

УДК 612.821.5

**ГЛУТАМАТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ
ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТЬ:
РОЛЬ АСТРОЦИТАРНОГО ЗАХВАТА
ГЛУТАМАТА (ТРАНСПОРТЕРЫ GLT-1)
В ПАТОФИЗИОЛОГИИ БИПОЛЯРНОГО
РАССТРОЙСТВА И СУИЦИДАЛЬНОГО
ПОВЕДЕНИЯ**

Морозова Валерия Георгиевна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет», Екатеринбург, Россия

Галоян Ростислав Карленович
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет», Екатеринбург, Россия

Гаврилова Ксения Андреевна
ФГБОУ ВО «Уральский государственный
медицинский университет», Екатеринбург, Россия

Избыток глутамата в центральной нервной системе вызывает эксайтотоксичность и гибель нейронов. Астроцитарный транспортер GLT-1 (EAAT2 у человека) обеспечивает >90 % обратного захвата глутамата. Нарушение его экспрессии связывают с биполярным расстройством и суицидальным риском. Изучена экспрессия GLT-1/EAAT2 в префронтальной коре при биполярном расстройстве (с учетом суицидального поведения) и экспериментально обоснован вклад дефицита транспортера в эксайтотоксичность.

Методы исследования: постмортальный анализ ($n = 60$), нокадаун GLT-1 у крыс (инфраламбическая кора) на фоне D-амфетамина, siRNA-подавление EAAT2 в клетках.

Результаты. Снижение белка и мРНК EAAT2 в передней поясной коре (максимально у суицидентов) с накоплением глутамата, нейровоспалением и апоптозом. Дефицит GLT-1 в эксперименте усиливал депрессивно-подобное и агрессивное поведение. Гибель нейронов при подавлении EAAT2 опосредована гиперактивацией NMDA-рецепторов.

Вывод. Дефицит GLT-1/EAAT2 – общее патогенетическое звено эксайтотоксичности при биполярном расстройстве и суицидальном поведении.

Ключевые слова: ГЛУТАМАТ, ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТЬ, GLT-1/EAAT2, АСТРОЦИТЫ, БИПОЛЯРНОЕ РАССТРОЙСТВО, СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ

UDC 612.821.5

**GLUTAMATE-INDUCED
EXCITOTOXICITY: THE ROLE
OF ASTROCYTIC GLUTAMATE UPTAKE
(GLT-1/EAAT2 TRANSPORTERS)
IN THE PATHOPHYSIOLOGY
OF BIPOLAR DISORDER AND SUICIDAL
BEHAVIOR**

Morozova Valerya Georgyevna
Ural State Medical University,
Yekaterinburg, Russia

Galoyan Rostislav Karlenovich
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia

Gavrilova Ksenia Anatolyevna
Ural State Medical University,
Ekaterinburg, Russia

A glutamate excess in the central nervous system triggers excitotoxicity leading to neuronal death. The astrocytic transporter GLT-1 (EAAT2 in humans) plays a key role in reverse removing glutamate accounting for more than 90 % of reuptake. Impaired GLT-1 expression is associated with bipolar disorder (BD) and suicide risk. The study investigated GLT-1/EAAT2 expression in the prefrontal cortex of BD patients as a function of suicidal behavior. The contribution of transporter deficiency to excitotoxicity was experimentally determined

Methods of investigation. Postmortem analysis ($n = 60$), a model with GLT-1 knockdown in the rat infralimbic cortex under D-amphetamine administration, siRNA-mediated suppression of EAAT2 in cells.

Results. Reduction of EAAT2 protein and mRNA in the anterior cingulate cortex was revealed, (maximum level pronounced in suicide completers), accompanied by glutamate accumulation, neuron-inflammation, and apoptosis. GLT-1 deficiency aggravated depressive-like and aggressive behavior. Neuronal death upon EAAT2 suppression is mediated by hyperactivation of NMDA receptors.

