

УДК 616-092.11

ТОКСИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НЕЙРОНОВ

© 2021 г. М. Н. Захарова¹, *, И. С. Бакулин¹, А. А. Абрамова¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Поступила в редакцию 04.07.2021 г.

После доработки 06.07.2021 г.

Принята к публикации 08.07.2021 г.

Боковой амиотрофический склероз (БАС) является мультифакториальным заболеванием, в развитии которого играют роль как генетические, так и средовые факторы. В частности, влияние различных токсинов (как органических, так и неорганических соединений) может приводить к повышению риска развития БАС и ускорению прогрессирования заболевания. При воздействии некоторых токсинов описано развитие потенциально курабельных БАС-подобных синдромов, при которых может быть достигнута положительная клиническая динамика при условии проведения специфической терапии, направленной на прекращение воздействия токсического фактора. В настоящей статье рассмотрены основные виды токсинов, влияние которых приводит к поражению мотонейронов головного и спинного мозга и развитию клинической картины БАС, приведена краткая историческая справка об изучении роли токсических агентов, а также описание основных механизмов патогенеза болезни мотонейрона, связанной с их воздействием.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, болезнь двигательного нейрона, токсические факторы, латризм, конзо, цианотоксины, тяжелые металлы, аминокислоты с разветвленными боковыми цепями

DOI: 10.31857/S1027813321040166

ВВЕДЕНИЕ

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – одно из наиболее распространенных нейродегенеративных заболеваний, которое характеризуется относительно селективным поражением мотонейронов в коре головного мозга и спинном мозге [1, 2]. БАС является наиболее частой причиной поражения мотонейронов. Заболевание характеризуется неуклонно прогрессирующим течением и в большинстве случаев приводит к гибели пациентов через 3–5 лет после появления первых клинических проявлений [3].

Последние годы ознаменовались значительным прогрессом в области изучения молекулярно-генетических основ развития и прогрессирования нейродегенеративного процесса при БАС [4]. Описано более 20 локусов, связанных с развитием семейных и спорадических случаев БАС [5]. Охарактеризованы основные механизмы гибели мотонейронов при БАС, такие как эксцитотоксичность, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, дефицит нейротрофических факторов, нарушения метаболизма РНК, конформационные изменения белков и др. [1, 6]. В отношении двух лекарственных препаратов (рилузол и эдаравон) получены дан-

ные об их способности в определенной степени замедлять прогрессирование нейродегенеративного процесса при БАС [3].

В настоящее время считается, что БАС является мультифакториальным заболеванием, в развитии которого принимает участие сложный комплекс генетических и средовых факторов [7]. В течение длительного времени различные токсины являются объектом изучения в контексте их возможного влияния на риск и прогрессирование БАС [8–11]. Интерес к этой теме обусловлен несколькими факторами. С одной стороны, описаны некоторые варианты токсического относительно селективного поражения мотонейронов, клинические отличия от БАС, но представляющего значительный интерес как модель поражения мотонейронов [9]. С другой стороны, целый ряд токсинов, оказывая воздействие на популяционном уровне, могут влиять на риск развития и прогрессирования БАС, в том числе, у генетически предрасположенных лиц [10]. Интерес к этой теме поддерживается неоднократно описанными в литературе случаями регистрации повышенной заболеваемости БАС на определенной территории, что также весьма вероятно может быть связано с действием ряда токсинов окружающей среды [11]. Наконец, при некоторых интоксикациях описаны случаи развития БАС-подобных синдромов,

* Адресат для корреспонденции: 125367 Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; e-mail: zakharova@neurology.ru.

которые являются курабельными при проведении соответствующей терапии. Изучение роли токсических факторов в поражении мотонейронов, таким образом, представляют интерес для изучения патофизиологии нейродегенеративного процесса, разработки обоснованных мер снижения популяционного риска развития БАС и выявления потенциально курабельных случаев БАС-подобных синдромов.

ЛАТИРИЗМ И КОНЗО – КЛАССИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ МОТОНЕЙРОНОВ

К вариантам поражения мотонейронов, связь которых с действием конкретных нейротоксинов является наиболее доказанной, относятся латиризм и конзо. Оба заболевания характеризуются относительно селективным поражением верхнего мотонейрона, в связи с чем их основным клиническим проявлением является нижний спастический парапарез [9, 12].

В основе развития латиризма лежит токсическое действие оксалилдиаминопропионовой кислоты (β -ODAP, β -оксалиламиноаланин), которая содержится в растениях рода Чина (*Lathyrus*) семейства Бобовые [13, 14]. Латиризм известен с античных времен и является, вероятно, первым известным человечеству нейротоксическим заболеванием. Уже в 1671 г. герцог Вюртенберга запретил употреблять в пищу горох из-за его способности вызывать паралич ног. В странах Европы, Африки и Азии неоднократно наблюдались вспышки данного заболевания в неурожайные годы или в период войн, когда резко возрастало употребление в пищу семян чины. На известной гравюре Франсиско Гойя “Слава горошку”, написанной 1808 году во время голода в Мадриде после вторжения войск Наполеона, изображены группа людей, которые едят кашу из гороха, и женщина с предполагаемыми признаками латиризма [15]. А.Я. Кожевников описал более 100 случаев заболевания, сходного с латиризмом, во время эпидемии 1881–1882 гг. в Саратовской области [16]. И.Н. Филимонов, вероятно, первым в мире в 1920-х годах выполнил патоморфологическое исследование нервной системы пациента, страдающего в течение нескольких десятилетий от латиризма и умершего от острого лейкоза [15]. Крупные вспышки латиризма регистрировались в ряде стран Европы во время Второй мировой войны. В последние годы вспышки латиризма регистрировались в Индии, Бангладеш и Эфиопии [17]. Например, в Эфиопии вспышка латиризма произошла в 1995–1997 годах с общим числом заболевших более 2000 человек [18].

