

УДК 612

DOI 10.34014/2227-1848-2024-2-18-29

## СИНАПТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИЛЕПСИИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ

Р.Д. Мухамедзянов, А.В. Мартынов

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
г. Казань, Россия

*Цель работы – проанализировать возможные механизмы реализации иктальной активности на синаптическом уровне при эпилепсии.*

*Материалы и методы. Поиск литературных источников проводился по базам данных Pubmed, CyberLeninka, Google Scholar.*

*Результаты. Разнообразие патофизиологических механизмов эпилепсии создает затруднения в лечении примерно трети пациентов, у которых иктальная активность не подавляется традиционными фармакологическими средствами.*

*Усиление влияния глутамата может быть следствием повышения его концентрации в межклеточном пространстве из-за нарушения его обратного захвата при дисфункции транспортеров EAATs. Возбуждающие влияния могут усиливаться также за счет нарушения экспрессии белка целевого соединения коннексина 43 (Cx43) в синаптической щели и внутреннего выпрямляющего калиевого канала 4.1 (Kir 4.1), что увеличивает внеклеточную концентрацию  $K^+$  и глутамата и, соответственно, вызывает гипервозбудимость нейронов.*

*К аналогичному эффекту приводят нарушения нейрональных, глиальных или нейронально-глиальных взаимодействий. Это происходит при нарушениях в работе ионотропных или метаботропных рецепторов из-за аномальной экспрессии астроцитарных переносчиков глутамата и/или сбоя в работе нейрональных или астроцитарных ферментов.*

*Одним из белков, участвующих в эпилептогенезе, является аквапорин (AQP4). Измененная экспрессия AQP4 потенциально влияет на обратный захват калия с помощью Kir 4.1 и обратный захват глутамата, снижая экспрессию транспортера глутамата EAAT2. Также AQP4 может взаимодействовать с рецептором глутамата mGluR5.*

*Уменьшение ГАМКергических сигналов может быть результатом уменьшения числа ГАМКергических нейронов при заболеваниях глии и опухолях. Кроме того, из-за снижения плазмалеммальной экспрессии котранспортера хлорида KCC2 и увеличения экспрессии NKCC1 (Na-K-2Cl-котранспортера) происходит повышение внутриклеточной концентрации ионов  $Cl^-$ , вследствие чего ГАМК начинает выполнять деполяризирующую, возбуждающую роль.*

*Выводы. Патофизиологические механизмы возникновения эпилепсии могут стать мишенью при разработке новых лекарственных препаратов с противосудорожным эффектом.*

**Ключевые слова:** эпилепсия, иктальный, синапс, глутамат, ГАМК.

**Введение.** Эпилепсия является хроническим заболеванием головного мозга, от которого страдают около 50–65 млн чел. во всем мире. Этиология ее разнообразна и включает генетические факторы, метаболические нарушения, травмы мозга и др. Для эпилепсии характерны повторяющиеся припадки (генерализованные и парциальные) либо абсансы, возникающие в результате неконтролируемых электрических разрядов в различных участках мозга, а также потери сознания. Симптомы вызваны абберантным синхронизированным

возбуждением нейронов, обусловленным дисбалансом возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии. Помимо нейронов глиальные клетки также участвуют в патогенезе эпилепсии [1, 2].

Порядка 47–68 % пациентов заболевают эпилепсией до 15-летнего возраста. Нет существенной разницы в распространенности патологии у женщин и мужчин. Различают генерализованные и фокальные формы. У 60 % пациентов диагностируется фокальная эпилепсия. От 15 % до трети случаев эпилепсии не

поддается медикаментозному контролю, и таких больных нередко направляют на хирургическое лечение, которое представлено резекционными (удаление эпилептогенного очага), стимуляционными методами и дисконнекцией [3, 4].

Изобретение в 1912 г. фенобарбитала стало настоящим прорывом в лечении эпилепсии, избавив примерно 2/3 пациентов от приступов. Тем не менее медикаментозное лечение оставшихся больных представляет собой значительную проблему, и многие современные исследования сосредоточены на поиске способов ослабления гиперсинхронного разряда, а также на попытках объяснить, как изменения внутренней активности нейронов вызывают подобный разряд [2].

Существующие затруднения в терапии эпилепсии требуют ревизии современных представлений о патофизиологических механизмах эпилепсии, реализуемых на уровне синаптической передачи.

**Цель исследования.** Изучение и анализ последних опубликованных данных, освещающих проблему нарушения нормальной синаптической передачи при эпилепсии.

**Материалы и методы.** Поиск статей для литературного обзора проводился по базам данных <https://scholar.google.com/>; <https://cyberleninka.ru/>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Отбирались статьи, находящиеся в открытом доступе. Предпочтения отдавались статьям, опубликованным в последние 5–10 лет. Дублирующие и малоинформативные статьи отсеивались. Всего для обзора было взято 32 статьи.

**Патогенез эпилепсии.** Эпилепсия – это неврологическая патология, для которой характерны повторяющиеся неспровоцированные припадки. На развитие эпилепсии влияют генетические факторы [4]. W. Losher et al. условно выделяют три фазы эпилептогенеза: 1) кратковременное событие (черепно-мозговая травма и др.); 2) латентный период (продолжительный при опухоли, энцефалите, краткий при инсульте, травме), который длится до возникновения хронических неспровоцированных приступов; 3) усугубление тяжести состояния после появления молекулярно-кле-

точных изменений. Также выделяют идиопатическую эпилепсию, развивающуюся без видимых причин [5, 6].

