

УДК 616.83

**О.А. КОФАНОВА, Я.Р. НАРЦИССОВ**

Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии, 115404, г. Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14

## Роль мембранных переносчиков глутамата в формировании патологии центральной нервной системы

**Кофанова Ольга Анатольевна** — младший научный сотрудник, тел. (495) 327-49-87, e-mail: olga.kofanova@gmail.com**Нарциссов Ярослав Рюрикович** — кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий сектором, тел. (495) 327-49-87

*Поддержание гомеостаза глутамата является важнейшим аспектом физиологического функционирования ЦНС, а его нарушение приводит к формированию множества неврологических заболеваний. Одну из важнейших ролей в балансе содержания данной аминокислоты играют мембранные переносчики семейства EAAT. В обзоре обсуждается их роль в поддержании уровня глутамата в клетках мозга и возможность регуляции данного процесса естественными метаболитами и ксенобиотиками.*

**Ключевые слова:** глутамат, глутаматные переносчики, патологии ЦНС.

**O.A. KOFANOVA, Ya.R. NARTSISSOV**

Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology, 24 6th Radialnaya St., bld. 14, Moscow, Russian Federation, 115404

## Role of membrane glutamate transporters in central nervous system pathology formation

**Kofanova O.A.** — Junior Researcher, tel. (495) 327-49-87, e-mail: olga.kofanova@gmail.com**Nartsissov Ya.R.** — PhD (Physics and Mathematics), Associate Professor, Head of Department, tel. (495) 327-49-87

*Glutamate homeostasis maintenance is one of the most important aspects in physiological functioning of central nervous system, while its disturbance results in the variety of neurological diseases. Membrane glutamate transporters of EAATs family play one of the fundamental roles in the balance of this amino acid. The role of glutamate transporters in maintenance of glutamate in brain cells and probability of their regulation by metabolites and xenobiotics are discussed in present review.*

**Key words:** glutamate, glutamate transporters, EAATs, CNS pathologies.

С 80-х годов XX века L-глутамат (соль L-глутаминовой кислоты, часто терминологически обозначаемая по аниону диссоциированного в растворе соединения) полноправно считается нейромедиатором центральной нервной системы млекопитающих [1], хотя ранее предполагалось, что данная аминокислота необходима лишь как участник нормального метаболизма клеток [2]. В настоящее время известно, что L-глутаминовая кислота является важнейшим нейромедиатором и играет роль в нормальном функционировании и развитии ЦНС, включая сознание, память и процесс запоминания информации, индукцию и элиминацию синапсов, клеточную миграцию, дифференцировку и гибель. Нарушение гомеостаза глутамата является характерной чертой многих заболеваний ЦНС и психологических расстройств. Необходимо отметить, что большинство исследований относительно роли глутамата при патологиях посвящены работе глутаматных рецепторов, механизмов высвобождения и метаболизма глутамата, а также неглутаматэргическим стратегиям защиты клеток мозга от чрезмерной стимуляции (т.е. применению антагонистов глутаматных рецепторов и блокаторов натриевых каналов), и лишь ограниченное число литературных источников затрагивает важность глутаматных переносчиков в условиях патологии [3].

Задачей данной статьи является обобщение основных аспектов современных представлений о роли трансмембранного переноса упомянутой аминокислоты при различных патологиях ЦНС для практикующих врачей.

### Глутаминовая кислота в клетках мозга: ее источники и пути метаболизма

Человеческий мозг содержит большое количество глутаминовой кислоты (до 20 мМ), которая преимущественно локализована в цитоплазме нейронов — 10-15 мМ, внутри пресинаптических везикул [4]. Причем концентрация глутамата в таких везикулах

может достигать величины 100 мМ. Цитоплазматическая концентрация глутамата в астроцитах составляет лишь 0,1-5 мМ по причине высокой активности глутаминсинтетазы, быстро метаболизирующей глутамат в глутамин [5]. Концентрация глутамата в синаптической щели в нормальных условиях должна поддерживаться в пределах нескольких мкМ, во избежание чрезмерной активации глутаматных рецепторов. Также некоторое количество глутаминовой кислоты содержится в межклеточном пространстве, разделяющем нейроны и окружающие их глиальные клетки. Глутаматэргические синапсы составляют почти треть всех возбуждающих синапсов ЦНС [6].