В большинстве случаев латиризм начинается с продромального периода, для которого характерны спазмы в мышцах ног, парестезии в ногах и учащенное мочеиспускание. Затем достаточно

остро развивается симметричный нижний спастический парапарез разной степени выраженности, который имеет непрогрессирующее течение, но в то же время является практически необратимым. Другие нарушения в отсроченный период для латиризма не характерны. Заболевание несколько чаще развивается у мужчин молодого возраста [9, 15].

Диагностические критерии латиризма включают следующие пункты: 1) употребление *Lathyrus sativus* или другого нейротоксичного вида чины как минимум за 2 нед. до развития симптоматики; 2) симметричный спастический нижний парапарез с увеличением сухожильных рефлексов с ног, могут выявляться клонусы и рефлекс Бабинского; 3) отсутствие чувствительных нарушений; 4) отсутствие признаков поражения черепных нервов, мозжечка и когнитивных нарушений [9].

Основными механизмами токсического действия β -ODAP являются эксайтотоксичность, индукция окислительного стресса и митохондриальной дисфункции [11, 19–22]. Под эксайтотоксичностью понимают повреждение нейронов, вызванное чрезмерной или длительной стимуляцией рецепторов глутамата, приводящей к увеличению внутриклеточной концентрации кальция. Эксайтотоксичность в настоящее время рассматривается как один из ведущих механизмов патогенеза нейродегенеративных заболеваний, в том числе, БАС [23–25]. Мотонейроны являются особо восприимчивыми к эксайтотоксическому повреждению в связи с высоким уровнем экспрессии AMPA (α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) рецепторов глутамата, а также низкой экспрессией кальцийсвязывающих белков. Показано наличие нескольких механизмов эксайтотоксического действия β -ODAP [20]: 1) данное вещество вследствие структурного сходства с глутаматом может выступать как агонист AMPA рецепторов, что было выявлено в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* на различных моделях; 2) β -ODAP оказывает ингибирующий эффект на Na^+ -зависимый переносчик глутамата, что приводит к дополнительному увеличению внеклеточной концентрации данного медиатора (так называемая глутаматергическая петля); 3) β -ODAP может выступать в качестве субстрата для цистин/глутаматного транспортера, также способствуя увеличению внеклеточной концентрации глутамата [26]. Установлена способность β -ODAP увеличивать продукцию активных форм кислорода и ингибировать активность каталазы, глутатионпероксидазы и цистатионин-гамма-лиазы [27, 28]. Кроме того, β -ODAP ингибирует активность НАДН-дегидрогеназного комплекса (митохондриальный комплекс I) [29]. На роль оксидативного стресса указывают данные о протективном действии метионина и цистеина на модели β -ODAP-индуцированного повреждения мото-

нейронов [20]. Следует также отметить, что риск развития латиризма снижается при одновременном употреблении продуктов, богатых серосодержащими аминокислотами [30]. Важное значение в патогенезе латиризма также может иметь нарушения гомеостаза митохондриального кальция [31].

Как и в случае латиризма, основным клиническим проявлением конзо является нижний спастический парапарез [32, 33]. Данное заболевание впервые было описано в Демократической Республике Конго (ДРК). Название заболевания переводится как “связанные ноги” (слово “конзо” используется одним из племен ДРК для обозначения амулета, использующегося для ослабления ног животных во время охоты) [34]. Кроме ДРК, которая остается основным центром распространения конзо, вспышки данного заболевания описаны во многих других странах Африки, расположенных к югу от Сахары, включая Мозамбик, Танзанию, Анголу, Камерун, Замбию, Центральноафриканскую республику и другие [34–38].

Считается убедительно доказанным, что причиной возникновения конзо является употребление недостаточно обработанного маниока (*Mánihot esculénta*) – растения семейства Молочайные. Маниок является основным источником питания населения ряда стран Африки, при этом особенно значимой роль этого засухоустойчивого растения становится при ухудшении агроэкологических или социальных условий (засуха, гражданские войны и др.). Это обуславливает особенности эпидемиологии конзо – возникновение в виде вспышек, хотя регистрируются и отдельные спорадические случаи заболевания [39–41]. Точная эпидемиология конзо остается неизученной. Считается, что суммарно в разных странах Африки от этого заболевания могут страдать сотни тысяч человек, при этом в некоторых сельских районах частота встречаемости заболевания может достигать 5%. Болеют взрослые (чаще женщины детородного возраста) и дети старше 3 лет [9, 34].

Ядром клинической картины конзо является остро возникающий непрогрессирующий и необратимый нижний спастический парапарез. В дебюте заболевания могут возникать обратимые чувствительные нарушения в ногах (парестезии, боль). Как правило, в течение нескольких дней происходит стабилизация состояния без последующего нарастания, в исходе – формируется нижний спастический парапарез разной степени выраженности. В тяжелых случаях описано развитие спастического тетрапареза в сочетании с признаками псевдобульбарного синдромом. Для пациентов, которые сохраняют способность к передвижению, весьма характерна походка со скрещенными ногами (в виде “ножниц”). В наиболее легких случаях симптоматика в резидуальном периоде ограничивается спастичностью в ногах при ходьбе и беге. В

отдельных случаях описаны признаки двусторонней оптической невропатии, глазодвигательные нарушения (в частности, маятниковый нистагм) [34, 42, 43]. Необходимо отметить, что до настоящего времени эффективные методы лечения конзо отсутствуют.

Критерии диагностики конзо были определены ВОЗ: 1) наличие временной связи с употреблением маниока как основного продукта питания; 2) внезапное начало (прогрессирование менее 1 недели) и непрогрессирующее течение слабости в ногах у ранее здорового человека; 3) симметричная спастичность в ногах при ходьбе или беге; 4) двустороннее повышение сухожильных рефлексов с ног без признаков заболевания позвоночника и спинного мозга [34].

Кроме конзо, употребление маниока может также приводить к развитию тропической атаксической невропатии, которая проявляется медленно прогрессирующей сенсорной полиневропатией, сенситивной атаксией, двусторонней оптической невропатией и сенсоневральной тугоухостью и встречается преимущественно в пожилом возрасте [41, 44].

