

РАННИЕ ДИСФУНКЦИИ ПРИ БОКОВОМ АМИОТРОФИЧЕСКОМ СКЛЕРОЗЕ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И РОЛЬ В ИНИЦИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© 2020 г. М. А. Мухамедьяров^а, А. Н. Хабибрахманов^а, А. Л. Зефилов^{а, *}

^аКазанский государственный медицинский университет, Казань, 420012 Россия

*e-mail: zefiroval@rambler.ru

Поступила в редакцию 09.12.2019 г.

После доработки 19.02.2020 г.

Принята к публикации 23.02.2020 г.

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – прогрессирующее неизлечимое нейродегенеративное заболевание с преимущественным поражением мотонейронов спинного и головного мозга. В настоящее время сформировались представления о БАС как о заболевании с широким спектром этиологических причин, действие которых запускает клеточно-молекулярные механизмы, приводящие к развитию сходных клинических симптомов, связанных с дегенерацией мотонейронов. Вместе с тем отсутствует единая гипотеза, объединяющая различные патогенетические механизмы, что затрудняет разработку эффективной нейропротекторной терапии. Настоящий обзор посвящен анализу ранних патогенетических механизмов и их возможной роли в инициации БАС на основе литературных и собственных научных данных. Представлены сведения об участии различных элементов системы “мотонейрон–скелетная мышца” и мембранных нарушений в инициации и развитии БАС у человека и в модели на животных. Анализ научных результатов последних десятилетий позволяет заключить, что ключевую роль в инициации патогенетических механизмов БАС играет дисфункция/деструкция нервно-мышечных синапсов, дистальная аксонопатия и изменение метаболизма скелетной мышцы; способы коррекции данных нарушений представляются перспективными для разработки терапевтических стратегий при БАС.

Ключевые слова: нейродегенеративные заболевания, боковой амиотрофический склероз, мотонейрон, нервно-мышечный синапс

DOI: 10.31857/S0233475520040064

ВВЕДЕНИЕ

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – прогрессирующее неизлечимое нейродегенеративное заболевание с преимущественным поражением мотонейронов спинного и головного мозга. Клинически заболевание проявляется в виде мышечной слабости, параличей и атрофии скелетных мышц. По мере прогрессирования болезнь захватывает практически все скелетные мышцы, включая диафрагму. В большинстве случаев смерть пациентов наступает от паралича дыхательных мышц через 3–5 лет после постановки диагноза [1].

Распространенность БАС составляет 3–5 случаев на 100 000 человек [2, 3]. Семейная форма БАС выявляется у 5–10% от общего числа пациентов, остальные случаи представляют собой спорадическую форму. На сегодняшний день показано участие более 25 генов в развитии семейной, спорадической либо обеих форм БАС; самыми распространенными являются мутации генов

C9ORF72, *SOD1*, *TARDBP*, *FUS* [3–6]. В модели БАС на трансгенных мышцах наиболее широко изучены патологические эффекты мутации гена *SOD1* – супероксиддисмутазы 1 (mSOD1 мыши) [7]. В развитии спорадических форм БАС помимо генетических факторов большое значение имеют средовые факторы, включая воздействие нейротоксинов, нейротравмы, вирусные инфекции и др. [8–11].

В настоящее время отсутствуют эффективные методы лечения БАС. Препараты Рилузол и Эдаравон, одобренные для лечения БАС в США, имеют доказанную, но весьма ограниченную эффективность, продлевая жизнь пациентов на 2–3 месяца [3, 12]. Действие Рилузола основано на подавлении эксайтотоксичности глутамата, а Эдаравон является антиоксидантом.

Учитывая значительное разнообразие генов и факторов окружающей среды, связанных с возникновением и развитием БАС, в настоящее время сформировались представления о БАС как о

заболевании с широким спектром этиологических причин, действие которых запускает клеточно-молекулярные механизмы, приводящие к развитию сходных клинических симптомов, связанных с дегенерацией мотонейронов [3, 6, 13]. Несмотря на большое количество исследований в данной области, до сих пор не удалось разработать единую гипотезу, объединяющую различные патогенетические механизмы, что делает невозможным разработку эффективной нейропротекторной терапии, поскольку таргетное воздействие на один потенциальный патогенетический процесс не учитывает остальные факторы, вовлеченные в развитие болезни.