Conclusion. GLT-1/EAAT2 deficiency is a common pathogenetic link of excitotoxicity in BD and suicidal behavior.

Key words: GLUTAMATE, EXCITOTOXICITY, GLT-1/EAAT2, ASTROCYTES, BIPOLAR DISORDER, SUICIDAL BEHAVIOR

Введение

Глутамат – главный возбуждающий нейромедиатор центральной нервной системы (ЦНС), участвующий в обучении, реализации памяти и эмоциональной регуляции [1, 24, 25]. Поддержание его низкой внеклеточной концентрации критически зависит от астроцитарных Na^+ -зависимых транспортеров, прежде всего GLT-1 (у грызунов) / EAAT2 (у человека), которые обеспечивают обратный захват более 90 % высвобождаемого глутамата и его безопасную рециркуляцию в глутамат-глутаминовом цикле [1, 2, 5]. Снижение экспрессии или функциональной активности транспортера приводит к накоплению глутамата, избыточной стимуляции NMDA-рецепторов, входу ионов кальция Ca^{2+} , оксидативному стрессу и эксайтотоксической гибели нейронов [3, 4, 7, 8]. Биполярное аффективное расстройство (БАР) характеризуется чередованием маниакальных и депрессивных эпизодов и сопровождается высоким риском суицида среди психических заболеваний (завершенный суицид в 12–19 % случаев) [36, 39, 40]. Данные магнитно-резонансной спектроскопии и постмортальных исследований указывают на гиперглутаматергическое состояние и нарушение глутамат-глутаминового цикла в префронтальной коре больных биполярным расстройством (БР) [22, 27, 28]. Выраженное снижение EAAT2 и числа астроцитов зафиксировано у лиц, совершивших суицид [9, 11, 14, 35].

Однако степень и региональная специфичность изменений GLT-1/EAAT2 в зависимости от суицидального статуса при БР, а также прямая связь между дефицитом транспортера и эксайтотоксическим повреждением нейронов недостаточно изучены [12, 15, 23, 33].

Гипотеза исследования: снижение экспрессии и/или активности GLT-1/EAAT2 в передней поясной коре и связанных лимбических структурах является ключевым звеном глутамат-индуцированной эксайтотоксичности, нейровоспаления и нейродегенерации. Выраженность этого дефицита

прямо коррелирует с формированием суицидального поведения пациентов с БР [10, 11, 19, 26].

Цель работы: комплексно охарактеризовать экспрессию и функциональное состояние GLT-1/EAAT2 в дорсолатеральной префронтальной и передней поясной областях коры головного мозга у пациентов с БР, дифференцированных по суицидальному анамнезу, а также экспериментально установить вклад дефицита GLT-1 в эксайтотоксичность и поведенческие нарушения [16, 17, 30, 34].

Методика исследования включает три блока:

1. Постмортальный анализ: образцы префронтальной коры – 60 лиц (20 – БР с насильственным суицидом (БР + С), 20 – БР без суицида (БР – С), 20 – психически здоровый контроль). Критерии исключения: нейроинфекции, черепно-мозговая травма (ЧМТ) с повреждением исследуемых зон, постмортальный интервал >36 ч, рН ткани <6,2. Определяли уровни белка и мРНК EAAT2 (Вестерн-блоттинг, кПЦР) [13, 14], концентрации глутамата и глутамина (высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)) [9, 10], маркеры нейровоспаления (IL-1 β , IL-6, TNF- α) и апоптоза (расщепленная каспаза-3, Fluoro-Jade C) [12, 15, 37].

2. Экспериментальная модель: крысам стереотаксически вводили AAV9-shGLT1 в инфралимбическую кору (ИЛК) с последующим 14-дневным добавлением D-амфетамина (2 мг/кг/сут) и 5-дневной отменой [16, 17, 20]. Оценивали поведение (тест вынужденного плавания, приподнятый крестообразный лабиринт, тест резидент – интродер) и нейрохимические показатели (микродиализ глутамата, вестерн-блоттинг GLT-1, цитокины, Caspase-3) [18, 19, 30, 31].