Главный источник глутамата в мозге — это его синтез в нейронах и астроцитах из  $\alpha$ -кетоглутарата, одного из метаболитов цикла трикарбоновых кислот, поскольку проницаемость гемато-энцефалического барьера для глутамата значительно ниже, чем для других аминокислот [7].

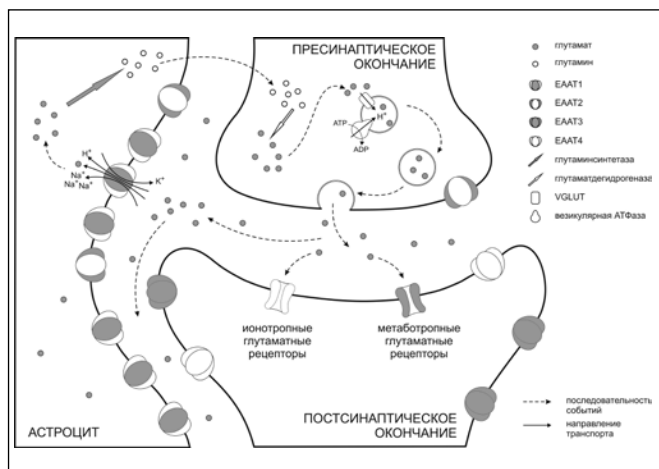
Окружающее синаптическое пространство астроциты захватывают до 90% глутамата, который быстро превращается в глутамин под действием фермента глутаминсинтетазы. Синтезированный глутамин переносится в пресинапс, где под действием глутаматдегидрогеназы превращается обратно в глутамат. Такая последовательность взаимного превращения глутамата в глутамин и обратно получила название глутамат-глутаминового цикла (см. рис.).

Для синтеза одной молекулы глутамина из одной молекулы глутамата в ходе работы глутаминсинтетазы расходуется одна молекула АТФ и одна молекула  $\text{NH}_3$ , что является одним из возможных путей предотвращения нарушения синаптической функции в результате аккумуляции свободного аммиака, приводящей к интоксикации клеток. В случае снижения активности глутаматдегидрогеназы может накапливаться избыток глутамина. Невзирая на то, что данное соединение непосредственно не является нейромедиатором, тем не менее оно способно ингибировать метаболизм митохондрий и, как следствие, косвенно нарушать синаптическую активность [8].

### Механизм передачи сигнала в глутаматэргическом синапсе

При нормальных физиологических условиях глутаматэргическая нейротрансмиссия включает в себя

### Рисунок. Передача сигнала в глутаматэргическом синапсе и основные механизмы регуляции концентрации нейромедиатора



процесс кальций-зависимого экзоцитоза глутамата из пресинаптических нервных окончаний в ответ на деполяризацию их плазматической мембраны. Далее происходит взаимодействие нейромедиатора с метаботропными и ионотропными глутаматными рецепторами (metabotropic glutamate receptors, ionotropic glutamate receptors) на постсинаптической мембране, являющимися также ионными каналами. Активация таких рецепторов ведет к притоку катионов кальция и натрия и оттоку калия из постсинаптического окончания соответствующего нейрона. Когда деполяризация плазматической мембраны постсинаптического окончания нейрона достигает необходимой величины, генерируется последующий потенциал действия. Для предотвращения дальнейшей деполяризации нейрона пространство синаптической щели должно быть освобождено от поступившего в него нейротрансмиттера [9]. За своевременное снижение концентрации глутаминовой кислоты в синаптическом пространстве отвечают глутаматные переносчики, располагающиеся как на пре- и постсинаптических мембранах нейронов, так и на мембранах смежных с ними глиальных клеток (см. рис.). Примером несинаптической передачи сигналов между нейронами является взаимодействие глутамата с внесинаптическими глутаматными рецепторами. Такое взаимодействие становится возможным вследствие диффузии глутамата из синаптического пространства во внесинаптическое, его высвобождения из астроцитов через различные каналы и транспортеры, а также путем экзоцитоза [10].

Экспериментально показано, что активность глутаматэргических синапсов регулируется специальными белками на плазматической мембране нейрона и везикулярными глутаматными переносчиками [11].