Можно предположить, что “идеальная” терапия должна быть направлена на самые начальные и ранние изменения, общие для всех форм БАС. Таким образом, одной из ключевых задач современных исследований в данном направлении можно считать выявление и анализ самых ранних патогенетических механизмов развития БАС с целью определения ключевых факторов, инициирующих заболевание. Настоящий обзор посвящен достижениям последних лет в решении данной задачи.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ БАС

Исследования последних десятилетий позволили установить ключевые процессы, лежащие в основе нейротоксичности и гибели мотонейронов при БАС: окислительный стресс, формирование аномальных белковых агрегатов, дисфункция митохондрий, эксайтотоксичность, нейровоспаление, синаптическая дисфункция, нарушение липидного метаболизма, дефицит ростовых факторов, нарушение аксонного транспорта и др. [3, 6, 14, 15].

Важным представляется установление того факта, что гибель мотонейронов в mSOD1 модели БАС на мышцах может протекать по неавтономноклеточному механизму за счет патологических процессов, протекающих не только в них самих, но и в глиальных и мышечных клетках [3, 16]. Первичными источниками токсичности мутантной супероксиддисмутазы 1 помимо мотонейронов могут быть глиальные клетки (астроциты, микроглия, шванновские клетки) и мышечные волокна [17–19]. Супероксиддисмутаза 1 является внутриклеточным ферментом с антиоксидантной активностью, который конвертирует супероксидные радикалы в перекись водорода. Установлено, что развитие БАС в случае мутации супероксиддисмутазы 1 связано с наличием у мутантного фермента токсических свойств, не зависящих от дисмутазной активности [6, 20, 21].

Существуют “нисходящая” и “восходящая” гипотезы патогенеза БАС – в зависимости от того, какие звенья цепочки “верхний мотонейрон–нижний мотонейрон–скелетная мышца” поражаются в первую очередь [22]. За последние годы получено много экспериментальных данных в пользу “восходящей” гипотезы, в соответствии с которой патологический процесс начинается в скелетной мышце и/или нервно-мышечном синапсе, что приводит к запуску дегенерации нижнего, а затем верхнего мотонейрона [17, 23]. Фишером и коллегами было представлено яркое доказательство “восходящей” гипотезы БАС: у внезапно умершего пациента со спорадической формой БАС наблюдались денервационно-реиннервационные изменения в скелетных мышцах при отсутствии патологических изменений в мотонейронах [24].

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ СИНАПСОВ ПРИ БАС

В настоящее время дисфункция и деструкция нервно-мышечных синапсов признается одним из наиболее ранних и важнейших событий в патогенезе БАС [3, 17, 25]. В целом ряде исследований были показаны функциональные и структурные нарушения на уровне нервно-мышечных синапсов на ранних стадиях патологии у трансгенных мышей с моделью БАС. Так, у досимптомных mSOD1 мышей выявлено снижение количества синаптических контактов с двойной положительной окраской на пресинаптический белок SV-2 и холинорецепторы, что свидетельствует об отсоединении двигательных нервных окончаний от постсинаптической мышечной мембраны [26]. Выявлено усиление нервно-мышечной синаптической передачи на досимптомной стадии и в части синапсов на симптомной стадии у mSOD1 мышей [27]. У mSOD1 трансгенных мышей с моделью БАС на досимптомной и симптомной стадиях заболевания наблюдается снижение базового выброса нейромедиатора и замедление процессов рециклирования синаптических везикул в нервно-мышечном синапсе [25, 28]. На ранней симптомной стадии патологии у mSOD1 мышей наблюдается выраженное снижение спонтанной нейросекреции в нервно-мышечных синапсах [29]. Аномальные митохондрии выявляются в нервно-мышечных синапсах mSOD1 мышей на ранней стадии болезни [30]. На досимптомной и ранней симптомной стадиях заболевания у mSOD1 мышей выявляются нарушения опосредованной аденозиновыми рецепторами регуляции нервно-мышечной передачи возбуждения [31].