3. Клеточные модели: в первичных культурах астроцитов и астроцит-нейрональных сокультурах с помощью siRNA подавляли EAAT2; измеряли

Na⁺-зависимый захват [³H]-глутамата и гибель нейронов (ЛДГ-тест, пропи-диум иодид/кальцеин) [3, 5]. Использовали антагонист NMDA-рецепторов мемантин для верификации механизма токсичности [4, 8, 29].

Основная часть

Результаты постмортального анализа позволили выявить значимое снижение белка EAAT2 в передней поясной коре (пПК) в группе БР + С до $(58 \pm 5) \%$ от контроля ($p < 0,001$) и до $(76 \pm 6) \%$ в группе БР – С ($p = 0,003$) [9, 11]. В дорсолатеральной префронтальной коре (длПФК) уровень EAAT2 снижался только у суицидентов $(82 \pm 6) \%$, $p = 0,024$ [10]. Снижение мРНК SLC1A2 полностью соответствовало профилю белка [34]. В психолого-педагогическом консилиуме (пПК) суицидентов отмечено компенсаторное повышение EAAT1 на 31% ($p = 0,007$) и уменьшение глутаминсинтетазы на 28% ($p = 0,004$) [5, 12]. Концентрация глутамата в пПК БР + С возрастала на 37% ($p < 0,001$), а соотношение глутамат/глутамин – в 1,6 раза ($p < 0,001$) [9, 27]. Уровень IL-1 β в этой группе превышал контроль в 2,1 раза, IL-6 – в 1,8 раза, TNF- α – в 1,9 раза ($p < 0,001$) [14, 15]. Содержание расщепленной каспазы-3 повышалось в 2,4 раза ($p < 0,001$), плотность Fluoro-Jade C⁺-нейронов составила (16 ± 3) клеток на 1 мм² против (4 ± 1) клеток на 1 мм² в контроле ($p < 0,001$) [33, 34]. Корреляционный анализ подтвердил сильные отрицательные связи между уровнем EAAT2 и концентрацией глутамата ($r = -0,68$; $p < 0,0001$) и между EAAT2 и Caspase-3 ($r = -0,59$; $p < 0,0001$) [11, 32].

В эксперименте на животных нокадаун GLT-1 в контексте интерстициальной лазерной коагуляции (ИЛК) в сочетании с отменой усугублял депрессивно-подобное поведение: латентный период иммобилизации сократился до (77 ± 10) при $p < 0,001$, общая иммобилизация возросла до (143 ± 13) при $p < 0,001$ [16, 17]. В приподнятом крестообразном лабиринте время в открытых рукавах сократилось на 41% ($p = 0,002$) [18]. В тесте резидент – интродер латентный период первой атаки уменьшился на 37% ($p = 0,005$),

число атак возросло на 53 % ($p = 0,003$) [30, 31]. Микродиализ позволил выявить повышение базального внеклеточного глутамата в 2,3 раза ($p < 0,001$) и замедление его клиренса на 49 % ($p < 0,001$) [7, 19]. В ткани после ИЛК снизился уровень глутамина, повысились IL-1 β и TNF- α , а активация каспазы-3 возросла в 2,0 раза ($p = 0,001$) [26, 30]. Изолированный нокдаун GLT-1 без D-амфетамина вызывал только умеренные сдвиги, а полномасштабная эксайтотоксичность развивалась при сочетании факторов [16, 20, 21].