Согласно доминирующей гипотезе, развитие конзо связано с токсическим действием цианидов, которые содержатся в маниоке [9, 34, 36, 44, 45]. По данным токсикологических исследований, основное значение в патогенезе конзо играют метаболиты линамарина – цианогенного гликозида маниока, в частности, цианид (митохондриальный токсин), тиоцианат (АМРА хаотропный агент) и цианат (токсин двигательной системы) [36]. У пациентов с конзо было выявлено увеличение концентрации тиоцианата (SCN⁻) – основного метаболита цианидов – в сыворотке крови и моче [46]. Основным механизмом повреждения мотонейронов при конзо, вероятно, является индукция окислительного стресса и карбамилрование белков [34, 47]. Токсический эффект линамарина и цианата воспроизведен в серии экспериментальных работ на разных животных [36, 48]. Наибольший интерес представляет работа, выполненная с использованием модели хронической интоксикации цианатом на макаках резус, в которой было показано развитие сходной с конзо клинической картины (внезапное развитие тетрапареза), а при проведении патоморфологического исследования выявлены структурные изменения клеток Беца, передних рогов спинного мозга и базальных ганглиев [49]. Следует также отметить гипотезу, согласно которой и латиризм, и конзо могут быть вызваны нитрилами, содержащими цианогруппы, которые выявлены в составе как чины, так и маниока [50]. Риск развития заболевания увеличивается при недостаточном поступлении с пищей серосодержащих аминокислот, которые участвуют в опосредованном роденазой превращении цианида в водораствори-

мый и менее токсичный тиоционат, экскретируемый с мочой [9].

L-ВМАА

В 1945 г. Н. Zimmerman, служивший в качестве военного врача в Военно-морских силах США, описал кластер с высокой распространенностью болезни двигательного нейрона среди коренного населения чаморро острова Гуам [51]. Проведенное в 1954 году первое эпидемиологическое исследование среди жителей острова подтвердило, что распространенность заболевания, клинически схожего с боковым амиотрофическим склерозом, среди коренного населения острова Гуам в 100 раз превышало средние общемировые показатели [52]. При этом особенно высокая распространенность заболевания наблюдалась в отдельных деревенских поселениях: так, в деревне Уматак (Umatac) она достигала 273 человека в пересчете на 100 тысяч населения [53]. Одновременно среди чаморро было отмечено большое число случаев синдрома паркинсонизма, развивавшегося в зрелом возрасте, часто сопровождавшегося отчетливыми когнитивными нарушениями, достигающими степени деменции. Случаи синдрома паркинсонизма—деменции нередко встречались в тех же семьях, где уже наблюдались случаи развития БАС; иногда оба синдрома развивались у одних и тех же людей. В 1961 г. Asao Hirano и соавт. дали заболеванию название “комплекс БАС—паркинсонизм—деменция” [54]. Заболевание также получило название болезни литико-бодига; на местном диалекте “литико” соответствовало фенотипу с прогрессирующей мышечной слабостью, клиническая картина которой была схожа с классической формой бокового амиотрофического склероза; “бодиг” отражало развитие подкорковой дегенерации с синдромом паркинсонизма [55].

Дебют клинической картины заболевания в большинстве случаев начинался с развития прогрессирующей мышечной слабости, более выраженной в дистальных отделах рук и ног, оживления сухожильных и периостальных рефлексов. В дальнейшем развивалась распространенная гипотрофия мышц конечностей, бульбарные нарушения и псевдобульбарный синдром, повышение тонуса в конечностях преимущественно по пластическому типу, гипокинезия, тремор покоя, формировались согбенная поза и замедленная походка. Летальный исход чаще всего был вызван прогрессирующей дыхательной недостаточностью вследствие гипотрофии скелетной мускулатуры [56].

Несмотря на существенное преобладание мужчин среди заболевших, медико-генетических анализ пациентов и членов их семей позволил в скором времени полностью исключить генетическую причину как ведущий этиологический фактор

развития заболевания. Кроме того, заболевание развивалось не только у народности чаморро, но и у приехавших извне жителей острова, несмотря на несколько меньшие показатели заболеваемости среди иммигрантов. В исследовании С. Plato и соавт. был проведен анализ всех зарегистрированных случаев заболеваемости БАС и/или комплексом “паркинсонизм—деменция” среди жителей острова Гуам в период с 1958 по 1999 г. ($n = 135$); было показано, что риск заболевания несколько выше у родственников больных, чем у остального населения, чьи родственники клинически здоровы [57].

Употребление в пищу большого количества муки, приготовленной из плодов пальм саговника *Cycas micronesica*, было предложено в качестве ключевого этиологического фактора развития комплекса “БАС—паркинсонизм—деменция” [58]. Была высказана гипотеза, что несмотря на многоэтапный процесс обработки семян саговника, в них сохраняются нейротоксические факторы, которые могут накапливаться в организме человека при регулярном употреблении муки в пищу. В 1950-е гг. было показано, что семена саговника содержат сильный яд циказин, однако исследование его биологических эффектов на животных моделях не привели к установлению какой-либо связи между ним и болезнью литико-бодига [52].

В 1967 г., вскоре после установления связи между другим БАС-подобным синдромом — латиризмом — и употреблением в пищу нейротоксических соединений (L-ВОАА), содержащихся в зернобобовых растениях из рода Чина, биохимик Arthur Bell и соавт. обнаружили в семенах саговника другой токсин — L-ВМАА (бета-N-метил-амино-L-аланин) [52]. Тем не менее, в первых экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что содержание свободного L-ВМАА в муке из саговника не сопоставимо с концентрациями, обладающими токсическим эффектом, в связи с чем гипотеза об этиологической роли L-ВМАА была отвергнута [52]. Дальнейшие исследования показали, что в муке из саговника действительно содержатся высокие концентрации формы L-ВМАА, связанной с белком; при этом в зонах наибольшей заболеваемости комплексом БАС—паркинсонизм—деменции концентрации L-ВМАА в муке являются наибольшими [59]. Противоречивость данных о содержании L-ВМАА в тканях биологических организмов во многом связана с использованием различных аналитических методов определения концентрации этого вещества, а также его метаболитов [60, 61].