Отдельного внимания заслуживает роль шванновских клеток в развитии БАС. Перисинаптические шванновские клетки (ПШК) участвуют в

нормальном развитии, созревании, поддержании стабильности и регенерации нервно-мышечных синапсов. В исследованиях на *mSOD1* мышцах показано, что еще до развития денервации скелетной мышцы наблюдаются морфологические изменения и уменьшение числа ПШК [32]; при этом многие ПШК реагируют на развитие денервации путем вступления в апоптоз, а не стимулированием реиннервации [33], что свидетельствует о нарушении компенсаторных реиннервационных процессов у данных мышей. В другой работе было установлено, что ПШК досимптомных *mSOD1* мышей имеют нарушенную способность детекции синаптической активности в сравнении с мышцами дикого типа [34, 35]. У пациентов с БАС были обнаружены изменения морфологии ПШК [36].

Таким образом, уже на ранних, досимптомных стадиях патологии в модели БАС наблюдаются нарушения структуры и функций нервно-мышечных синапсов, связанные с дисрегуляцией механизмов взаимодействия между нервной терминалью, скелетной мышцей и шванновскими клетками.

РОЛЬ СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ БАС

Патогенетическое значение дисфункции и деструкции нервно-мышечного синапса при БАС поднимает вопрос о роли скелетной мышцы в инициации и развитии данной патологии. Есть данные, свидетельствующие о том, что дегенерация нервно-мышечных контактов (денервация скелетных мышц) может быть связана с развитием окислительного стресса в мышце [17, 37]. В частности, было показано, что специфическая экспрессия мутантного гена *SOD1* в скелетной мышце вызывает мышечную атрофию, выраженное снижение мышечной силы, митохондриальное дисфункцию, микроглиоз, нейрональную дегенерацию [37–39]. Вероятной причиной дегенерации нервно-мышечных синапсов при БАС может быть нарушение метаболизма скелетной мышцы [17]. *mSOD1* мыши имеют дефицит массы тела в сравнении с мышцами дикого типа, связанный с повышением основного обмена [17, 40]. Энергетический обмен и метаболизм липидов значительно нарушен у *mSOD1* мышей. Повышенный метаболизм скелетных мышц приводит к хроническому дефициту энергии у *mSOD1* мышей и развивается раньше амиотрофий и денервации мышц [17]. Корректировка питания путем добавления более высокого содержания жиров позволила увеличить продолжительность жизни и улучшить выживаемость мотонейронов у животных с моделью БАС [40, 41]. Кстати, у *mSOD1* мышей на терминальной стадии патологии было выявлено усиление липолиза жировой ткани и

повышение глюконеогенеза в печени [17], что свидетельствует об участии системных механизмов регуляции.

АКСОНАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ БАС

В соответствии с “восходящей” теорией, БАС является дистальной аксонопатией, при этом нарушения возникают в области нервно-мышечного синапса и распространяются проксимально в направлении тела мотонейрона [3, 13]. У пациентов с БАС наблюдается нарушение аксональной возбудимости, которая начинается с дистальной части и развивается в проксимальном направлении [42, 43]. У носителей *mSOD1* наблюдалось снижение количества двигательных единиц до появления симптомов заболевания [44, 45]. Установлено, что при БАС наблюдаются нарушения натриевой и калиевой проводимостей мембран аксонов мотонейронов, что приводит к повышенной возбудимости аксонов, развитию судорог и фасцикуляций, а также способствует нейродегенерации за счет кальций-зависимых механизмов [46].

Нарушение цитоскелета дистальной части аксона мотонейрона приводит к развитию признаков дистальной аксонопатии (митохондриальные дефекты, накопление белковых агрегатов, нарушение аксонного транспорта), ретракции нервных терминалей от мышцы и рассматривается как потенциальный триггер деструкции нервно-мышечного синапса при БАС [13]. Блокирование образования агрегатов нейрофиламентов или фармакологическая стабилизация микротрубочек улучшали состояние *mSOD1* трансгенных мышей [47, 48]. Замедление аксонного транспорта было выявлено на ранней стадии патологии у *mSOD1* животных [49].

Стоит отметить, что наличие признаков дистальной аксонопатии было найдено и при болезнях Альцгеймера и Паркинсона, при этом аксональные дефекты наблюдались до клеточной гибели, а потеря аксональной функции коррелировала с началом функциональных нарушений [50–52].