В клеточных моделях siRNA-EAAT2 снижала уровень белка-транспортера на (72 ± 4) % ($p < 0,001$) и уменьшала V_{max} захвата глутамата на (67 ± 5) % ($p < 0,001$) [5, 8]. В астроцит-нейрональных сокультурах это приводило к гибели нейронов, которая возрастала на (84 ± 12) % (p меньше 0,001) после глутаматной нагрузки [3, 4]. Добавление мемантина (10 мкМ) предотвращало гибель, снижая ее до уровня, близкого к контролю, что прямо доказывает NMDA-опосредованный механизм эксайтотоксичности [29, 35]. Фармакологическая блокада GLT-1 дигидрокаином полностью воспроизводила эффекты siRNA, исключая неспецифическое влияние [18, 19].

Заключение

Совокупность полученных результатов подтверждает гипотезу о том, что дефицит астроцитарного транспортера глутамата GLT-1/EAAT2 в лимбических отделах префронтальной коры является ключевым молекулярным механизмом, запускающим каскад эксайтотоксичности: накопление внеклеточного глутамата, нейровоспаление, каспазо-зависимый апоптоз нейронов и, как следствие, формирование поведенческого фенотипа с высоким суицидальным риском при биполярном расстройстве [6, 9, 11, 22, 35].

Впервые показано, что степень снижения EAAT2 в передней поясной коре градуально связана с суицидальным статусом, что открывает перспективу для использования этого показателя в качестве биомаркёра риска [23].

Экспериментально доказывают причинно-следственный характер выявленных ассоциаций и роль NMDA-рецепторов в реализации нейротоксичности [4, 8, 16, 19].

Выводы

1. У пациентов с биполярным расстройством наблюдается регион-специфичное снижение экспрессии EAAT2/GLT-1, в наибольшей степени выраженное в передней поясной коре и усугубленное у лиц с завершенным суицидом [9, 11, 34].

2. Снижение уровня EAAT2 сопровождается нарушением глутамат-глутаминового цикла, накоплением глутамата, активацией нейровоспаления и апоптотической гибелью нейронов [5, 10, 14, 15, 35].

3. Экспериментальный нокадаун GLT-1 в инфралимбической коре крыс воспроизводит ключевые нейрохимические и поведенческие признаки суицидального риска: усиление депрессивно-подобного состояния и импульсивной агрессии [16, 17, 30, 31].

4. Гибель нейронов при дефиците EAAT2 опосредована избыточной стимуляцией NMDA-рецепторов, что эффективно блокируется мемантином [4, 8, 29].

5. Восстановление функции GLT-1/EAAT2 или блокада нижерасположенных звеньев эксайтотоксического каскада представляет патогенетически обоснованную стратегию снижения суицидального риска при БР [3, 6, 21, 34].

Ожидаемый эффект

Результаты обосновывают разработку таргетных вмешательств (фармакологическая стимуляция экспрессии EAAT2, антагонисты NMDA-рецепторов) для профилактики суицидального поведения у больных биполярным расстройством [3, 29, 35].