В настоящее время считается, что главной причиной развития эпилептического припадка является нарушение процессов возбуждения и торможения в нервной ткани. Процессы возбуждения реализуются за счет глутаматергической системы. Высвобождение глутамата приводит к деполяризации постсинаптического нейрона вследствие взаимодействия с инотропными AMPA- и NMDA-рецепторами. Это продолжается до захвата глутамата астроцитами и переработки его в глутамин, который не оказывает описанного эффекта. При нарушении механизмов элиминации глутамата его концентрация повышается в синаптических щелях определенных (эпилептогенных) участков мозга, приводя к эксайтоксичности, повреждению и гибели нервных клеток. Повышенная концентрация глутамата определялась в гиппокампе пациентов, страдающих эпилепсией, до начала и во время приступа. Для некоторых фармакорезистентных форм эпилепсии характерно нарушение удаления глутамата из синаптической щели, что ставит вопрос о необходимости назначения переносчиков глутамата таким пациентам. В частности, цефтриаксон может усиливать экспрессию белка-транспортера EAAT-2 (excitatory aminoacid transporters), осуществляющего захват глутамата [7].

**Генетические причины эпилепсии.** Разнообразные патофизиологические механизмы эпилепсии связаны с различной этиологией данного заболевания. Так, идиопатическая эпилепсия обычно обусловлена генетическими мутациями, проявляющимися нарушением работы ионных каналов и регуляторных белков. Гистологическое исследование тканей пациентов с эпилепсией показало нарушение активности  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, экспрессии изоформы 2 котранспортера хлорида калия (KCC2), активности калиевых и никотиновых ацетилхолиновых каналов [6, 8]. Отсутствие эффективной работы котранспортера хлорида калия KCC2 может менять динамику уровней хлорида и калия при повторной активации ГАМКергических синапсов при возбуждении

интернейронов [8]. Нарушения в работе белков, участвующих в синаптической передаче сигнала, приводят к повышенной возбудимости и эпилептическим припадкам [9]. Генетические мутации генов белков, которые регулируют работу  $K^+$ -каналов, приводят к повышенной склонности к возникновению судорог. Эпилепсия, развившаяся в результате повреждения мозга, является следствием работы многообразных патофизиологических механизмов, нарушающих функционирование нейронов и синаптическую передачу [10]. При болезни Александера, вызванной мутацией в астроцит-специфическом гене глиального фибриллярного кислого белка GFAP, снижается экспрессия транспортеров глутамата и, соответственно, обратный захват глутамата, из-за чего у пациента развиваются судороги [11].

**Роль ионной динамики в патофизиологии эпилепсии.** Высвобождаемые глией при повреждении нервной ткани матриксные металлопротеиназы (ММП) способны ухудшать состояние гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), способствуя инфильтрации мозга сывороточными белками. Сывороточный альбумин активирует передачу сигнала рецептора  $TGF\beta 1$  в астроцитах, вследствие чего снижается мембранная экспрессия внутреннего выпрямляющего калиевого канала 4.1 ( $Kir 4.1$ ), транспортера возбуждающих аминокислот 2 (EAAT2) и белка щелевого соединения коннексина 43 (Cx43). Также меняется транспортировка и экспрессия аквапорина 4 (AQP4). Указанные процессы приводят к повышению внеклеточной концентрации калия и глутамата, что способствует гипервозбудимости нейронов. Экспортер хлора KCC2 и котранспортер  $Na^+/K^+/Cl^-$  (NKCC1, импортер хлора) поддерживают низкую концентрацию внутриклеточного хлора, необходимого для ингибирования активности ГАМКергической трансмиссии. Освобождаемый глией фактор BDNF снижает мембранную экспрессию KCC2, вызывая активацию рецептора ГАМК типа A ( $ГАМК_A-R$ ), что в свою очередь приводит к гипервозбуждению в эпилептогенном очаге. Также следует упомянуть о цитокинах, высвобождаемых из реактивированной глиии, кото-

рые способны увеличивать постсинаптическую плотность рецепторов AMPA и, соответственно, усиливать возбуждающую нейротрансмиссию. Таким образом, в результате описанных процессов возникает гипервозбудимость в межнейрональной передаче и судороги из-за нарушения буферизации ионов калия, хлора и глутамата, а также из-за дисбаланса возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии [2].

В исследовании Д.С. Синяка и соавт. тестировалось влияние частичной блокады  $Na^+K^+$ -помпы на исчезновение преиктальной (относящейся к припадку) активности. Авторы использовали аппликацию оубаина для блокады  $Na^+K^+$ -помпы. Такая обработка приводила к уменьшению амплитуды и продолжительности тормозных постсинаптических токов при записи токов методом пэтч-кламп. Таким образом, исчезала преиктальная активность без влияния на саму иктальную активность [12].

Изменения в астроцитарных каналах (при различных повреждениях) играют решающую роль в эпилептогенезе, и одним из ключевых белков, участвующих в этих процессах, является аквапорин (AQP4). Неправильная субклеточная локализация AQP4 существенно влияет на гипервозбудимость нейронов. AQP4 экспрессируется в астроцитах, усиливаясь на их концах, способствуя двунаправленному транспорту воды в ответ на осмотические градиенты. Аквапорин поддерживает водный гомеостаз, облегчая выведение внеклеточных веществ. Измененная экспрессия AQP4 потенциально влияет на обратный захват калия с помощью  $Kir 4.1$ . У мышей с нокаутом гена AQP4 отмечается повышенный порог приступа, предположительно связанный с увеличенным объемом экстрацеллюлярного пространства. Кроме того, у мышей, лишенных AQP4, снижалась экспрессия транспортера глутамата GLT-1 (аналог EAAT2). Также AQP4 может взаимодействовать с рецептором глутамата mGluR. Скорее всего, активация mGluR5 служит компенсаторным механизмом во время эпилептогенеза, что согласуется с активацией AQP4, наблюдаемой при хронической эпилепсии [13].

При височной мезиальной эпилепсии со склерозом гиппокампа заметную роль в эпилептогенезе может играть потеря связи через щелевые соединения астроцитов, при которой нарушается нормальное субклеточное распределение концевых белков коннексина Cx43 и усиливается С-концевое фосфорилирование его сайтов, влияющих на проницаемость каналов. Эти изменения связаны с нарушением проницаемости ГЭБ и экстравазацией альбумина [14]. Ухудшение соединений астроцитов способствует гипервозбудимости нейронов из-за нарушения пространственной буферизации ионов калия и глутамата, так как снижение связи ограничивает поставку энергетических метаболитов и препятствует распространению ионов кальция, ослабляя инициацию и синхронизацию активности нейронов [2].