Другим возможным путем попадания L-ВМАА в организм человека является употребление в пищу народностью чаморро мяса летучих лисиц, выкармливающихся на семенах саговника. Концентрация L-ВМАА преимущественно в жировой ткани летучих лисиц могла значительно

превышать таковую в готовой муке за счет механизма накопления в пищевой цепочке. Употребление мяса летучих лисиц в пищу являлось неотъемлемой частью культурных традиций коренного населения, что даже привело к вымиранию одного из их видов (*Pteropus tokudae*) и резкому сокращению численности ряда других. Дальнейшее снижение частоты употребления в пищу летучих лисиц коренным населением, наиболее вероятно, привело к существенному спаду заболеваемости комплексом “БАС—паркинсонизм—деменция” [61]. С большой вероятностью L-ВМАА накапливался в организмах и других животных, питающихся семенами саговника, чье мясо употребляло в пищу коренное население [62, 63].

В ходе проведенных впоследствии эпидемиологических исследований было показано, что заболеваемость комплексом БАС—паркинсонизм—деменции постепенно снижается [64]; тем не менее, случаи заболевания продолжают регистрироваться и по настоящее время, хотя распространенность изолированного фенотипа БАС значительно снизилась, а средний возраст дебюта заболевания стал выше [65]. При исследовании всего населения острова Гуам в 2000-е гг. была выявлена высокая распространенность деменции среди лиц старше 65 лет, однако в преобладающем большинстве случаев у больных наблюдалась классическая деменция альцгеймеровского типа [66].

Первые патоморфологические исследования подтвердили наличие у заболевших в ткани головного мозга скоплений нейрофибриллярных клубков, аналогичных таковым при болезни Альцгеймера; при этом у пациентов с изолированным фенотипом БАС (без синдрома паркинсонизма и выраженных когнитивных нарушений) их количество было несколько меньше [67]. Кроме того, в мозге больных было выявлено большое количество скоплений белка TDP-43 ((TAR)-DNA-binding protein 43) в нейронах и глиальных клетках. Функции этого белка включают подавление транскрипции и регулирование сплайсинга; на сегодняшний день TDP-43-позитивные включения в нейронах описаны при различных вариантах лобно-височной деменции, а также при классическом БАС [68]. Гипотеза об этиологической роли L-ВМАА была подтверждена обнаружением этого нейротоксина в ткани головного мозга пациентов с синдромом БАС-паркинсонизма и классическим БАС, проживавших на острове Гуам и в Канаде; это наблюдение также является подтверждением феномена накопления (биомагнификации) токсина в пищевой цепочке, приводящего к существенному повышению концентрации попадающего алиментарным путем в организм человека L-ВМАА [69, 70].

В 2003 г. было обнаружено, что L-ВМАА могут выделять цианобактерии рода *Nostoc*, живущие в

качестве симбионтов на корнях саговника. В ходе дальнейших исследований было показано, что L-ВМАА могут продуцировать практически известные виды цианобактерий — как свободноживущие, так и симбионты [69, 71]. При этом концентрации вырабатываемого ими L-ВМАА являются крайне низкими, накапливаясь в организмах более высоких уровней пищевой цепи, начиная с зоопланктона [71]. Это открытие позволило предположить, что другие локальные вспышки заболеваемости БАС по всей планете могут быть также вызваны высоким содержанием цианобактерий, продуцирующих L-ВМАА, в питьевой воде и/или продуктах питания [52, 72]. Эвтрофикация и ряд других процессов, обусловленных климатическими изменениями, приводят к повышению популяции цианобактерий в природных водоемах, что в свою очередь может быть причиной роста общемировой заболеваемости боковым амиотрофическим склерозом [60, 63, 70].

За открытием продукции L-ВМАА цианобактериями последовало проведение ряда исследований, направленных на изучение концентраций L-ВМАА в водоемах по всему миру, густонаселенных различными видами цианобактерий. Так, очаги повышенного содержания L-ВМАА были описаны в природных водоемах Великобритании, Дании, во Флоридском заливе в США, пустыне Гоби в Монголии [52].

Были неоднократно предприняты попытки связать повышенный уровень L-ВМАА в источниках питьевой воды с высокой распространенностью БАС среди населения соответствующей географической местности. Так, описан кластер с повышенной заболеваемостью БАС (более чем в 25 раз по сравнению с другими штатами) около озера Маскома в штате Нью-Гэмпшир (США), при этом в воде озера и тканях рыб, обитающих в нем, были зарегистрированы высокие концентрации L-ВМАА [73].

Отдельного внимания заслуживает планируемое к проведению крупное эпидемиологическое исследование, охватывающее население трех регионов Франции (т.н. Французская программа ВМААLS). В ходе его выполнения будут проанализированы географические области с повышенной заболеваемостью БАС, с применением среди населения опросника, включающего особенности приема пищевых продуктов, используемых источников питьевой воды и воды для полива. Будут исследованы уровни L-ВМАА в биобразцах овощей и фруктов, произрастающих в данной местности, питьевой воды и воды, используемой для полива растений; кроме того, будут проведены гистохимические исследования тканей головного мозга пациентов со sporadическим БАС, живших в данной местности, с целью

исследования содержания L-ВМАА и его метаболитов [60].