### Влияние избытка глутамата на формирование патологического состояния

Глутамат представляет собой яркий пример тех метаболитов нейронов, эффекты которых на состояние клетки существенным образом зависят от их концентрации. Иными словами, при возрастании содержания глутамата происходит не только количественное, но и качественное изменение метаболизма нервных клеток. Продолжительное присутствие избытка глутамата в нейронах или спонтанное высвобождение чрезмерно высоких его концентраций в межсинаптическое пространство приводит к явлению, получившему название эксайтотоксичность. Под этим термином понимается активация совокупности метаболических процессов, приводящих к нарушению функции клеток мозга с высоким риском их последующей гибели [12]. Эффекты, дающие вклад в неблагоприятные последствия эксайтотоксического действия глутамата, различны. Во-первых, повышение внеклеточной концентрации глутамата ведет к активации глутаматных рецепторов и притоку ионов натрия и кальция внутрь нейрона и оттоку калия из него. Натрий и калий вносят вклад в деполяризацию плазматической мембраны нейрона. Кальций же при физиологических условиях не только деполяризует мембрану клетки, но и активируют множество кальций-зависимых ферментов. Эти кальций-зависимые ферменты влияют на различные клеточные компоненты, регулирующие огромное число клеточных процессов, таких как рост клеток, их дифференцировка и синаптическая активность. В норме существуют механизмы

гомеостаза, поддерживающие низкую внутриклеточную концентрацию ионов кальция и, таким образом, сохраняющие пространственную и временную локализацию подобных сигналов. В условиях эксайтотоксичности гомеостаз кальция нарушается, что приводит к формированию патологического состояния, завершающегося гибелью нейронов [13]. Для восстановления мембранного потенциала и ионных градиентов необходима энергия АТФ [14]. Это объясняет уязвимость нейронов к повышению концентрации глутамата в межклеточном пространстве после энергетического голодания или после ингибирования  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, особенно если принять во внимание увеличение энергетических потребностей клеток головного мозга, демонстрирующих глутаматэргическую активность. Во-вторых, как следствие активации упомянутых кальций-зависимых ферментов, возрастает скорость возникновения активных форм кислорода и оксида азота и усиление их токсического действия. При этом антиоксиданты оказывают защитное действие от эксайтотоксических повреждений [15]. Следствием эксайтотоксического действия глутамата является как апоптотическая, так и некротическая гибель клеток [16]. Также некоторые патологические условия могут быть связаны с гиперчувствительностью к глутамату из-за ослабленного энергетического метаболизма клетки или наличия аномальных глутаматных рецепторов.

Таким образом, чрезмерная активация глутаматных рецепторов приводит к притоку большого количества ионов натрия и кальция внутрь клетки, повышению энергетических потребностей нейронов и производству свободных радикалов. Из механизма функционирования глутаматных переносчиков следует, что деполяризация мембраны нейронов ингибирует и даже обращает процесс транспорта нейромедиатора. Это, в свою очередь, нарушает процесс производства энергии и приводит к замедлению оттока нейротрансмиттера из синапса. Приток ионов натрия и кальция в масштабе локального участка глутаматэргических синапсов в определенном отделе головного мозга может привести к набуханию соответствующих нейронов, или отеку, и далее к ишемии, нарушающей обеспечение энергией данного участка мозга, и так далее. Такая взаимосвязь привела к развитию гипотезы о «разрушительной цепи событий» [17].

#### **Переносчики глутамата в нейрональных клетках**

В настоящее время классифицировано пять видов глутаматных переносчиков, располагающихся на плазматических мембранах нейрональных клеток, так называемые переносчики возбуждающей аминокислоты (Excitatory Amino Acid Transporters 1-5, EAAT 1-5), а также 2 везикулярных глутаматных переносчика (Vesicular Glutamate Transporters 1-2, VGLUT1-2). Глутаматные переносчики плазматической мембраны обладают одинаковой стехиометрией, но отличаются различным сродством к глутаминовой кислоте. Данные переносчики связывают и перемещают из межклеточного пространства внутрь клетки одну молекулу глутамата, сопровождаемую тремя ионами натрия и одним протоном, а также переносят один ион калия из цитоплазмы клетки наружу. Следует отметить, что только молекула глутамата движется против градиента своей концентрации, остальные же переносимые ионы движутся по градиенту соответствующих концен-

траций. Ионы натрия необходимы для связывания глутамата, а ионы калия для завершения процесса переноса и возврата белка в исходное состояние. Процесс транспорта глутамата плазматическими белками-переносчиками является электрогенным и стимулируется отрицательным мембранным потенциалом, поскольку происходит суммарный перенос двух положительных зарядов внутрь нейрона на каждый акт работы глутаматного переносчика [18].