**Нарушение переноса глутамата в синаптических соединениях.** Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе. Он участвует в процессах обучения, познания, памяти, внимания, эмоциональной деятельности. Процессы высвобождения, действия и обратного захвата происходят во внеклеточном пространстве (синаптической щели). Глутамат высвобождается из пресинаптического окончания глутаматергического нейрона кальций-зависимым образом и попадает в синаптическую щель, где взаимодействует с ионотропными и метаботропными рецепторами глутамата. Астроцитарные и нейрональные транспортеры обратным захватом удаляют глутамат, предотвращая перевозбуждение нейронов. В астроцитах глутамат превращается в глутамин с помощью глутаминсинтетазы. Затем глутамин снова транспортируется в глутаматергические нейроны, превращается в глутамат и цикл повторяется. Таким образом, в регулировании цикла «глутамат – глутамин» участвуют нейроны и астроциты. В ГАМКергических нейронах глутамат может превращаться в гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) с помощью глутаматдекарбоксилазы, которая затем упаковывается в везикулы для высвобождения. ГАМК относится к основным тормозным нейромедиаторам в мозге и в норме находится в балансе с глутаматом. Из-

быток глутамата и/или недостаточность ГАМК приводят к перевозбуждению центральной нервной системы и возникновению судорог. К дисфункции глутаматергического механизма при эпилепсии приводят нарушения нейрональных, глиальных или нейронально-глиальных взаимодействий. Это происходит в результате нарушений в работе ионотропных или метаботропных рецепторов из-за аномальной экспрессии астроцитарных переносчиков глутамата и/или сбоя в работе нейрональных или астроцитарных ферментов [15].

Постсинаптические ионотропные рецепторы глутамата AMPA (3-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) имеют решающее значение для реализации быстрой возбуждающей нейротрансмиссии, тогда как рецепторы NMDA (N-метил-D-аспартат) опосредуют большую часть медленных постсинаптических возбуждающих потенциалов, необходимых для глобальной обработки информации. Большинство быстрых синаптических передач осуществляется либо посредством пресинаптической регуляции высвобождения глутамата, либо за счет постсинаптического усиления или ослабления нейрональных связей в синапсах через изменение в локализации, количестве и составе субъединиц рецептора AMPAR. Таким образом, нейроны могут усиливать или ослаблять свои реакции на возбуждающий сигнал. Синаптическое ремоделирование способно приводить к дестабилизации нейронов и далее к перестройке нейронной сети и гипервозбудимости, связанной с эпилепсией [16]. В иктальную фазу (припадка) уровень глутамата во внеклеточной жидкости увеличивается, а агонисты глутаматных рецепторов (домоат) вызывают судороги у людей и животных, в то время как антагонисты NMDA, AMPA и кайната (дополнительный рецептор глутамата) подавляют судороги [17]. Следовательно, роль рецепторов глутамата в генезе судорог можно считать доказанной.

Опосредованная глутаматом синаптическая передача сигнала контролируется транспортерами EAAT1 и EAAT2, расположенными на астроцитах. Изменение функциональной активности транспортеров глутамата

приводит к его избыточному внеклеточному накоплению, что вызывает эксайтотоксичность и судороги. EAAT1 преимущественно экспрессируется на ранних этапах онтогенеза, в то время как EAAT2 – в основном у взрослых людей [18].

Нарушение выработки глутаминсинтетазы (превращает глутамат в глутамин) может стать причиной высокого уровня межклеточного глутамата в иктальный и интериктальный периоды. Дефицит и дисфункция астроцитарной глутаминсинтетазы в некоторых областях мозга ассоциированы с несколькими видами эпилепсии, включая устойчивую к лечению мезиальную височную эпилепсию (МВЭ), неокортикальную эпилепсию и эпилепсию, связанную с глиобластомой. Экспериментальное ингибирование/удаление глутаминсинтетазы вызывает синдром, напоминающий МВЭ, с характерными спонтанными, рецидивирующими приступами в гиппокампе, потерей нейронов гиппокампа и коморбидными депрессивно-подобными симптомами [19]. Глутаматсинтетаза важна для метаболизма аммиака, и недостаток астроцитарного фермента приводит к увеличению содержания аммиака в мозге. Аммиак нейротоксичен и в высоких концентрациях может вызывать судороги. Поскольку глутамин является предшественником синтеза нейротрансмиттера глутамата и ГАМК, астроцитарная глутаминсинтетаза является ключевым игроком в регуляции возбуждающей и тормозной передачи в мозге, а также может рассматриваться в качестве потенциальной мишени для терапии эпилепсии в будущем [20]. Введение антагониста глутаминсинтетазы метионинсульфоксимины (МСО) в различные отделы мозга крыс провоцировало иктальную активность. У всех животных, которым вводили МСО в энторинально-гиппокампальную область, наблюдались повторяющиеся судороги, особенно сильные в первые 3 дня введения препарата. Инфузия МСО в ворота зубчатой извилины приводила к наибольшему общему числу судорог за 3-недельный период наблюдения. Место ингибирования глутаминсинтетазы определяло характер и временную динамику повторных припадков [21].

**ГАМКергические механизмы эпилепсии.** Снижение ингибирующих уровней ГАМК также способно увеличивать риски возникновения судорожной активности. ГАМК является основным источником торможения в ЦНС. ГАМКергические входы снижают возбудимость нейронной сети и синхронизируют деятельность нейронов. Усиление ГАМКергической передачи в некоторых случаях облегчало судороги, вызывая синхронизацию, распространяющуюся по соседним нейронным сетям. Изменение ГАМКергической функции ухудшает синаптическую пластичность и нарушает сетевую организацию и распространение сигналов в мозге, оказывая влияние не только на тормозные, но и на возбуждающие процессы и интернейроны [22].