АПОПТОЗ МОТОНЕЙРОНОВ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ БАС

Показано, что предотвращение апоптоза тел мотонейронов слабо влияет на развитие заболевания у *mSOD1* трансгенных мышей [53–55], а селективная экспрессия мутантной *SOD1* в мотонейронах не вызывает выраженной клинической картины [56, 57]. Абляция гена *BAX*, играющего ключевую роль в апоптозе мотонейронов, полностью предотвращает мотонейроны *mSOD1* мышей от апоптоза, но лишь умеренно задерживает развитие денервации мышц и наступление смер-

ти животного [53]. Ингибирование апоптоза под действием фармакологических агентов позволяет сохранить тела мотонейронов, но не оказывает эффекта на развитие денервации мышц или продолжительность жизни мышей с моделью БАС [54, 55].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что первичным патогенетическим механизмом развития БАС в модели на mSOD1 трансгенных мышцах, является не собственно гибель мотонейронов, а потеря контакта “мотонейрон–скелетная мышца”. В такой модели апоптоз мотонейронов является следствием деструкции нервно-мышечных синапсов, и сохранение тел мотонейронов не достаточно для эффективного лечения патологии.

МЕМБРАННЫЕ ДИСФУНКЦИИ ПРИ БАС

В настоящее время накоплено значительно количество экспериментальных данных, подтверждающих гипотезу “токсических каналов” как общий патогенетический механизм для болезней, характеризующихся неправильным фолдингом белков, к которым относятся болезнь Альцгеймера, БАС и другие заболевания [58, 59].

В частности, установлено, что неправильно свернутый мутантный белок супероксиддисмутазы 1 формирует тетрамерные каналоподобные структуры в липидных бислоях, которые способствуют развитию нейротоксичности и гибели мотонейронов [60]. При этом мутантная супероксиддисмутаза специфически связывается с доменами липидных бислоев, состоящих из фосфатидилглицерина, и нарушает нормальную целостность мембраны [61]. Фосфатидилглицерин является отрицательно заряженным фосфолипидом, который составляет около 1% мембран млекопитающих и локализуется преимущественно в мембранах митохондрий и эндоплазматического ретикула [61]. Это является одним из объяснений того, что эндоплазматический ретикулум и митохондрии являются крайне важными мишенями в патогенезе БАС [61–64].

При исследовании аксональных функций у пациентов с БАС были обнаружены нарушения возбудимости и функционирования ионных каналов мембран аксонов мотонейронов [65]. В частности, выявлены повышение возбудимости, увеличение натриевой и снижение калиевой проводимостей мембран аксонов мотонейронов, что вызывает развитие судорог и фасцикуляций [46, 65]. Известно, что возрастание входа натрия в аксон приводит к нарушению работы $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника и, как следствие, к внутриаксональному накоплению ионов кальция и активации Ca^{2+} -зависимых ферментных каскадов, ведущих к дегенерации мотонейронов [46, 66, 67]. Модуля-

ция функционирования ионных каналов аксонов мотонейронов в модели БАС позволяет добиться положительных терапевтических эффектов *in vitro*, что сопровождается стабилизацией показателей возбудимости аксонов [68].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные литературные данные обобщают сведения об участии различных элементов системы “мотонейрон–скелетная мышца” в инициации и развитии БАС у человека и в модели БАС на животных. Очевидно, дегенерация мотонейронов начинается с функциональных и структурных нарушений дистальной части и терминалей аксона; данные нарушения связаны с дисфункцией нервно-мышечных синапсов и распространяются в ретроградном направлении. Важную роль в развитии нарушений системы “мотонейрон–скелетная мышца” при БАС играет дисфункция/деструкция нервно-мышечных синапсов, дистальная аксонопатия и изменение метаболизма скелетной мышцы; способы коррекции данных нарушений представляются перспективными для разработки терапевтических стратегий при БАС.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 19-15-00329 в части изучения механизмов нервно-мышечных дисфункций при БАС, а также гранта Президента РФ МД-6877.2018.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hardiman O. 2011. Management of respiratory symptoms in ALS. *J. Neurol.* **258** (3), 359–365.
2. Chio A., Logroscino G., Traynor B.J., Collins J., Simeone J.C., Goldstein L.A., White L.A. 2013. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology.* **41** (2), 118–130.
3. Brown R.H., Jr., Al-Chalabi A. 2017. Amyotrophic lateral sclerosis. *N. Engl. J. Med.* **377** (16), 1602.
4. Peters O.M., Ghasemi M., Brown R.H.Jr. 2015. Emerging mechanisms of molecular pathology in ALS. *J. Clin. Invest.* **125** (5), 1767–1779.
5. Therrien M., Dion P.A., Rouleau G.A. 2016. ALS: Recent developments from genetics studies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **16** (6), 59.
6. Мухамедьяров М.А., Петров А.М., Григорьев П.Н., Гиниатуллин А.Р., Петухова Е.О., Зефилов А.Л. 2018. Боковой амиотрофический склероз: современные представления о патогенезе и экспериментальные модели. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* **68** (5), 551–566.
7. Gurney M.E., Pu H., Chiu A.Y., Dal Canto M.C., Polchow C.Y., Alexander D.D., Caliendo J., Hentati A., Kwon Y.W., Deng H.X., Chen W., Zhai P., Sufit R.L., Siddique T. 1994. Motor neuron degeneration in mice