Снижение уровня экспрессии везикулярных глутаматных переносчиков или их инактивация приводит к ухудшению упаковки глутамата в пресинаптические везикулы, что может являться одной из причин возникновения разнообразных патологических состояний ЦНС. Количество везикулярных глутаматных переносчиков VGLUT2 в условиях ишемии и эксайтотоксического действия глутамата может уменьшаться под действием кальпинов (кальций-зависимых нелизосомальных цистеиновых протеаз), расщепляющих белок в двух местах на С-конце полипептидной цепи. Такая усеченная форма переносчика исключает синаптическую локализацию содержащих глутамат везикул, так как отделенные кальпинами участки аминокислотной последовательности участвуют в процессе доставки и встраивания везикулы в пресинаптическую мембрану нейрона [19].

#### **Патологические состояния ЦНС, при которых выявлено нарушение гомеостаза глутамата**

Известно множество заболеваний нервной системы, связанных с нарушениями гомеостаза глутамата: болезни Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона, амиотрофический латеральный склероз, рассеянный склероз, эпилепсия; психические и поведенческие расстройства, включающие в себя аффективные, депрессивные, обсессивно-компульсивное и тревожные расстройства, невроз, аутизм, шизофрению. В настоящее время существует множество доклинических и клинических исследований, изучающих связь между расстройствами настроения (аффективными расстройствами) и нарушениями в регуляции глутаматэргической системы [20].

Такие заболевания имеют общий механизм патогенеза: нарушение общего гомеостаза кальция, активация синтеза оксида азота, генерация свободных радикалов и клеточная гибель, ведущая к прогрессирующей нейродегенерации. Было отмечено, что при таких нарушениях функционального состояния головного мозга наблюдается значительное повышение внеклеточной концентрации глутамата [21], которое может быть вызвано снижением активности трансмембранного транспорта данной аминокислоты. Возможными причинами упомянутого дисбаланса транспортных потоков могут служить наследственные факторы либо последствия ишемии или гипоксии, травмы головного мозга, а также употребление психоактивных веществ. В условиях ишемии/гипоксии, а также при травматических повреждениях мозга, происходит уменьшение количества мРНК мембранных глутаматных переносчиков в астроцитах — EAAT1 и EAAT2 и, как следствие, снижение количества самих белков и их активности. Также, наблюдается увеличение количества глутаминсинтетазы и уровня ее активности. При более жесткой гипоксии преимущественно подавляется экспрессия и активность EAAT2. При менее жестких условиях гипоксии различия в изменении уровня экспрессии и активности данных переносчиков и глутаминсинтетазы менее выражены. Описанное



изменение уровня экспрессии указанных глутаматных переносчиков на фоне повышения концентрации внеклеточного глутамата возникает независимо от функционирования глутаматных рецепторов. Повышение уровня экспрессии глутаминсинтетазы связано с деятельностью ионотропных глутаматных рецепторов [22].

К повышению межклеточной концентрации обладающего эксайтотоксичностью глутамата, а также к уменьшению числа глутаматэргических синапсов помимо перечисленных выше условий ведет старение [23]. Отчасти это связано с тем, что в пожилом возрасте доставка кислорода к тканям ослаблена, что делает нейроны более чувствительными к повреждениям.

В подобных условиях активность глутаматных переносчиков, наряду с эффективно работающими энергетическими системами нейронов и астроцитов, становится ключевым звеном для возможной коррекции патологического состояния, а также перспективной целью первичной нейропротекции.