Существует несколько теорий в отношении механизмов нейротоксичности L-ВМАА. Во-первых, L-ВМАА является не только агонистом глутаматных NMDA-рецепторов, но и в низких концентрациях приводит к селективному повреждению двигательных нейронов вследствие активации AMPA и каинатных рецепторов [70, 71, 74]. Во-вторых, L-ВМАА оказывает воздействие на функционирование цистин-глутаматного антипортера (так называемая xc-транспортная система), что приводит к индукции оксидативного стресса и повышению концентрации внеклеточного глутамата [75]. В-третьих, L-ВМАА может встраиваться в структуру белков, заменяя L-серин, что приводит к нарушению фолдинга и дальнейшей агрегации белков – известного механизма патогенеза ряда нейродегенеративных патологий [76, 77]. Кроме того, воздействие L-ВМАА может приводить к накоплению нерастворимого белка TDP-43, агрегация которого в тканях центральной нервной системы наблюдается у пациентов с БАС [78]. Еще одним механизмом нейротоксического действия L-ВМАА может являться индукция секреции провоспалительных цитокинов вследствие активации NLRP3-инфламмосомы (nucleotide-binding domain (NOD)-like receptor protein 3) [79].

Существует предположение, что при попадании в желудочно-кишечный тракт L-ВМАА оказывает двойное негативное воздействие: во-первых, проникает в нейроны энтеральной нервной системы, приводя к митохондриальной дисфункции; во-вторых, попадая в организованную лимфоидную ткань слизистых оболочек пищеварительного тракта, способствует гиперактивации структур иммунной системы, поддерживая хроническое воспаление в полости кишечного тракта, что также может приводить к провокации процессов нейродегенерации по оси “мозг–кишечник” (brain-gut axis) [80].

Показано, что L-ВМАА может являться звеном патогенеза других нейродегенеративных патологий, в том числе болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и пигментной ретинопатии [60]. Предполагается, что L-ВМАА, проникая через гематоэнцефалический барьер, взаимодействует с нейромеланином черной субстанции и голубого пятна, что может лежать в основе развивающегося синдрома паркинсонизма [81]. Интересно, что у части больных с комплексом “БАС–паркинсонизм–деменция” с острова Гуам отмечалось развитие специфической ретикулярной пигментной эпителиопатии, иногда предшествующей основным симптомам заболевания, что также может быть обусловлено прямым воздействием L-ВМАА на нейромеланин ретикулярного эпителия [55].

Нейротоксичность L-ВМАА была показана в том числе на нейрональных клеточных культурах, приводя к дегенерации и клеточной гибели [82]. Прямое воздействие L-ВМАА на структуры центральной нервной системы у мышей также приводило к гибели нейронов, расположенных в гиппокампе [83]. Введение L-ВМАА животным моделям приводит к формированию различных анатомических аномалий развития структур центральной нервной системы и нарушениям их нормального функционирования, в том числе гипервозбудимости, проявляющейся миоклониями и судорогами. У птиц описано развитие вакуолярной миелинопатии, у грызунов – классической клинической картины болезни двигательного нейрона [84–86]. Продолженное интратекальное введение L-ВМАА (на протяжении 30 дней) крысам приводило к дегенерации двигательных нейронов передних рогов спинного мозга, астроглиозу и накоплению белковых агрегатов TDP-43 [87]. В целом, воздействие L-ВМАА даже на ранних стадиях развития животных оказывает долговременные эффекты не только на развитие и нормальное функционирование структур нервной системы, но и на системный энергетический метаболизм, приводя к развитию митохондриальной дисфункции во многих тканях [88]. Таким образом, из-за длительного латентного периода между первым попаданием L-ВМАА в организм и дебютом симптомов заболевания его можно отнести к так называемым “медленным токсинам”: развитие клинической картины синдрома БАС–паркинсонизм–деменции, наиболее вероятно, возможно лишь при условии длительного воздействия L-ВМАА на организм [77, 89].

ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ

В течение длительного времени интенсивно изучается возможная роль тяжелых металлов в патогенезе БАС и других нейродегенеративных заболеваний [10, 90, 91]. Исследования в этой области можно разделить на три основных направления. В ряде работ на больших выборках проводился анализ ассоциации между воздействием тяжелых металлов как факторов окружающей среды и риском развития БАС на популяционном уровне. Данное направление направлено на определение роли тяжелых металлов в качестве факторов риска развития и прогрессирования БАС как мультифакториального заболевания. Второе направление исследований связано с описанием отдельных клинических наблюдений, в которых развитие клиники БАС было по времени ассоциировано с подтвержденной интоксикацией. Данные наблюдения, несмотря на их редкость и часто отсутствие убедительной каузальной связи между воздействием металла и развитием заболевания, представляют большой практический интерес, особенно в случаях, когда

удается добиться регресса или стабилизации симптомов. Наконец, третье направление исследование связано с изучением механизмов нейротоксического эффекта тяжелых металлов в условиях *in vitro* и *in vivo* на различных моделях. Среди тяжелых металлов наибольшее количество исследований было посвящено возможной связи между развитием БАС и воздействием свинца и ртути.

Свинец. В отличие от многих других металлов, свинец не обладает естественными биологическими функциями в организме человека, однако легко накапливается как при остром, так и при хроническом воздействии [92]. Даже в низких дозах свинец обладает повреждающим воздействием на многие органы и системы, включая костную ткань, скелетные мышцы, сердце, печень и почки, иммунную и нервную системы [93–96]. Кроме того, свинец является достаточно хорошо изученным канцерогеном. До настоящего времени свинец широко используется во многих областях промышленности, что определяет риск как развития острых отравлений, так и хронического воздействия свинцом, содержащимся в воздухе, воде и почве [92].

Связь между воздействием свинцом и риском БАС выявлена во многих исследованиях (см., например, [97–101]), а также подтверждена в нескольких метаанализах [102–104]. В одном из метаанализов показано, что риск развития БАС увеличивается примерно в 2 раза при профессиональном воздействии свинца в анамнезе, при этом приблизительно 5% случаев БАС могут быть связаны с воздействием свинцом [102]. Важно отметить, что наибольшее значение имеет свинец как профессиональный (производственный) фактор [92].