- that express a human Cu, Zn superoxide dismutase mutation. *Science*. **264** (5166), 1772–1775.
8. Chio A., Calvo A., Dossena M., Ghiglione P., Mutani R., Mora G. 2009. ALS in Italian professional soccer players: The risk is still present and could be soccer-specific. *Amyotroph. Lateral Scler.* **10** (4), 205–209.
 9. Bradley W.G., Borenstein A.R., Nelson L.M., Codd G.A., Rosen B.H., Stommel E.W., Cox P.A. 2013. Is exposure to cyanobacteria an environmental risk factor for amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases? *Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener.* **14** (5–6), 325–333.
 10. de Munck E., Munoz-Saez E., Miguel B.G., Solas M.T., Ojeda I., Martinez A., Gil C., Arahuetes R.M. 2013. beta-N-methylamino-L-alanine causes neurological and pathological phenotypes mimicking Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): The first step towards an experimental model for sporadic ALS. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **36** (2), 243–255.
 11. Alfahad T., Nath A. 2013. Retroviruses and amyotrophic lateral sclerosis. *Antiviral Res.* **99** (2), 180–187.
 12. Jaiswal M.K. 2019. Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Med. Res. Rev.* **39** (2), 733–748.
 13. Moloney E.B., de Winter F., Verhaagen J. 2014. ALS as a distal axonopathy: Molecular mechanisms affecting neuromuscular junction stability in the presymptomatic stages of the disease. *Front. Neurosci.* **8**, 252.
 14. Rothstein J.D. 2009. Current hypotheses for the underlying biology of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* **65** Suppl 1, S3–S9.
 15. Robberecht W., Philips T. 2013. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Rev. Neurosci.* **14** (4), 248–264.
 16. Ilieva H., Polymenidou M., Cleveland D.W. 2009. Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond. *J. Cell Biol.* **187** (6), 761–772.
 17. Dupuis L., Loeffler J.P. 2009. Neuromuscular junction destruction during amyotrophic lateral sclerosis: Insights from transgenic models. *Curr. Opin. Pharmacol.* **9** (3), 341–346.
 18. Di Giorgio F.P., Carrasco M.A., Siao M.C., Maniatis T., Eggan K. 2007. Non-cell autonomous effect of glia on motor neurons in an embryonic stem cell-based ALS model. *Nat. Neurosci.* **10** (5), 608–614.
 19. Boillee S., Yamanaka K., Lobsiger C.S., Copeland N.G., Jenkins N.A., Kassiotis G., Kollias G., Cleveland D.W. 2006. Onset and progression in inherited ALS determined by motor neurons and microglia. *Science*. **312** (5778), 1389–1392.
 20. Lobsiger C.S., Boillee S., McAlonis-Downes M., Khan A.M., Feltri M.L., Yamanaka K., Cleveland D.W. 2009. Schwann cells expressing dismutase active mutant SOD1 unexpectedly slow disease progression in ALS mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **106** (11), 4465–4470.
 21. Boillee S., Vande Velde C., Cleveland D.W. 2006. ALS: A disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron*. **52** (1), 39–59.
 22. Kiernan M.C., Vucic S., Cheah B.C., Turner M.R., Eisen A., Hardiman O., Burrell J.R., Zoing M.C. 2011. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. **377** (9769), 942–955.
