived growth factors and estrogen neuroprotection: role of transforming growth factor-alpha in estrogen-induced upregulation of glutamate transporters in astrocytes. *Mol. Cell. Endocrinol.* 389(1–2): 58–64. 2014.
118. Fang Q., Hu W.W., Wang X.F., Yang Y., Lou G.D., Jin M.M., Yan H.J., Zeng W.Z., Shen Y., Zhang S.H., Xu T.L., Chen Z. Histamine up-regulates astrocytic glutamate transporter 1 and protects neurons against ischemic injury. *Neuropharmacology.* 77: 156–166. 2014.
119. Ganel R., Ho T., Maragakis N.J., Jackson M., Steiner J.P., Rothstein J.D. Selective up-regulation of the glial Na<sup>+</sup>-dependent glutamate transporter GLT1 by a neuroimmunophilin ligand results in neuroprotection. *Neurobiol. Dis.* 21(3): 556–567. 2006.
120. Mortensen O.V., Liberato J.L., Coutinho-Netto J., Dos Santos W.F., Fontana A.C. Molecular determinants of transport stimulation of EAAT2 are located at interface between the trimerization and substrate transport domains. *J. Neurochem.* 133(2): 199–210. 2015.
121. Fontana A.C., de Oliveira Belebani R., Wojewodzic M.W., Ferreira Dos Santos W., Coutinho-Netto J., Grutle N.J., Watts S.D., Danbolt N.C., Amara S.G. Enhancing glutamate transport: mechanism of action of Parawixin1, a neuroprotective compound from Parawixia bistriata spider venom. *Mol. Pharmacol.* 72(5): 1228–1237. 2007.
122. Fumagalli E., Funicello M., Rauen T., Gobbi M., Mennini T. Riluzole enhances the activity of glutamate transporters GLAST, GLT1 and EAAC1. *Eur. J. Pharmacol.* 578(2–3): 171–176. 2008.
123. Kong Q., Chang L.C., Takahashi K., Liu Q., Schulte D.A., Lai L., Ibabao B., Lin Y., Stouffer N., Das Mukhopadhyay C., Xing X., Seyb K.I., Cuny G.D., Glicksman M.A., Lin C.L. Small-molecule activator of glutamate transporter EAAT2 translation provides neuroprotection. *J. Clin. Invest.* 124(3): 1255–1267. 2014.

### Glutamate Transporters (EAATs 1–3) as Contributors to the Pathogenesis and Promising Therapeutic Targets in Epilepsy

I. V. Smolensky<sup>a</sup>, S. V. Ovsepiyan<sup>b, c, d</sup>, A. V. Zaitsev<sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup>*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

<sup>b</sup>*Department of Experimental Neurobiology, National Institute of Mental Health, Prague, Czech Republic*

<sup>c</sup>*Department of Psychiatry and Medical Psychology, Third Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Ireland*

<sup>d</sup>*International Centre for Neurotherapeutics, Dublin City University, Dublin, Ireland*

\*E-mail: aleksey\_zaitsev@mail.ru

Epilepsy is one of the most common neurological diseases, with drug-resistant seizures reported in 30% of patients. Hence, there is pressing need in the development of new pharmacological approaches. In some drug-resistant forms of epilepsy, the mechanisms for the glutamate removal from the synaptic cleft may be compromised. A promising approach for such pathological conditions is enhancement of the functional activity of



glutamate transporters. In this review, we analyze the emerging data on changes in the expression of excitatory amino acid transporters (EAAT) in human epilepsy, as well as in animal models of epileptic seizures. The pharmacological and molecular approaches which change the expression and activity of EAATs, with effects on epileptic seizures are considered. Special attention is paid to the analysis of the use of the antibiotic ceftriaxone, which is a potent enhancer of the expression and activity of EAAT-2, and a potential therapeutic candidate.

*Keywords:* epilepsy, excitatory amino acid transporter, ceftriaxone, epilepsy model, glutamate

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Смоленский И.В., Овсепян С.В., Зайцев А.В. Транспортеры глутамата (EAAT-1–3) как фактор патогенеза и перспективная терапевтическая мишень при эпилепсии. Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 105(9): 1096–1112.

DOI: 10.1134/S0869813919090097

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Smolensky I.V., Ovsepian S.V., Zaitsev A.V. Glutamate transporters (EAATs 1–3) as contributors to the pathogenesis and promising therapeutic targets in epilepsy. Russian Journal of Physiology. 105(9): 1096–1112.

DOI: 10.1134/S0869813919090097