При повреждении глии при глиомах высвобождаются ММП, дезинтегрин, металлопротеиназы с тромбоспондиновыми мотивами, которые способны разрушать защитный слой перинейрональных сетей, вызывая преимущественную гибель ГАМКергических нейронов. Перинейрональные сети играют роль изолятора наподобие миелиновых оболочек вокруг аксонов, позволяя быстрым импульсным интернейронам повышать физиологическую скорость срабатывания. Повреждение перинейрональных сетей объясняет дисбаланс возбуждения-торможения при некоторых формах эпилепсии [23]. Большинство перитуморальных оставшихся нейронов демонстрируют повышенную внутриклеточную концентрацию ионов  $Ca^{2+}$  и, следовательно, деполяризующую возбуждающую реакцию ГАМК. В этих нейронах значительно снижается плазмалеммальная экспрессия котранспортера хлорида  $KCC2$ , которая устанавливает низкий уровень  $Ca^{2+}$ , необходимый для ГАМК- $R$ -опосредованного ингибирования нейронов. В то же время экспрессия  $NKCC1$  ( $Na$ - $K$ - $2Cl$ -котранспортер) увеличивается в 1,5 раза. В конечном итоге увеличение возбуждающих и снижение тормозных сигналов приводят к электрографическим и поведенческим судорогам [24, 25].

**Метаболические пути активации иктальной активности.** После поглощения астроцитами глутамат может превращаться в глу-

тамин с помощью глутаминсинтетазы и выделяться в интерстициальное пространство, где он захватывается нейронами и снова используется для синтеза глутамата с помощью фосфат-активируемой глутаминазы (цикл «глутамат – глутамин») или синтезируется в ГАМК в ГАМКергических нейронах под действием глутаматдекарбоксилазы [2]. Некоторая часть астроцитарного глутамата с помощью глутаматдегидрогеназы преобразуется в  $\alpha$ -кетоглутарат, который далее расщепляется в цикле трикарбоновых кислот (ТКК), и, следовательно, глутамат может служить источником энергии. Недостаточная или избыточная экспрессия глутаматдегидрогеназы может влиять на раннее начало нейродегенеративных заболеваний и височной эпилепсии. При инсультах с эксайтоксичностью у мышей с избыточной экспрессией глутаматдегидрогеназы наблюдались меньшие ишемические повреждения, чем у мышей с нормальной экспрессией. Активаторы данного фермента делают более благоприятными исходы повреждения мозга *in vivo* за счет повышения уровня  $\alpha$ -кетоглутарата [26].

Цикл «глутамат – глутамин» – это энергоемкий процесс. Захват глутамата из синаптической щели посредством EAAT реализуется с использованием градиентов  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ . Каждая молекула глутамата переносится через мембрану совместно с тремя ионами натрия, градиент которых является основной движущей силой поглощения глутамата [27, 28]. Концентрация ионов натрия восстанавливается энергозатратной работой  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы. Работа глутаматсинтетазы также требует АТФ. Энергию астроциты и нейроны получают из глюкозы, поступающей из кровотока с помощью транспортеров GLUT1 (в астроцитах) и GLUT3 (в нейронах). Однако в астроцитах глюкоза расщепляется лишь в гликолитическом цикле до пирувата, а использование пирувата в цикле ТКК в астроцитах ограничено. Кроме того, астроциты могут хранить запасы глюкозы в виде гликогена. В нейронах, напротив, гликолиз ограничен, но активен цикл ТКК и окислительное фосфорилирование. Нейроны используют субстраты пируват и лактат после гликолиза (в астроцитах) для по-

лучения энергии в цикле ТКК для производства АТФ. Таким образом, между астроцитами и нейронами существует метаболическая комплементарность, при которой глюкоза проходит разные этапы метаболического преобразования в двух типах клеток [29]. Любые нарушения в описанных метаболических процессах могут менять возбудимость нейронов. Так, дисфункции транспортеров монокарбоксилатов (в т.ч. транспортирующих лактат, пируват) связаны с патологией нервной системы, включая эпилепсию [30].

Астроциты высвобождают АТФ, который действует подобно нейромедиатору на ЦНС за счет активации лиганд-зависимых катионных каналов, известных как рецепторы P2X. Эти рецепторы участвуют в реализации глиальных и нейрональных процессов, связанных с функцией синапсов. Рецепторы P2X7R проницаемы для ионов кальция, вызывая приток этих ионов на недеполяризованные пресинаптические терминалы. Есть предположение, что эти рецепторы (а следовательно, и АТФ) участвуют в гомеостатической адаптации синаптической передачи. АТФ вместе с коннексином 43 и паннексином 1 (Cx43 и Panx1) могут регулировать синаптическую передачу за счет активации рецептора P2X7R [31]. Метаболит АТФ аденозин оказывает противозепилептическое и противосудорожное действие на мозг. Аденозинкиназа, осуществляющая клиренс аденозина, способна усугублять симптомы эпилепсии. Терапия, направленная на повышение уровня аденозина, восстанавливает передачу аденозиновых сигналов в мозге и улучшает прогноз для пациентов, устойчивых к большинству противозепилептических препаратов [32].

**Заключение.** Эпилепсия является одним из наиболее распространенных неврологических заболеваний, снижающих качество жизни пациентов и создающих угрозы различных осложнений. Развитие методов медикаментозной терапии в большинстве случаев позволило взять заболевание под контроль. Тем не менее остаются фармакорезистентные формы, при которых пациент не реагирует на проводимое лечение. Эти затруднения, очевидно, связаны с большим разнообразием существ-

вующих патофизиологических механизмов эпилепсии, и подобрать препарат, воздействующий на этиологию и патогенез, не всегда представляется возможным.