 23. Dadon-Nachum M., Melamed E., Offen D. 2011. The “dying-back” phenomenon of motor neurons in ALS. *J. Mol. Neurosci.* **43** (3), 470–477.
 24. Fischer L.R., Culver D.G., Tennant P., Davis A.A., Wang M., Castellano-Sanchez A., Khan J., Polak M.A., Glass J.D. 2004. Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy: Evidence in mice and man. *Exp. Neurol.* **185** (2), 232–240.
 25. Мухамедьяров М.А., Мартынов А.В., Петухова Е.О., Григорьев П.Н., Эшпай Р.А., Ризванов А.А., Зефиоров А.Л. 2015. Периферическая дисфункция как один из механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний. *Гены и клетки* **10** (4), 8–14.
 26. Narai H., Manabe Y., Nagai M., Nagano I., Ohta Y., Murakami T., Takehisa Y., Kamiya T., Abe K. 2009. Early detachment of neuromuscular junction proteins in ALS mice with SODG93A mutation. *Neurol. Int.* **1** (1), e16.
 27. Rocha M.C., Pousinha P.A., Correia A.M., Sebastiao A.M., Ribeiro J.A. 2013. Early changes of neuromuscular transmission in the SOD1(G93A) mice model of ALS start long before motor symptoms onset. *PLoS One* **8** (9), e73846.
 28. Mukhamedyarov M.A., Grigoriev P.N., Khisamieva G.A., Khabibrakhmanov A.N., Ushanova E.A., Zefirov A.L. 2019. Dysfunction of neuromuscular synaptic transmission and synaptic vesicle recycling in motor nerve terminals of mSOD1 transgenic mice with model of amyotrophic lateral sclerosis. *BioNanoScience*. **9** (1), 66–73.
 29. Naumenko N., Pollari E., Kurronen A., Giniatullina R., Shakirzyanova A., Magga J., Koistinaho J., Giniatullin R. 2011. Gender-specific mechanism of synaptic impairment and its prevention by GCSF in a mouse model of ALS. *Front. Cell. Neurosci.* **5**, 26.
 30. Vande Velde C., Garcia M.L., Yin X., Trapp B.D., Cleveland D.W. 2004. The neuroprotective factor Wlds does not attenuate mutant SOD1-mediated motor neuron disease. *Neuromolecular Med.* **5** (3), 193–203.
 31. Sebastiao A.M., Rei N., Ribeiro J.A. 2018. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and adenosine receptors. *Front. Pharmacol.* **9**, 267.
 32. Carrasco D.I., Seburn K.L., Pinter M.J. 2016. Altered terminal Schwann cell morphology precedes denervation in SOD1 mice. *Exp. Neurol.* **275** Pt 1, 172–181.
 33. Carrasco D.I., Bahr B.A., Seburn K.L., Pinter M.J. 2016. Abnormal response of distal Schwann cells to denervation in a mouse model of motor neuron disease. *Exp. Neurol.* **278**, 116–126.
 34. Arbour D., Tremblay E., Martineau E., Julien J.P., Robitaille R. 2015. Early and persistent abnormal decoding by glial cells at the neuromuscular junction in an ALS model. *J. Neurosci.* **35** (2), 688–706.
 35. Santosa K.B., Keane A.M., Jablonka-Shariff A., Vannucci B., Snyder-Warwick A.K. 2018. Clinical relevance of terminal Schwann cells: An overlooked component of the neuromuscular junction. *J. Neurosci. Res.* **96** (7), 1125–1135.
 36. Bruneteau G., Bauche S., Gonzalez de Aguilar J.L., Brochier G., Mandjee N., Tanguy M.L., Hussain G.,