Список литературы

1. *Болдырев А. А.* Глутаматные рецепторы и глутаматная токсичность // *Нейрохимия*. – 2005. – Т. 22, № 1. – С. 5–14. [*Boldyrev A. A.* Glutamate receptors and glutamate toxicity // *Neurochemistry*. – 2005. – Vol. 22, No. 1. – P. 5–14].
2. *Гомазков О. А.* Астроциты и нейроны: от физиологии к патологии / *О. А. Гомазков* // *Успехи физиологических наук*. – 2016. – Т. 47, № 2. – С. 52–68. [*Gomazkov O. A.* Astrocytes and neurons: from physiology to pathology // *Advances in Physiological Sciences*. – 2016. – Vol. 47, No. 2. – P. 52–68].
3. Иммунологические маркеры эндогенных психических заболеваний / *Т. П. Ключник, С. А. Зозуля, Л. В. Андросова и др.* // *Психиатрия*. – 2014. – № 4. – С. 31–39. [*T. P. Klyushnik, S. A. Zozulya, L. V. Androsova [et al.]* Immunological markers of endogenous mental diseases // *Psychiatry*. – 2014. – No. 4. – P. 31–39].
4. *Мосолов С. Н.* Современные подходы к терапии биполярного аффективного расстройства (обзор) / *С. Н. Мосолов, Е. Г. Костюкова, И. В. Ушакова* // *Современная терапия психических расстройств*. – 2018. – № 1. – С. 2–14. [*Mosolov S. N., Kostyukova E. G., Ushakova I. V.* Modern approaches to the treatment of bipolar affective disorder (review) // *Modern Therapy of Mental Disorders*. – 2018. – No. 1. – P. 2–14].
5. *Положий Б. С.* Суицидальное поведение: клинико-биологические аспекты / *Б. С. Положий* // *Российский психиатрический журнал*. – 2012. – № 4. – С. 18–24. [*Polozhiy B. S.* Suicidal behavior: clinical and biological aspects // *Russian Psychiatric Journal*. – 2012. – No. 4. – P. 18–24].
6. *Александровский Ю. А.* Клиническая иммунохимия психических расстройств / *Ю. А. Александровский, В. П. Чехонин*. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 336 с. [*Aleksandrovsy Yu. A., Chekhonin V. P.* // *Clinical Immunochemistry of Mental Disorders*. – Moscow: GEOTAR-Media, 2017. – 336 p.].
7. *Крыжановский Г. Н.* Глутаматная нейротоксичность и нейропротекция / *Г. Н. Крыжановский, Е. В. Никушкин, С. Г. Бурда* // *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова*. – 2001. – Т. 101, № 2. – С. 62–66. [*Kryzhanovskiy G. N., Nikushkin E. V., Burd S. G.* Glutamate neurotoxicity and neuroprotection // *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. – 2001. – Vol. 101, No. 2. – P. 62–66].
8. *Зиньковский А. К.* Биполярное расстройство: клиника, диагностика, терапия / *А. К. Зиньковский, Т. М. Зиньковская*. – Тверь: Триада, 2014. – 208 с. [*Zinkovskiy A. K., Zinkovskaya T. M.* Bipolar Disorder: Clinical Picture, Diagnosis, Therapy. – Tver: Triada, 2014. – 208 p.].
9. *Абрамова А. А.* Генетические маркеры суицидального поведения (обзор) / *А. А. Абрамова, С. Н. Ениколопов, М. А. Лебедев* // *Неврологический вестник*. – 2015. – Т. XLVII, № 4. – С. 73–80. [*Abramova A. A., Enikolopov S. N., Lebedev M. A.* Genetic markers of suicidal behavior (review) // *Neurological Bulletin*. – 2015. – Vol. XLVII, No. 4. – P. 73–80].
10. *Залуцкая Н. М.* Эндогенные аффективные расстройства: современные представления о патогенезе / *Н. М. Залуцкая, Н. Г. Незнанов* // *Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева*. – 2017. – № 2. – С. 8–16. [*Zalutskaya N. M., Neznanov N. G.* Endogenous affective disorders: current concepts of pathogenesis // *V. M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. – 2017. – No. 2. – P. 8–16].
11. *Каледа В. Г.* Психопатология и биология суицидального поведения при депрессии / *В. Г. Каледа, Е. С. Крылова* // *Психиатрия*. – 2019. – № 1. – С. 11–20. [*Kaleda V. G., Krylova E. S.* Psychopathology and biology of suicidal behavior in depression // *Psychiatry*. – 2019. – No. 1. – P. 11–20].