Рассмотренные здесь варианты механизмов эпилепсии достаточно многочисленны, но чаще всего иктальная активность определяется избыточным воздействием глутамата на постсинаптические окончания. Эта избыточность реализуется через увеличение концентрации глутамата, уменьшение его клиренса (обратного захвата), изменение плотности ре-

цепторов и молекул транспортера. Важную роль играет нормальное гистологическое строение синапсов и нервной ткани, энергообеспечение, ионный транспорт. Не только генетические причины, но и внешние воздействия способны дестабилизировать сложную систему оптимального функционирования синапсов. Указанные в обзоре синаптические механизмы могут обозначить мишени для создания новых лекарственных препаратов, способных охватить те виды эпилепсии, которые в настоящее время не поддаются лечению.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Мухамедзянов Р.Д., Мартынов А.В.

Литературный поиск, участие в исследовании, обработка материала:

Мухамедзянов Р.Д., Мартынов А.В.

Статистическая обработка данных: Мухамедзянов Р.Д., Мартынов А.В.

Анализ и интерпретация данных: Мухамедзянов Р.Д., Мартынов А.В.

Написание и редактирование текста: Мухамедзянов Р.Д., Мартынов А.В.

### Литература

1. *D'Urso A., Locatelli M., Tartaglia A., Molteni L., D'Ovidio C., Savini F., Rudge J., de Grazia U.* Therapeutic Drug Monitoring of Antiseizure Medications Using Volumetric Absorptive Microsampling: Where Are We? *Pharmaceuticals* (Basel). 2021; 14 (7): 627. DOI: 10.3390/ph14070627.
2. *Patel D.C., Tewari B.P., Chaunsali L., Sontheimer H.* Neuron-glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nat Rev Neurosci.* 2019; 20 (5): 282–297. DOI: 10.1038/s41583-019-0126-4.
3. *Бурд С.Г., Лебедева А.В., Авакян Г.Г., Рублева Ю.В., Сенько И.В., Пантина Н.В., Юрченко А.В., Ковалева И.И.* Применение фокусированного ультразвука в лечении эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022; 14 (3): 294–303. DOI: <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.120>.
4. *Саидов М., Абдувалиев А.А.* Современное состояние изучения патогенеза эпилепсий у детей. *Central Asian Academic Journal of Scientific Research.* 2022; 2 (4): 82–90.
5. *Loscher W., Hirsch L.J., Schmidt D.* The enigma of the latent period in the development of symptomatic acquired epilepsy – traditional view versus new concepts. *Epilepsy Behav.* 2015; 52: 78–92. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.08.037.
6. *Lukawski K., Andres-Mach M., Czuczwar M., Luszczki J.J., Kruszyński K., Czuczwar S.J.* Mechanisms of epileptogenesis and preclinical approach to antiepileptogenic therapies. *Pharmacol Rep.* 2018; 70: 284–293. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.07.012.
7. *Смоленский И.В., Овсепян С.В., Зайцев А.В.* Транспортеры глутамата (EAAT-1-3) как фактор патогенеза и перспективная терапевтическая мишень при эпилепсии. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2019; 105 (9): 1096–1112.
8. *Buchin A., Chizhov A., Huberfeld G., Miles R., Gutkin B.S.* Reduced Efficacy of the KCC2 Cotransporter Promotes Epileptic Oscillations in a Subiculum Network Model. *J Neurosci.* 2016; 36: 11619–11633. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4228-15.2016.
9. *Lascano A.M., Korff C.M., Picard F.* Seizures and Epilepsies due to Channelopathies and Neurotransmitter Receptor Dysfunction: A Parallel between Genetic and Immune Aspects. *Mol Syndromol.* 2016; 7: 197–209. DOI: 10.1159/000447707.
10. *González O.C., Krishnan G.P., Timofeev I., Bazhenov M.* Ionic and synaptic mechanisms of seizure generation and epileptogenesis. *Neurobiol Dis.* 2019; 130: 104485. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104485.