- Behin A., Khiami F., Sariali E., Hell-Remy C., Salachas F., Pradat P.F., Lacomblez L., Nicole S., Fontaine B., Fardeau M., Loeffler J.P., Meininger V., Fournier E., Koenig J., Hantai D. 2015. Endplate denervation correlates with Nogo-A muscle expression in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* **2** (4), 362–372.
37. Dobrowolny G., Martini M., Scicchitano B.M., Romanello V., Boncompagni S., Nicoletti C., Pietrangeli L., De Panfilis S., Catizone A., Bouche M., Sandri M., Rudolf R., Protasi F., Musaro A. 2018. Muscle expression of SOD1(G93A) triggers the dismantlement of neuromuscular junction via PKC-Theta. *Antioxid. Redox Signal.* **28** (12), 1105–1119.
38. Dobrowolny G., Aucello M., Rizzuto E., Beccafico S., Mammucari C., Boncompagni S., Belia S., Wannenes F., Nicoletti C., Del Prete Z., Rosenthal N., Molinaro M., Protasi F., Fano G., Sandri M., Musaro A. 2008. Skeletal muscle is a primary target of SOD1G93A-mediated toxicity. *Cell Metab.* **8** (5), 425–436.
39. Wong M., Martin L.J. 2010. Skeletal muscle-restricted expression of human SOD1 causes motor neuron degeneration in transgenic mice. *Hum. Mol. Genet.* **19** (11), 2284–2302.
40. Dupuis L., Oudart H., Rene F., Gonzalez de Aguilar J.L., Loeffler J.P. 2004. Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: Benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **101** (30), 11159–11164.
41. Mattson M.P., Cutler R.G., Camandola S. 2007. Energy intake and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromol. Med.* **9** (1), 17–20.
42. Nakata M., Kuwabara S., Kanai K., Misawa S., Tamura N., Sawai S., Hattori T., Bostock H. 2006. Distal excitability changes in motor axons in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* **117** (7), 1444–1448.
43. Vucic S., Kiernan M.C. 2006. Axonal excitability properties in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* **117** (7), 1458–1466.
44. Aggarwal A., Nicholson G. 2002. Detection of preclinical motor neurone loss in SOD1 mutation carriers using motor unit number estimation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **73** (2), 199–201.
45. Fischer-Hayes L.R., Brotherton T., Glass J.D. 2013. Axonal degeneration in the peripheral nervous system: Implications for the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Exp. Neurol.* **246**, 6–13.
46. Park S.B., Kiernan M.C., Vucic S. 2017. Axonal excitability in amyotrophic lateral sclerosis: Axonal excitability in ALS. *Neurotherapeutics.* **14** (1), 78–90.
47. Williamson T.L., Bruijn L.I., Zhu Q., Anderson K.L., Anderson S.D., Julien J.P., Cleveland D.W. 1998. Absence of neurofilaments reduces the selective vulnerability of motor neurons and slows disease caused by a familial amyotrophic lateral sclerosis-linked superoxide dismutase 1 mutant. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **95** (16), 9631–9636.
48. Fanara P., Banerjee J., Hueck R.V., Harper M.R., Awada M., Turner H., Husted K.H., Brandt R., Hellenstein M.K. 2007. Stabilization of hyperdynamic microtubules is neuroprotective in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Biol. Chem.* **282** (32), 23465–23472.
49. Williamson T.L., Cleveland D.W. 1999. Slowing of axonal transport is a very early event in the toxicity of ALS-linked SOD1 mutants to motor neurons. *Nat. Neurosci.* **2** (1), 50–56.
50. Selkoe D.J. 2002. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science.* **298** (5594), 789–791.
51. Dauer W., Przedborski S. 2003. Parkinson's disease: Mechanisms and models. *Neuron.* **39** (6), 889–909.
52. Arendt T. 2009. Synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* **118** (1), 167–179.
53. Gould T.W., Buss R.R., Vinsant S., Prevette D., Sun W., Knudson C.M., Milligan C.E., Oppenheim R.W. 2006. Complete dissociation of motor neuron death from motor dysfunction by Bax deletion in a mouse model of ALS. *J. Neurosci.* **26** (34), 8774–8786.
54. Dewil M., dela Cruz V.F., Van Den Bosch L., Robberecht W. 2007. Inhibition of p38 mitogen activated protein kinase activation and mutant SOD1(G93A)-induced motor neuron death. *Neurobiol. Dis.* **26** (2), 332–341.
55. Rouaux C., Panteleeva I., Rene F., Gonzalez de Aguilar J.L., Echaniz-Laguna A., Dupuis L., Menger Y., Boutillier A.L., Loeffler J.P. 2007. Sodium valproate exerts neuroprotective effects *in vivo* through CREB-binding protein-dependent mechanisms but does not improve survival in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model. *J. Neurosci.* **27** (21), 5535–5545.
56. Pramatarova A., Laganier J., Roussel J., Brisebois K., Rouleau G.A. 2001. Neuron-specific expression of mutant superoxide dismutase 1 in transgenic mice does not lead to motor impairment. *J. Neurosci.* **21** (10), 3369–3374.
57. Lino M.M., Schneider C., Caroni P. 2002. Accumulation of SOD1 mutants in postnatal motoneurons does not cause motoneuron pathology or motoneuron disease. *J. Neurosci.* **22** (12), 4825–4832.
58. Jang H., Arce F.T., Ramachandran S., Capone R., Azimova R., Kagan B.L., Nussinov R., Lal R. 2010. Truncated beta-amyloid peptide channels provide an alternative mechanism for Alzheimer's Disease and Down syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **107** (14), 6538–6543.
59. Quist A., Doudevski I., Lin H., Azimova R., Ng D., Frangione B., Kagan B., Ghiso J., Lal R. 2005. Amyloid ion channels: A common structural link for protein-misfolding disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **102** (30), 10427–10432.
60. Allen M.J., Lacroix J.J., Ramachandran S., Capone R., Whitlock J.L., Ghadge G.D., Arnsdorf M.F., Roos R.P., Lal R. 2012. Mutant SOD1 forms ion channel: Implications for ALS pathophysiology. *Neurobiol. Dis.* **45** (3), 831–838.
61. Riehm J.J., Wang L., Ghadge G., Teng M., Correa A.M., Marks J.D., Roos R.P., Allen M.J. 2018. Poloxamer 188 decreases membrane toxicity of mutant SOD1 and ameliorates pathology observed in SOD1 mouse model for ALS. *Neurobiol. Dis.* **115**, 115–126.
62. Beal M.F. 2000. Mitochondria and the pathogenesis of ALS. *Brain.* **123** (Pt 7), 1291–1292.
63. Manfredi G., Kawamata H. 2016. Mitochondria and endoplasmic reticulum crosstalk in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol. Dis.* **90**, 35–42.