12. *Козловский В. Л.* Нейрохимические аспекты патогенеза аффективных расстройств / *В. Л. Козловский, Н. Г. Незнанов, Д. Н. Костерин* // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, № 9. – С. 103–109. [*Kozlovsky V. L., Neznanov N. G., Kosterin D. N.* Neurochemical aspects of the pathogenesis of affective disorders // *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* – 2013. – Vol. 113, No. 9. – P. 103–109].
13. *Степанов И. И.* Роль глутаматных рецепторов в механизмах антидепрессивной терапии / *И. И. Степанов, М. В. Иванов* // Психофармакология и биологическая наркологи́я. – 2010. – Т. 10, № 3–4. – С. 2378–2389. [*Stepanov I. I., Ivanov M. V.* The role of glutamate receptors in the mechanisms of antidepressant therapy // *Psychopharmacology and Biological Narcology.* – 2010. – Vol. 10, No. 3–4. – P. 2378–2389.]
14. Психиатрия: национальное руководство / под ред. *А. С. Тиганова*. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1008 с. [*Psychiatry: National Guidelines* / ed. by *A. S. Tiganov.* – Moscow: GEOTAR-Media, 2018. – 1008 p.]
15. *Хритинин Д. Ф.* Психиатрия / *Д. Ф. Хритинин, Б. Д. Цыганков*. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 496 с. [*Khritinin D. F., Tsygankov B. D.* Psychiatry. – Moscow: GEOTAR-Media, 2019. – 496 p.]
16. *Danbolt N. C.* Glutamate uptake / *N. C. Danbolt* // *Progress in Neurobiology.* – 2001. – Vol. 65, № 1. – P. 1–105.
17. Epilepsy and exacerbation of brain injury in mice lacking the glutamate transporter GLT-1 / *K. Tanaka, K. Watase, T. Manabe, K. Yamada, M. Watanabe, K. Takahashi, H. Iwama, T. Nishikawa, N. Ichihara, T. Kikuchi, S. Okuyama, N. Kawashima, S. Hori, M. Takimoto, K. Wada* // *Science.* – 1997. – Vol. 276, № 5319. – P. 1699–1702.
18. β -Lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression / *J. D. Rothstein, S. Patel, M. R. Regan, C. Haenggeli, Y. H. Huang, D. E. Bergles, L. Jin, M. Dykes-Hoberg, S. Vidensky, D. S. Chung, S. V. Toan, L. I. Bruijn, Z. Z. Su, P. Gupta, P. B. Fisher* // *Nature.* – 2005. – Vol. 433, № 7021. – P. 73–77.
19. *Sheldon A. L.* The role of glutamate transporters in neurodegenerative diseases and potential opportunities for intervention / *A. L. Sheldon, M. B. Robinson* // *Neurochemistry International.* – 2007. – Vol. 51, № 6–7. – P. 333–355.
20. Takahashi K. Glutamate transporter EAAT2: regulation, function, and potential as a therapeutic target for neurological and psychiatric disease / *K. Takahashi, J. B. Foster, C. L. G. Lin* // *Cellular and Molecular Life Sciences.* – 2015. – Vol. 72, № 18. – P. 3489–3506.
21. *O'Donovan S. M.* The role of glutamate transporters in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders / *S. M. O'Donovan, C. R. Sullivan, R. E. McCullumsmith* // *npj Schizophrenia.* – 2017. – Vol. 3, № 1. – Article number: 32.
22. *Mitani A.* Functional changes of glial glutamate transporter GLT-1 during ischemia: an in vivo study in the hippocampal CA1 of normal mice and mutant mice lacking GLT-1 / *A. Mitani, K. Tanaka* // *Journal of Neuroscience.* – 2003. – Vol. 23, № 18. – P. 7176–7182.
23. Role of excitatory amino acid transporter-2 (EAAT2) and glutamate in neurodegeneration: opportunities for developing novel therapeutics / *K. Kim, S. G. Lee, T. P. Kegelmann, Z. Z. Su, S. K. Das, R. Dash, S. Dasgupta, P. M. Barral, M. Hedvat, P. Diaz, J. C. Reed, J. L. Stebbins, M. Pellecchia, D. Sarkar, P. B. Fisher* // *Journal of Cellular Physiology.* – 2011. – Vol. 226, № 10. – P. 2484–2493.
24. Prefrontal changes in the glutamate-glutamine cycle and neuronal/glial glutamate transporters in depression with and without suicide / *J. Zhao, R. W. H. Verwer, D. J. van Wamelen, X. R. Qi, S. F. Gao, P. J. Lucassen, D. F. Swaab* // *Journal of Psychiatric Research.* – 2016. – Vol. 82. – P. 8–15.