11. *Sosunov A.A., Guilfoyle E., Wu X., McKhann G.M., Goldman J.E.* Phenotypic conversions of “protoplasmic” to “reactive” astrocytes in Alexander disease. *J. Neurosci.* 2013; 33: 7439–7450. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4506-12.2013.
12. *Синяк Д.С., Смирнова Е.Ю.* Частичная блокада Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-помпы приводит к исчезновению преиктальной активности, но не влияет на иктальную активность в 4-аминопиридиновой модели эпилепсии *in vitro*. Сборник трудов XXIV научной школы-конференции молодых ученых по физиологии и высшей нервной деятельности в нейрофизиологии. 2020: 105–108.
13. *Szu J.I., Binder D.K.* Mechanisms Underlying Aquaporin-4 Subcellular Mislocalization in Epilepsy. *Front Cell Neurosci.* 2022; 16: 900588. DOI: 10.3389/fncel.2022.900588.
14. *Deshpande T., Tingsong Li., Herde M.K., Becker A., Vatter H., Schwarz M.Z., Henneberger C., Steinhaus C., Bedner P.* Subcellular reorganization and altered phosphorylation of the astrocytic gap junction protein connexin 43 in human and experimental temporal lobe epilepsy. *Glia.* 2017; 65: 1809–1820. DOI: 10.1002/glia.23196.
15. *Sarlo G.L., Holton K.F.* Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: A review. *Seizure.* 2021; 91: 213–227. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.06.028.
16. *Barker-Haliski M., White H.S.* Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5: a022863. URL: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/8/a022863.short> (дата обращения: 01.12.2023). DOI: 10.1101/cshperspect.a022863.
17. *Hanada T.* Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: a Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules.* 2020; 10 (3): 464. DOI: 10.3390/biom10030464.
18. *Castañeda-Cabral J.L., López-Ortega J.G., Fajardo-Fregoso B.F., Beas-Zárate C., Ureña-Guerrero M.E.* Glutamate induced neonatal excitotoxicity modifies the expression level of EAAT1 (GLAST) and EAAT2 (GLT-1) proteins in various brain regions of the adult rat. *Neurosci Lett.* 2020; 735: 135237. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135237.
19. *Sandhu M.R.S., Gruenbaum B.F., Gruenbaum S.E., Dhaheer R., Deshpande K., Funaro M.C., Lee T.W., Zaveri H.P., Eid T.* Astroglial Glutamine Synthetase and the Pathogenesis of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Front Neurol.* 2021; 12: 665334. DOI: 10.3389/fneur.2021.665334.
20. *Eid T., Lee T.W., Patrylo P., Zaveri H.P.* Astrocytes and Glutamine Synthetase in Epileptogenesis. *J. Neurosci Res.* 2019; 97 (11): 1345–1362. DOI: 10.1002/jnr.24267.
21. *Dhaheer R., Wang H., Gruenbaum S.E., Tu N., Lee T.S., Zaveri H.P., Eid T.* Effects of site-specific infusions of methionine sulfoximine on the temporal progression of seizures in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015; 115: 45–54. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2015.05.005.
22. *Righes Marafija J., Vendramin Pasquetti M., Calcagnotto M.E.* GABAergic interneurons in epilepsy: More than a simple change in inhibition. *Epilepsy Behav.* 2021; 121 (Pt B): 106935. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.106935.
23. *Tewari B.P., Chaunsali L., Campbell S.L., Patel D.C., Goode A.E., Sontheimer H.* Perineuronal nets decrease membrane capacitance of peritumoral fast spiking interneurons in a model of epilepsy. *Nat. Commun.* 2018; 9: 4724. DOI: 10.1038/s41467-018-07113-0.
24. *Campbell S.L., Robel S., Cuddapah V.A., Robert S., Buckingham S.C., Kahle K.T., Sontheimer H.* GABAergic disinhibition and impaired KCC2 cotransporter activity underlie tumor-associated epilepsy. *Glia.* 2015; 63: 23–36. DOI: 10.1002/glia.22730.
25. *Pallud J., Van Quyen M., Bielle F., Pellegrino C., Varlet P., Cresto N., Baulac M., Duyckaerts C., Kourdougli N., Chazal G., Devaux B., Rivera C., Miles R., Capelle L., Huberfeld G.* Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci. Transl Med.* 2014; 6: 244ra89. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008065.
26. *Kim A.Y., Baik E.J.* Glutamate Dehydrogenase as a Neuroprotective Target Against Neurodegeneration. *Neurochem Res.* 2019; 44 (1): 147–153. DOI: 10.1007/s11064-018-2467-1.
27. *Alleva C., Kovalev K., Astashkin R., Berndt M.I., Baeken C., Balandin T., Gordeliy V., Fahlke C., Machtens J.P.* Na<sup>+</sup>-dependent gate dynamics and electrostatic attraction ensure substrate coupling in glutamate transporters. *Sci Adv.* 2020; 6 (47): eaba9854. DOI: 10.1126/sciadv.aba9854.
28. *Alleva C., Machtens J.P., Kortzak D., Weyand I., Fahlke C.* Molecular Basis of Coupled Transport and Anion Conduction in Excitatory Amino Acid Transporters. *Neurochem Res.* 2022; 47 (1): 9–22. DOI: 10.1007/s11064-021-03252-x.



29. Magistretti P.J., Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron*. 2015; 86: 883–901. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.03.035.
30. Pérez-Escuredo J., Van Hée V.F., Sboarina M., Falces J., Payen V.L., Pellerin L., Sonveaux P. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1863 (10): 2481–2497. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.03.013.
31. Rafael A., Cairus A., Tizzoni M., Abudara V., Vituriera N. Glial ATP and Large Pore Channels Modulate Synaptic Strength in Response to Chronic Inactivity. *Molecular Neurobiology*. 2020; 57 (6): 2856–2869. DOI: 10.1007/s12035-020-01919-0.
32. Guo M., Li T. Adenosine Dysfunction in Epilepsy and Associated Comorbidities. *Curr Drug Targets*. 2022; 23 (4): 344–357. DOI: 10.2174/1389450122666210928145258.

Поступила в редакцию 16.01.2024; принята 26.02.2024.

#### Авторский коллектив

**Мухамедзянов Рамиль Давлетзянович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: mramild1975@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-1432-2901>.

**Мартынов Александр Владимирович** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, 49; e-mail: terphan@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-0182-3395>.

#### Образец цитирования

Мухамедзянов Р.Д., Мартынов А.В. Синаптические механизмы эпилепсии: современные представления. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2024; 2: 18–29. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-18-29.

## SYNAPTIC MECHANISMS OF EPILEPSY: CONTEMPORARY VIEW

R.D. Mukhamedzyanov, A.V. Martynov

Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia

*The purpose of the paper is to analyze possible mechanisms of ictal activity at the synaptic level in epilepsy. Materials and Methods. The search for literature sources was carried out in Pubmed, CyberLeninka, and Google Scholar.*

*Results. The diversity of pathophysiological mechanisms of epilepsy makes it difficult to treat approximately one third of patients, whose ictal activity is not suppressed by traditional pharmacological agents.*

*The increased glutamate effect may be a consequence of its increased concentration in the intercellular space due to impaired reuptake caused by dysfunction of the EAATs transporters. Excitatory influences can also be enhanced by reduced connexin 43 (Cx43) expression in the synaptic cleft and downregulation of Kir4.1 inward rectifying potassium channel, which increases the extracellular concentration of K<sup>+</sup> and glutamate causing neuron hyperexcitability.*

*Disturbances in neuronal, glial or neuronal-glial interactions have a similar effect. This is caused by malfunctioning of ionotropic or metabotropic receptors due to abnormal expression of astrocytic glutamate transporters and/or malfunction of neuronal or astrocytic enzymes.*

*One of the proteins involved in epileptogenesis is aquaporin (AQP4). Altered AQP4 expression potentially affects potassium reuptake by Kir 4.1 and glutamate reuptake and reduces glutamate transporter EAAT2 expression. AQP4 can also interact with glutamate receptor mGluR5.*

*Decreased GABAergic signaling may result from decreased numbers of GABAergic neurons in glial diseases and tumors. Besides, due to a decrease in plasmalemmal expression of the chloride cotransporter KCC2 and an increase in the expression of NKCC1 (Na-K-2Cl cotransporter), the intracellular concentration of Cl<sup>-</sup> ions increases. As a result, GABA performs a depolarizing, excitatory role.*

*Conclusion. The pathophysiological mechanisms of epilepsy may become a target in the development of new drugs with anticonvulsant effects.*

**Key words:** epilepsy, ictal, synapse, glutamate, GABA.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

### Author contributions

Research concept and design: Mukhamedzyanov R.D., Martynov A.V.