64. Vande Velde C., Miller T.M., Cashman N.R., Cleveland D.W. 2008. Selective association of misfolded ALS-linked mutant SOD1 with the cytoplasmic face of mitochondria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. **105** (10), 4022–4027.
65. Bostock H., Sharief M.K., Reid G., Murray N.M. 1995. Axonal ion channel dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. **118** (Pt 1), 217–225.
66. Stys P.K. 1998. Anoxic and ischemic injury of myelinated axons in CNS white matter: From mechanistic concepts to therapeutics. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **18** (1), 2–25.
67. Stys P.K. 2005. General mechanisms of axonal damage and its prevention. *J. Neurol. Sci.* **233** (1–2), 3–13.
68. Fritz E., Izaurieta P., Weiss A., Mir F.R., Rojas P., Gonzalez D., Rojas F., Brown R.H., Jr., Madrid R., van Zundert B. 2013. Mutant SOD1-expressing astrocytes release toxic factors that trigger motoneuron death by inducing hyperexcitability. *J. Neurophysiol.* **109** (11), 2803–2814.

Early Dysfunctions in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Pathogenetic Mechanisms and the Role in Disease Initiation

M. A. Mukhamedyarov¹, A. N. Khabibrakhmanov¹, A. L. Zefirov^{1, *}

¹Kazan State Medical University, Kazan, 420012 Russia

*e-mail: zefiroval@rambler.ru

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive incurable neurodegenerative disease, which is characterized by selective death of the motoneurons of the spinal cord and brain. Currently, ALS is considered as a disease with a wide range of etiological causes, the action of which triggers cellular and molecular mechanisms that lead to the development of similar clinical symptoms associated with degeneration of motoneurons. At the same time, there is no single hypothesis uniting various pathogenetic mechanisms, which makes it difficult to develop effective neuroprotective therapy. This review is devoted to the analysis of the early pathogenetic mechanisms of ALS and their possible role in the initiation of disease on the basis of the published data and our own research. The data on the participation of various elements of the motoneuron–skeletal muscle system and membrane disorders in the initiation and development of ALS in humans and in animal models are presented. The analysis of scientific results of the last decades allows us to conclude that a key role in the initiation of pathogenetic mechanisms of ALS is played by dysfunction/destruction of neuromuscular synapses, distal axonopathy, and changes in skeletal muscle metabolism; methods of correction of these disorders are promising for the development of therapeutic strategies in ALS.

Keywords: neurodegenerative diseases, amyotrophic lateral sclerosis, motoneuron, neuromuscular synapse