#### **Регуляция активности глутаматных переносчиков естественными метаболитами, ксенобиотиками и клеточными белками**

Гомеостаз глутамата в нейронах представляет собой баланс активности транспортных мембранных систем и ферментов, использующих глутамат в качестве субстрата. Примером влияния эндогенных метаболитов на активность ферментов, метаболизирующих глутамат, может служить эффект эритропоетина. Астроциты являются главными производителями эритропоетина в ЦНС как в нормальных условиях, так и в условиях гипоксии/ишемии. Эритропоедин обладает нейропротекторным действием, а также терапевтическим эффектом в различных экспериментальных моделях нейродегенерации [24]. Воздействие эритропоетина на культуры астроцитов заключается в повышении активности глутаминсинтетазы, усилении экспрессии EAAT1 и выживаемости культур клеток в нормальных условиях, условиях гипоксии и повышенных межклеточных концентрациях глутамата. Данный эффект зависит от возраста астроцитов, т.е. воздействие эритропоетина выше на состаренные культуры клеток [25].

Важнейшую роль в регуляции активности переносчиков играет и состояние окислительного фосфорилирования в митохондриях, определяющего возможности использования глутамата в качестве энергетического субстрата окисления. Примечательно, что в ряде случаев ингибирование ферментов, катализирующих метаболизм глутамата, оказывает влияние на транспортные системы. Так, было показано, что ингибирование глутаматдегидрогеназы различными химическими веществами приводит также к торможению переноса глутамата белком EAAT2 [26].

В организме человека существуют различные регуляторные механизмы, воздействующие на активность транспортеров EAAT. Гистамин является ярким примером метаболита, оказывающего влияние на способность обратного захвата глутамата астроцитами. Показано, что его воздействие усиливает экспрессию EAAT2, но не оказывает эффекта на экспрессию EAAT1 и глутаминсинтетазы. Соответственно, повышается транспортный поток через EAAT2. Такая повышающая регуляция глутаматного переносчика гистамином происходит вследствие активации рецепторов гистамина H1, находящихся на

мембране астроцитов. Этот эффект гистамина блокируется при воздействии антагониста H1 рецептора дифенгидрамина. Более того, продолжительное воздействие дифенгидрамина снижает экспрессию EAAT2 и его транспортный поток. Так, воздействие гистамина приводит к существенному понижению внеклеточной концентрации глутамата, в то время как воздействие дифенгидрамина значительно ее повышает в сравнении с нормальными условиями [27]. Ряд исследований проведен для подтверждения нейропротекторного действия гистамина при терапии ишемии, болезни Альцгеймера, шизофрении и других расстройств ЦНС [28]. Один из наиболее активных эстрогенов — 17 $\beta$ -эстрадиол (E2) — также обладает нейропротекторным эффектом, усиливая экспрессию и активность глутаматных переносчиков EAAT1 и EAAT2 в астроцитах [29].

Активность транспорта глутамата может регулироваться и эндогенными белками. Примером таких соединений являются факторы роста. Их эффект сопровождается увеличением количества мРНК белка EAAT1, повышением уровня его экспрессии и, следовательно, скорости переноса глутамата данным белком. Тем самым предполагается, что факторы роста активируют различные сигнальные пути для регуляции глутаматного переносчика EAAT1 [30]. Существует механизм, в соответствии с которым нейроны могут регулировать активность глиальных глутаматных переносчиков и глутаминсинтетазы. В клетках гипофиза синтезируется белок семейства секретринов, активирующий аденилатциклазу (pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide — PACAP). Этот белок регулирует экспрессию глиальных глутаматных переносчиков EAAT1 и EAAT2, а также глутаминсинтетазы. Влияние на экспрессию белков EAAT1 и EAAT2 происходит посредством последовательной активации глиальных рецепторов белка PACAP и протеинкиназы C и/или протеинкиназы A [31]. Предполагается, что PACAP воздействует на ионотропные глутаматные рецепторы и тем самым регулирует сигналы глутамата.

Наряду с естественными метаболитами на баланс глутамата и активность его трансмембранного переноса влияют различные ксенобиотики, многие из которых обладают фармакологической активностью. Ранее были описаны антидепрессантные действия антагонистов глутаматных рецепторов. В свою очередь регуляция действия глутаматных переносчиков, позволяющих поддерживать концентрацию глутамата в синапсе ниже эксайтотоксической, также является целью антидепрессантной терапии [32]. В общем случае вещества, способствующие освобождению синаптической щели от нейротрансмиттера, призваны усиливать экспрессию его переносчиков.