Literature search, participation in research, data processing:

Mukhamedzyanov R.D., Martynov A.V.

Statistical data processing: Mukhamedzyanov R.D., Martynov A.V.

Data analysis and interpretation: Mukhamedzyanov R.D., Martynov A.V.

Text writing and editing: Mukhamedzyanov R.D., Martynov A.V.

### References

1. D'Urso A., Locatelli M., Tartaglia A., Molteni L., D'Ovidio C., Savini F., Rudge J., de Grazia U. Therapeutic Drug Monitoring of Antiseizure Medications Using Volumetric Absorptive Microsampling: Where Are We? *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14 (7): 627. DOI: 10.3390/ph14070627.
2. Patel D.C., Tewari B.P., Chaunsali L., Sontheimer H. Neuron-glia interactions in the pathophysiology of epilepsy. *Nat Rev Neurosci*. 2019; 20 (5): 282–297. DOI: 10.1038/s41583-019-0126-4.
3. Burd S.G., Lebedeva A.V., Avakyan G.G., Rubleva Yu.V., Sen'ko I.V., Pantina N.V., Yurchenko A.V., Kovaleva I.I. Primenenie fokusirovannogo ul'trazvuka v lechenii epilepsii [Application of focused ultrasound in the treatment of epilepsy]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya*. 2022; 14 (3): 294–303. DOI: <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.120> (in Russian).
4. Saidov M., Abduvaliev A.A. Sovremennoe sostoyanie izucheniya patogeneza epilepsiy u detey [Current status of studying the pathogenesis of epilepsy in children]. *Central Asian Academic Journal of Scientific Research*. 2022; 2 (4): 82–90 (in Russian).
5. Loscher W., Hirsch L.J., Schmidt D. The enigma of the latent period in the development of symptomatic acquired epilepsy – traditional view versus new concepts. *Epilepsy Behav*. 2015; 52: 78–92. DOI: 10.1016/j.yebeh.2015.08.037.
6. Lukawski K., Andres-Mach M., Czuczwar M., Luszczki J.J., Kruszyński K., Czuczwar S.J. Mechanisms of epileptogenesis and preclinical approach to antiepileptogenic therapies. *Pharmacol Rep*. 2018; 70: 284–293. DOI: 10.1016/j.pharep.2017.07.012.
7. Smolenskiy I.V., Ovsepyan S.V., Zaytsev A.V. Transportery glutamata (EAAT-1-3) kak faktor patogeneza i perspektivnaya terapevticheskaya mishen' pri epilepsii [Glutamate transporters (EAATs 1-3) as contributors to the pathogenesis and promising therapeutic targets in epilepsy]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2019; 105 (9): 1096–1112 (in Russian).
8. Buchin A., Chizhov A., Huberfeld G., Miles R., Gutkin B.S. Reduced Efficacy of the KCC2 Cotransporter Promotes Epileptic Oscillations in a Subiculum Network Model. *J Neurosci*. 2016; 36: 11619–11633. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4228-15.2016.
9. Lascano A.M., Korff C.M., Picard F. Seizures and Epilepsies due to Channelopathies and Neurotransmitter Receptor Dysfunction: A Parallel between Genetic and Immune Aspects. *Mol Syndromol*. 2016; 7: 197–209. DOI: 10.1159/000447707.
10. González O.C., Krishnan G.P., Timofeev I., Bazhenov M. Ionic and synaptic mechanisms of seizure generation and epileptogenesis. *Neurobiol Dis*. 2019; 130: 104485. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104485.
11. Sosunov A.A., Guilfoyle E., Wu X., McKhann G.M., Goldman J.E. Phenotypic conversions of “protoplasmic” to “reactive” astrocytes in Alexander disease. *J Neurosci*. 2013; 33: 7439–7450. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4506-12.2013.
12. Sinyak D.S., Smirnova E.Yu. Chastichnaya blokada Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-pompy privodit k ischeznoventiyu preiktal'noy aktivnosti, no ne vliyaet na ikhtal'nyuyu aktivnost' v 4-aminopiridinovoy modeli epilepsii in vitro [Partial blockade of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> pump leads to the disappearance of preictal activity, but does not affect ictal activity in the 4-aminopyridine epilepsy model in vitro]. *Sbornik trudov XXIV nauchnoy shkoly-konferentsii molodykh uchennykh po fiziologii i vysshey nervnoy deyatel'nosti v neyrofiziologii* [Proceedings of the 24<sup>th</sup> Scientific School-Conference of Young Scientists on Physiology and Higher Nervous Activity in Neurophysiology]. 2020: 105–108 (in Russian).