Свинец легко проникает через гематоэнцефалический барьер и накапливается в нейронах и глиальных клетках. У пациентов с БАС наблюдается статистически значимое увеличение концентрации свинца в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости [92, 98]. Свинец обладает плеотропным токсическим эффектом. Большое значение имеет его энзимопатический эффект, обусловленный связью с сульфгидрильными группами и ингибированием активности ряда ключевых ферментов [94, 105]. В частности, свинец ингибирует активность дегидратазы 5-аминолевулиновой кислоты, что приводит к нарушению образования гема [96]. Кроме того, свинец может замещать двухвалентные катионы (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{2+} , Zn^{2+}) в составе белковых молекул [106]. Еще одним хорошо изученным механизмом токсического действия свинца является индукция окислительного стресса [107].

В нескольких экспериментальных исследованиях показано, что интоксикация свинцом может вызывать дегенерацию мотонейронов спинного мозга, поражение аксонов периферических мото-

нейронов и скелетных мышц [108]. В контексте изучения роли свинца в развитии БАС большое значение имеют результаты исследования Р.Е.А. Ash и соавт. [109]. В этой работе на модели БАС у мышей изучалась способность 91 потенциального нейротоксина индуцировать формирование TDP-43-содержащих включений — одного из ключевых патоморфологических признаков БАС. Среди всех протестированных молекул такая способность была выявлена только у ацетата свинца и хлорида метилртути [109].

Среди потенциальных механизмов токсического действия свинца на мотонейроны также обсуждается возможность его влияние на укладку металлосодержащих белков. Свинец может увеличивать экспрессию мРНК *SOD1* [110], таким образом, потенциально влияя на накопление молекул данного белка с аномальной конформацией. Это может быть одним из механизмов влияния свинца на развитие БАС у генетически предрасположенных лиц [103].

Следует отметить, что свинец при БАС может оказывать и парадоксальный эффект. В частности, было показано, что при развитии заболевания содержание свинца в крови и костной ткани положительно коррелирует с выживаемостью [111, 112]. Это может быть связано с увеличением экспрессии под действием свинца фактора роста эндотелия сосудов, хотя обсуждается роль и других факторов [10, 103, 111].

Наиболее хорошо изученным вариантом поражения нервной системы при интоксикации свинцом является периферическая нейропатия. Ее характерной особенностью является асимметричность и преимущественное поражение моторных волокон, при этом чаще всего вовлекаются разгибатели пальцев кистей и разгибатели запястья. В тяжелых случаях возможно развитие тетраплегии. По данным электронейромиографии (ЭНМГ) выявляется аксональная моторная, реже — сенсорная нейропатия. Могут наблюдаться признаки системного поражения — микроцитарная гипохромная анемия с нормальным уровнем железа в сыворотке и базофильной зернистостью эритроцитов, схваткообразные боли в животе, признаки поражения почек, артериальная гипертензия, а также признаки так называемой свинцовой энцефалопатии (когнитивные и поведенческие нарушения, эпилептические приступы, атаксия) [113]. В литературе представлено несколько клинических наблюдений развития БАС-подобных синдромов при подтвержденной интоксикации свинцом. В 1968 г. был представлен случай БАС-подобного синдрома с клиникой смешанного тетрапареза и регрессом симптоматики после проведения хелатной терапии [114]. Описан случай развития интоксикации свинцом вследствие вдыхания паров расплавленного свинца с ритуальной целью, при ко-

тором в клинической картине наблюдался прогрессирующий в течение одного года верхний атрофический парапарез с сохранными сухожильными рефлексами. Стоит отметить, что в данном случае у пациентки также были выявлены когнитивные нарушения и признаки системного поражения (базофильная зернистость эритроцитов и боль в животе). Через 4 мес. после прекращения ритуала было отмечено восстановление силы в руках и регресс когнитивных нарушений [115]. Еще в одном наблюдении у пациентки на фоне системных проявлений (общая слабость, рвота, боль в животе, анемия и артериальная гипертензия) развились два генерализованных тонико-клонических эпилептических приступа, а через несколько месяцев – прогрессирующий вялый тетрапарез и бульбарный синдром с нейрональными изменениями на ЭНМГ. Увеличение концентрации свинца было выявлено в крови и моче. После проведения терапии ЭДТА IV и DMPS был отмечен практически полный регресс симптоматики, однако через некоторое время у пациентки развился двусторонний паралич лучевых нервов и было вновь выявлено увеличение содержания свинца. Тогда был определен источник поступления свинца в организм – крем для губ, содержащий 13.4% Pb [116]. Клиническими особенностями представленных наблюдений является изолированное поражение нижних мотонейронов, а также наличие системных проявлений, которые играют важнейшую роль в постановке правильного диагноза.

РТУТЬ И ЕЕ СОЕДИНЕНИЯ

Метилртуть является одним из наиболее известных и хорошо изученных нейротоксинов. Первые случаи отравления метилртутью, в том числе с летальным исходом, были описаны еще в 1866 г. у химиков, спустя всего несколько лет после первого синтеза данного соединения. В XX веке метилртуть стала использоваться в качестве фунгицида, что привело к увеличению промышленного производства данного соединения. В 1930-х годах были представлены первые описания клинической и патоморфологической картины отравления метилртутью у работников заводов [117]. Необходимо отметить, что с точки зрения токсикологии метилртуть представляет особую проблему в связи со способностью накапливаться в пищевых цепочках. В природной среде метилирование ртути происходит главным образом в водной среде в результате биохимических, химических и фотохимических процессов. В дальнейшем метилртуть накапливается в моллюсках и рыбах, употребление которых в пищу может вызывать отравление человека и животных [118].