На активность глутаматных переносчиков влияют антибиотики цефалоспоринового ряда и пенициллины. Механизм действия этих антибиотиков заключается в увеличении уровня экспрессии глиального глутаматного переносчика EAAT2 [33]. Было показано, что цефалоспориновые антибиотики способствуют устойчивости к ишемии в экспериментальной модели фокальной церебральной ишемии. В условиях гипобарической гипоксии, где наблюдается нейрональная деградация гиппокампа, оксидативный стресс и эксайтотоксичность, показано, что их применение оказывает нейропротекторный эффект, связанный не только с увеличением уровня экспрессии EAAT2 и снижением нейрональной де-



градации, но и с увеличением уровня восстановленного глутатиона [34]. Антибиотики цефалоспоринового ряда могут понизить уязвимость нейронов в условиях гипоксии и ишемии, вызванную применением глюкокортикоидов и связанную со снижением уровня активности глутаматного переносчика EAAT2 и экспрессии мРНК глиальных переносчиков EAAT1 и EAAT2 [35]. Пенициллины также увеличивают экспрессию EAAT2 астроцитами в условиях кислородного и глюкозного голодания, оказывая тем самым нейропротекторное действие [36].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Fonnum F. Glutamate: a neurotransmitter in mammalian brain // *J. Neurochem.* — 1984. — Vol. 42 (1). — P. 1-11.
2. Krebs H.A. Metabolism of amino-acids: The synthesis of glutamine from glutamic acid and ammonia, and the enzymic hydrolysis of glutamine in animal tissues // *Biochem. J.* — 1935. — Vol. 29 (8). — P. 1951-69.
3. Danbolt N.C. Glutamate uptake // *Prog. Neurobiol.* — 2001. — Vol. 65 (1). — P. 1-105.
4. Schousboe A. Transport and metabolism of glutamate and GABA in neurons are glial cells // *Int. Rev. Neurobiol.* — 1981. — Vol. 22. — P. 1-45.
5. Attwell D., Barbour B., Szatkowski M. Nonvesicular release of neurotransmitter // *Neuron.* — 1993. — Vol. 11 (3). — P. 401-7.
6. Cotman C.W. et al. Anatomical organization of excitatory amino acid receptors and their pathways // *Trends in Neurosciences.* — 1987. — Vol. 10 (7). — P. 273-280.
7. Smith Q.R. Transport of glutamate and other amino acids at the blood-brain barrier // *J. Nutr.* — 2000. — Vol. 130 (4S Suppl). — P. 1016S-22S.
8. Mates J.M. et al. Glutamine homeostasis and mitochondrial dynamics // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2009. — Vol. 41 (10). — P. 2051-61.
9. Niciu M.J., Kelmendi B., Sanacora G. Overview of glutamatergic neurotransmission in the nervous system // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 2012. — Vol. 100 (4). — P. 656-64.
10. Vizi E.S. et al. Non-synaptic receptors and transporters involved in brain functions and targets of drug treatment // *Br. J. Pharmacol.* — 2010. — Vol. 160 (4). — P. 785-809.
11. Wilson N.R. et al. Presynaptic regulation of quantal size by the vesicular glutamate transporter VGLUT1 // *J. Neurosci.* — 2005. — Vol. 25 (26). — P. 6221-34.
12. Mehta A. et al. Excitotoxicity: Bridge to various triggers in neurodegenerative disorders // *Eur. J. Pharmacol.* — 2012.
13. Wojda U., Salinska E., Kuznicki J. Calcium ions in neuronal degeneration // *IUBMB Life.* — 2008. — Vol. 60 (9). — P. 575-90.
14. Pellerin L., Magistretti P.J. Glutamate uptake stimulates Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity in astrocytes via activation of a distinct subunit highly sensitive to ouabain // *J. Neurochem.* — 1997. — Vol. 69 (5). — P. 2132-7.
15. Wang J.Y. et al. Dual effects of antioxidants in neurodegeneration: direct neuroprotection against oxidative stress and indirect protection via suppression of glia-mediated inflammation // *Curr. Pharm. Des.* — 2006. — Vol. 12 (27). — P. 3521-33.