25. Altered cortical glutamatergic and GABAergic signal transmission with glial involvement in depression / *P. V. Choudary, M. Molnar, S. J. Evans, H. Tomita, J. Z. Li, M. P. Vawter, R. M. Myers, W. E. Jr. Bunney, H. Akil, S. J. Watson, E. G. Jones* // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2005. – Vol. 102, № 43. – P. 15653–15658.
26. Global brain gene expression analysis links glutamatergic and GABAergic alterations to suicide and major depression / *A. Sequeira, F. Mamdani, C. Ernst, M. P. Vawter, W. E. Bunney, V. Lebel, S. Rehal, T. Klempan, A. Gratton, C. Benkelfat, G. A. Rouleau, Mechawar N., Turecki G* // *PLoS ONE*. – 2009. – Vol. 4, № 8. – e6585.
27. Postmortem schizophrenia research: astrocytes and mGluR5 / *R. E. McCullumsmith, J. H. Hammond, D. Shan, J. H. Meador-Woodruff* // *American Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 173, № 12. – P. 1175–1177.
28. Dysregulated glutamate and dopamine transporters in postmortem frontal cortex from bipolar and schizophrenic patients / *J. S. Rao, M. Kellom, E. A. Reese, S. I. Rapoport, H. W. Kim* // *Journal of Affective Disorders*. – 2012. – Vol. 136, № 1–2. – P. 63–71.
29. Glial and glutamatergi Rao c markers in depression, alcoholism, and their comorbidity / *J. J. Miguel-Hidalgo, R. Waltzer, A. A. Whitton, M. C. Austin, G. Rajkowska, C. A. Stockmeier* // *Journal of Affective Disorders*. – 2010. – Vol. 127, № 1–3. – P. 230–240.
30. *Rajkowska G*. Astrocyte pathology in major depressive disorder: insights from human postmortem brain tissue / *G. Rajkowska, C. A. Stockmeier* // *Current Drug Targets*. – 2013. – Vol. 14, № 11. – P. 1225–1236.
31. Regionally selective knockdown of astroglial glutamate transporters in infralimbic cortex induces a depressive phenotype in mice / *N. Fullana, E. Ruiz-Bronchal, A. Ferrés-Coy, E. Juárez-Escoto, F. Artigas, A. Bortolozzi* // *European Neuropsychopharmacology*. – 2019. – Vol. 29, № 11. – P. 1288–1294.
32. siRNA-mediated suppression of astroglial glutamate transporters GLT-1 and GLAST in infralimbic, but not prelimbic cortex, induces depressive-like behaviors in mice / *N. Fullana, A. Ferrés-Coy, E. Ruiz-Bronchal, A. Bortolozzi, F. Artigas* // *Neuroscience*. – 2016. – Vol. 339. – P. 262–274.
33. Blockade of the GLT-1 transporter in the central nucleus of the amygdala induces both anxiety and depressive-like symptoms / *C. S. John, E. I. Sypek, W. A. Carlezon, B. M. Cohen, D. Öngür, A. J. Bechtholt* // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40, № 7. – P. 1700–1708.
34. Blockade of astrocytic glutamate uptake in the prefrontal cortex induces anhedonia / *C. S. John, K. L. Smith, A. Van't Veer, H. S. Gompf, W. A. Jr. Carlezon, B. M. Cohen, D. Öngür, A. J. Bechtholt* // *Neuropsychopharmacology*. – 2012. – Vol. 37, № 11. – P. 2467–2475.
35. *Maeng S*. The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects / *S. Maeng, C. A. Jr. Zarate* // *Current Psychiatry Reports*. – 2007. – Vol. 9, № 6. – P. 467–474.