Известны 2 крупных катастрофы, связанных с отравлением большого количества людей метил-

ртутью. В 1956 г. в Японии на побережье залива Минаматы было зарегистрировано более 2000 случаев тяжелого поражения нервной системы в результате отравления метилртутью. Причиной катастрофы стал сброс большого количества неорганической ртути в воду залива местным заводом компании “Chisso”. Неорганическая ртуть перерабатывалась донными микроорганизмами в метилртуть, которая накапливалась по пищевой цепочке и поступала в организм людей с рыбой и моллюсками. Основные проявления заболевания, названного болезнью Минаматы, включали чувствительные нарушения (парестезии и гипестезии по полиневритическому типу), концентрическое сужение полей зрения, снижение слуха, атаксию, эпилептические приступы, речевые нарушения, психические нарушения и др. Были описаны выраженные эффекты пренатального воздействия метилртути (тяжелая задержка психического развития, двигательные нарушения и др.). Официальное число погибших в результате этой катастрофы составило 1043 человека [117, 119, 120]. Второй случай массового отравления метилртутью произошел в Ираке в 1973 г. и был связан с употреблением в пищу партии отравленного метилртутью зерна, не предназначенного для продажи. В результате заболело более 6000 человек и умерло 452 человека [121]. После этого сообщалось об еще нескольких не столь массовых и тяжелых случаях отравления метилртутью, например, в Бразилии у жителей, занятых рыбной ловлей [122].

Метилртуть обладает сложным и многокомпонентным нейротоксическим эффектом. Считается, что наибольшее значение имеют 3 компонента токсического действия метилртути: 1) повышение внутриклеточной концентрации кальция; 2) индукция окислительного стресса; 3) взаимодействие с сульфгидрильными группами с формированием тиолсодержащих комплексов [117]. В серии экспериментальных исследований показано увеличение при воздействии метилртутью внутриклеточной концентрации кальция, которое происходит как за счет его выхода из внутриклеточных депо, так и поступления в клетку из вне [123–125]. Последний механизм может реализовываться в том числе посредством активации метилртутью NMDA рецепторов глутамата, а также за счет изменения функциональных свойств этих рецепторов вследствие взаимодействия метилртути с их сульфгидрильными группами [117]. Одним из последствий увеличения внутриклеточной концентрации кальция является индукция окислительного стресса [126, 127]. На моделях отравления метилртутью выявлено увеличение образования супероксида, перекиси водорода и периксинитрита [128, 129]. Для развития окислительного стресса также имеет значение снижение доступности глутатиона за счет связывания метилр-

тути с его сульфгидрильными группами [130, 131]. Подтверждением значимости описанных выше механизмов является возможность уменьшения выраженности токсического эффекта метилртути при использовании хелаторов кальция, блокаторов кальциевых каналов, а также различных антиоксидантов (витамин Е, селен, тиоктовая кислота и др.) [132, 133]. За счет связывания с сульфгидрильными группами метилртуть может влиять на структуру и функции ряда белков, в частности, тубулина и Na^+/K^+ -АТФ-азы [134]. Наконец, еще одним крайне значимым механизмом нейротоксического действия метилртути является индукция апоптоза по разным механизмам [117].

С точки зрения потенциального участия метилртути в патогенезе БАС особый интерес представляют данные о способности метилртути селективно накапливаться в мотонейронах спинного мозга и вызывать их дегенеративные изменения в эксперименте [135]. Кроме того, у трансгенных животных хроническое введение метилртути ускоряет начало БАС [136]. Следует также отметить и описанную выше способность метилртути индуцировать формирование TDP-43-содержащих включений в мотонейронах в экспериментальных условиях [109]. Кроме метилртути, способность вызвать поражение мотонейронов спинного мозга показана также для металлической ртути при ее ингаляционном введении [137].

Несмотря на эти данные, до настоящего времени не получено убедительных данных о связи между интоксикацией метилртутью и поражением мотонейронов. Следует также отметить противоречивые данные о связи между экспозицией различных соединений ртути и риском развития БАС по данным популяционных исследований [10]. Кроме того, анализ случаев болезни Минамата показывает, что двигательные нарушения не имеют ведущего значения в клинике интоксикации метилртутью.

В литературе представлено несколько наблюдений, в которых клиническая картина БАС развивалась после документированного отравления ртутью, при этом заболевание неуклонно прогрессировало и приводило к гибели пациентов, несмотря на проведение хелатной терапии [138–140]. В этих случаях каузальная роль метилртути является спорной, так как нельзя исключить случайность совпадения во времени отравления и начала БАС. В то же время обращает внимание, что в представленных наблюдениях клиническая картина не совсем типична для БАС. Кроме того, неэффективность хелатной терапии может быть связана с ее поздним началом после поступления ртути в организм. Особый интерес представляют несколько описанных случаев, в которых наблюдался регресс симптомов (спонтанно или после проведения хелатной терапии), что позволяет ис-

ключить БАС. Так в одном из наблюдений, С. R. Adams и соавт. [141] описали случай развития БАС-подобного синдрома после кратковременной интоксикации ртутью у работника завода со спонтанным регрессом симптомов после нормализации уровня ртути в моче. Клиническая картина заболевания была представлена выраженной астенией, снижением массы тела на 9 кг, атрофией дельтовидных и двуглавых мышц на руках и мышц бедер с наличием фасцикуляций, однако при отсутствии признаков убедительных признаков поражения верхнего мотонейрона. Описание развития клиники БАС-подобного синдрома со спонтанным регрессом симптомов была также представлено Т. E. Barber [142] у двух работников завода по производству неорганической ртути. Еще в одном наблюдении представлен случай развития клиники прогрессирующей мышечной атрофии (вариант БАС), которую авторы связали с наличием ранее установленных амальгамовых пломб. После удаления пломб и проведения хелатной терапии в комбинации с селеном и тиоктовой кислотой было отмечено улучшение состояния пациента, которое сохранялось в течение 3 лет последующего наблюдения за пациентом [143]. В данном случае, однако, интоксикация ртутью не была подтверждена лабораторно. Следует также отметить представленную серию из 3 наблюдений развития клинико-нейрофизиологической картины гипервозбудимости мотонейронов с регрессом симптоматики после проведения хелатной терапии [144].