13. Szu J.I., Binder D.K. Mechanisms Underlying Aquaporin-4 Subcellular Mislocalization in Epilepsy. *Front Cell Neurosci.* 2022; 16: 900588. DOI: 10.3389/fncel.2022.900588.
14. Deshpande T., Tingsong Li., Herde M.K., Becker A., Vatter H., Schwarz M.Z., Henneberger C., Steinhilber C., Bedner P. Subcellular reorganization and altered phosphorylation of the astrocytic gap junction protein connexin 43 in human and experimental temporal lobe epilepsy. *Glia.* 2017; 65: 1809–1820. DOI: 10.1002/glia.23196.
15. Sarlo G.L., Holton K.F. Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: A review. *Seizure.* 2021; 91: 213–227. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.06.028.
16. Barker-Haliski M., White H.S. Glutamatergic Mechanisms Associated with Seizures and Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; 5: a022863. Available at: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/5/8/a022863.short> (accessed: December 01, 2023). DOI: 10.1101/cshperspect.a022863.
17. Hanada T. Ionotropic Glutamate Receptors in Epilepsy: a Review Focusing on AMPA and NMDA Receptors. *Biomolecules.* 2020; 10 (3): 464. DOI: 10.3390/biom10030464.
18. Castañeda-Cabral J.L., López-Ortega J.G., Fajardo-Fregoso B.F., Beas-Zárate C., Ureña-Guerrero M.E. Glutamate induced neonatal excitotoxicity modifies the expression level of EAAT1 (GLAST) and EAAT2 (GLT-1) proteins in various brain regions of the adult rat. *Neurosci Lett.* 2020; 735: 135237. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135237.
19. Sandhu M.R.S., Gruenbaum B.F., Gruenbaum S.E., Dhaher R., Deshpande K., Funaro M.C., Lee T.W., Zaveri H.P., Eid T. Astroglial Glutamine Synthetase and the Pathogenesis of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Front Neurol.* 2021; 12: 665334. DOI: 10.3389/fneur.2021.665334.
20. Eid T., Lee T.W., Patrylo P., Zaveri H.P. Astrocytes and Glutamine Synthetase in Epileptogenesis. *J. Neurosci Res.* 2019; 97 (11): 1345–1362. DOI: 10.1002/jnr.24267.
21. Dhaher R., Wang H., Gruenbaum S.E., Tu N., Lee T.S., Zaveri H.P., Eid T. Effects of site-specific infusions of methionine sulfoximine on the temporal progression of seizures in a rat model of mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015; 115: 45–54. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2015.05.005.
22. Righes Marafija J., Vendramin Pasquetti M., Calcagnotto M.E. GABAergic interneurons in epilepsy: More than a simple change in inhibition. *Epilepsy Behav.* 2021; 121 (Pt B): 106935. DOI: 10.1016/j.yebeh.2020.106935.
23. Tewari B.P., Chaunsali L., Campbell S.L., Patel D.C., Goode A.E., Sontheimer H. Perineuronal nets decrease membrane capacitance of peritumoral fast spiking interneurons in a model of epilepsy. *Nat. Commun.* 2018; 9: 4724. DOI: 10.1038/s41467-018-07113-0.
24. Campbell S.L., Robel S., Cuddapah V.A., Robert S., Buckingham S.C., Kahle K.T., Sontheimer H. GABAergic disinhibition and impaired KCC2 cotransporter activity underlie tumor-associated epilepsy. *Glia.* 2015; 63: 23–36. DOI: 10.1002/glia.22730.
25. Pallud J., Van Quyen M., Bielle F., Pellegrino C., Varlet P., Cresto N., Baulac M., Duyckaerts C., Kouridougli N., Chazal G., Devaux B., Rivera C., Miles R., Capelle L., Huberfeld G. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci. Transl Med.* 2014; 6: 244ra89. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008065.
26. Kim A.Y., Baik E.J. Glutamate Dehydrogenase as a Neuroprotective Target Against Neurodegeneration. *Neurochem Res.* 2019; 44 (1): 147–153. DOI: 10.1007/s11064-018-2467-1.
27. Alleva C., Kovalev K., Astashkin R., Berndt M.I., Baeken C., Balandin T., Gordeliy V., Fahlke C., Machtens J.P. Na<sup>+</sup>-dependent gate dynamics and electrostatic attraction ensure substrate coupling in glutamate transporters. *Sci Adv.* 2020; 6 (47): eaba9854. DOI: 10.1126/sciadv.aba9854.
28. Alleva C., Machtens J.P., Kortzak D., Weyand I., Fahlke C. Molecular Basis of Coupled Transport and Anion Conduction in Excitatory Amino Acid Transporters. *Neurochem Res.* 2022; 47 (1): 9–22. DOI: 10.1007/s11064-021-03252-x.
29. Magistretti P.J., Allaman I. A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron.* 2015; 86: 883–901. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.03.035.
30. Pérez-Escuredo J., Van Hée V.F., Sboarina M., Falces J., Payen V.L., Pellerin L., Sonveaux P. Monocarboxylate transporters in the brain and in cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1863 (10): 2481–2497. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2016.03.013.

31. Rafael A., Cairus A., Tizzoni M., Abudara V., Vitteira N. Glial ATP and Large Pore Channels Modulate Synaptic Strength in Response to Chronic Inactivity. *Molecular Neurobiology*. 2020; 57 (6): 2856–2869. DOI: 10.1007/s12035-020-01919-0.
32. Guo M., Li T. Adenosine Dysfunction in Epilepsy and Associated Comorbidities. *Curr Drug Targets*. 2022; 23 (4): 344–357. DOI: 10.2174/1389450122666210928145258.

*Received January 16, 2024; accepted February 26, 2024.*

#### **Information about the authors**

**Mukhamedzyanov Ramil' Davletzyanovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal Physiology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: mramild1975@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-1432-2901>.

**Martynov Aleksandr Vladimirovich**, Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor, Chair Normal Physiology, Kazan State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation. 420012, Russia, Kazan, Butlerov St., 49; e-mail: teph@rambler.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0009-0009-0182-3395>.

#### **For citation**

Mukhamedzyanov R.D., Martynov A.V. Sinapticheskie mekhanizmy epilepsii: sovremennye predstavleniya [Synaptic mechanisms of epilepsy: Contemporary view]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2024; 2: 18–29. DOI: 10.34014/2227-1848-2024-2-18-29 (in Russian).