16. Wang Y., Qin Z.H. Molecular and cellular mechanisms of excitotoxic neuronal death // *Apoptosis.* — 2010. — Vol. 15 (11). — P. 1382-402.
17. Ying W. Deleterious network: a testable pathogenetic concept of Alzheimer's disease // *Gerontology.* — 1997. — Vol. 43 (4). — P. 242-53.
18. Grewer C., Rauen T. Electrogenic glutamate transporters in the CNS: molecular mechanism, pre-steady-state kinetics, and their impact on synaptic signaling // *J. Membr. Biol.* — 2005. — Vol. 203 (1). — P. 1-20.
19. Lobo A.C. et al. Cleavage of the vesicular glutamate transporters under excitotoxic conditions // *Neurobiol. Dis.* — 2011. — Vol. 44 (3). — P. 292-303.
20. Sanacora G., Treccani G., Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders // *Neuropharmacology.* — 2012. — Vol. 62 (1). — P. 63-77.
21. Tilleux S., Hermans E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders // *J. Neurosci. Res.* — 2007. — Vol. 85 (10). — P. 2059-70.
22. Lehmann C., Bette S., Engele J. High extracellular glutamate modulates expression of glutamate transporters and glutamine synthetase in cultured astrocytes // *Brain Res.* — 2009. — Vol. 1297. — P. 1-8.
23. Masliah E. et al. Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging // *Neurology.* — 1993. — Vol. 43 (1). — P. 192-7.
24. Byts N., Siren A.L. Erythropoietin: a multimodal neuroprotective agent // *Exp. Transl. Stroke Med.* — 2009. — Vol. 1. — P. 4.
25. Lourhmati A. et al. Age-dependent astroglial vulnerability to hypoxia and glutamate: the role for erythropoietin // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8 (10). — P. e77182.
26. Whitelaw B.S., Robinson M.B. Inhibitors of glutamate dehydrogenase block sodium-dependent glutamate uptake in rat brain membranes // *Front Endocrinol (Lausanne).* — 2013. — Vol. 4. — P. 123.
27. Fang Q. et al. Histamine up-regulates astrocytic glutamate transporter 1 and protects neurons against ischemic injury // *Neuropharmacology.* — 2013. — Vol. 77C. — P. 156-166.
28. Nuutinen S., Panula P. Histamine in neurotransmission and brain diseases // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2010. — Vol. 709. — P. 95-107.
29. Lee E. et al. Estrogen attenuates manganese-induced glutamate transporter impairment in rat primary astrocytes // *Neurotox Res.* — 2013. — Vol. 23 (2). — P. 124-30.
30. Vermeiren C. et al. Molecular and functional characterisation of glutamate transporters in rat cortical astrocytes exposed to a defined combination of growth factors during in vitro differentiation // *Neurochem. Int.* — 2005. — Vol. 46 (2). — P. 137-47.
31. Figiel M., Engele J. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), a neuron-derived peptide regulating glial glutamate transport and metabolism // *J. Neurosci.* — 2000. — Vol. 20 (10). — P. 3596-605.
32. Pilc A., Wieronska J.M., Skolnick P. Glutamate-based antidepressants: preclinical psychopharmacology // *Biol. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 73 (12). — P. 1125-32.
33. Rothstein J.D. et al. Beta-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression // *Nature.* — 2005. — Vol. 433 (7021). — P. 73-7.
34. Hota S.K. et al. Ceftriaxone rescues hippocampal neurons from excitotoxicity and enhances memory retrieval in chronic hypobaric hypoxia // *Neurobiol. Learn Mem.* — 2008. — Vol. 89 (4). — P. 522-32.
35. Chang K.H. et al. Neonatal dexamethasone treatment exacerbates hypoxic-ischemic brain injury // *Mol. Brain.* — 2013. — Vol. 6. — P. 18.
36. Weller M.L. et al. Selective overexpression of excitatory amino acid transporter 2 (EAAT2) in astrocytes enhances neuroprotection from moderate but not severe hypoxia-ischemia // *Neuroscience.* — 2008. — Vol. 155 (4). — P.