Анализируя в целом результаты проведенных исследований в этой области можно отметить, что нейротоксичность тяжелых металлов (в первую очередь свинца и соединений ртути) достаточно убедительно показана в экспериментальных исследованиях. Данные эпидемиологических исследований о связи между экспозицией тяжелых металлов и риском БАС противоречивы, однако в большинстве исследований такая связь выявлена, при этом наиболее убедительные данные были получены для свинца. Описаны отдельные случаи развития БАС-подобных синдромов после интоксикации тяжелыми металлами, однако причинно-следственную связь в каждом случае установить достаточно трудно. Необходимо отметить, что наблюдения, свидетельствующие о возможности замедления прогрессирования заболевания или регресса симптомов после проведения элиминирующей терапии, являются единичными. С нашей точки зрения, в большинстве описанных клинических наблюдений клиника является не совсем типичной для БАС. В целом интоксикация тяжелыми металлами должна рассматриваться в качестве одного из многих механизмов развития и прогрессирования нейродегенеративного процесса при БАС. Кроме того, обсуждается возможная роль тяжелых металлов в ускорении раз-

вития нейродегенеративного процесса у генетически предрасположенных лиц.

АМИНОКИСЛОТЫ С РАЗВЕТВЛЕННЫМИ БОКОВЫМИ ГРУППАМИ

Аминокислоты с разветвленными боковыми цепями (ВСАА, от англ. branched-chain amino acids) – группа протеиногенных незаменимых аминокислот (лейцин, изолейцин, валин), которые имеют разветвленную боковую алифатическую цепь [145]. ВСАА активно используются в спорте и фитнесе в качестве пищевой добавки для стимуляции роста мышц и восстановления после тренировок [146, 147]. Изначально ВСАА изучались как возможное средство для лечения БАС, однако в одном из небольших рандомизированных исследований было показано, что их применение приводит к статистически значимо более выраженному снижению жизненной емкости легких по сравнению с плацебо [148]. К настоящему времени опубликованы результаты нескольких экспериментальных работ, которые демонстрируют возможную роль ВСАА в развитии и прогрессировании БАС. В экспериментальном исследовании на культуре клеток показано, что высокие концентрации ВСАА обладают нейротоксическим эффектом и усиливают эксайтотоксичность. Показано, что этот эффект ВСАА наблюдается только в отношении культуры корковых нейронов, но не нейронов гиппокампа, и связан с усиленной стимуляцией NMDA рецепторов глутамата [149]. В исследовании на C57Bl/6J мышях показано, что добавление к рациону ВСАА (в дозах, эквивалентных применению у человека) сопровождается снижением экспрессии генов ряда антиоксидантных ферментов и увеличением экспрессии генов некоторых переносчиков кислорода [150]. Еще в одном исследовании показано, что ВСАА вызывает гиперактивность и снижает болевой порог у мышей дикого типа, а у мышей с мутацией G93A *SOD1* увеличивает двигательный дефицит и приводит к нарушению синаптической пластичности [151]. В исследовании, проведенном I. Carunchio и соавт. [152], было показано, что у мышей диета, обогащенная ВСАА, приводит к возникновению гипервозбудимости корковых мотонейронов (феномен, характерный для БАС), при этом данный эффект, вероятно, связан с увеличением персистирующего натриевого тока (INaP). Сходные нейрофизиологические изменения характерны для мышей с мутацией G93A *SOD1*. В этой работе было показано, что данный нейрофизиологический эффект специфичен для ВСАА, поскольку не наблюдается при использовании аминокислот с неразветвленной цепью (фенилаланин, аланин). Кроме того, было показано, что гипервозбудимость корковых мотонейронов, вызванная как мутацией G93A *SOD1*, так и введением ВСАА, может быть предот-

ращена рапамицином – ингибитором протеинкиназы mTOR (mammalian target of rapamycin), активность которой регулируется различными питательными веществами, в том числе, ВСАА [152]. В совокупности представленные данные позволяют сделать вывод о возможной роли ВСАА в развитии и прогрессировании БАС. Они вызывают серьезную озабоченность, учитывая распространенность применения ВСАА в качестве пищевой добавки. Высказывается мнение, что употребление ВСАА может быть одним из факторов высокой частоты развития БАС среди, например, профессиональных игроков в американский футбол или у футболистов в Италии [147]. Роль ВСАА в развитии БАС нуждается в тщательном изучении в будущих исследованиях.

ДРУГИЕ ТОКСИНЫ

В последние годы список потенциальных токсинов, которые могут выступать в качестве этиологических факторов, факторов риска или прогрессирования БАС, существенно расширился. Кроме описанных выше токсинов, обсуждается возможная роль в развитии БАС селена [153], кадмия [154], алюминия [155], различных пестицидов [156], органических растворителей и формальдегида [10], некоторых нейротоксинов грибов [157] и ряда других токсинов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brown R.H., Al-Chalabi A. // New England J. Medicine. 2017. V. 377. P. 162–172.
2. Masrori P., Van Damme P. // European J. Neurology. 2020. V. 27. P. 1918–1929.
3. Corcia P., Beltran S., Bakkouche S., Couratier P. // Revue Neurologique. 2021. V. 177. P. 544–549.
4. Gittings L.M., Sattler R. // Faculty Reviews. 2020. V. 9.
5. Kim G., Gautier O., Tassoni-Tsuchida E., Ma X.R., Gitler A.D. // Neuron. 2020. V. 108. P. 822–842.
6. Riva N., Agosta F., Lunetta C., Filippi M., Quattrini A. // J. Neurology. 2016. V. 263. P. 1241–1254.
7. Zufiria M., Gil-Bea F.J., Fernandez-Torron R., Poza J.J., Muñoz-Blanco J. L., Rojas-Garcia R., Riancho J., de Munain A.L. // Progress in Neurobiology. 2016. V. 142. P. 104–129.
8. Munsat T.L., Hollander D. // Therapie. 1990. V. 45. P. 277–279.

9. *Tshala-Katumbay D.D., Spencer P.S.* // *Handb. Clin. Neurol.* 2007. V. 82. P. 353–372.
10. *Riancho J., Bosque-Varela P., Perez-Pereda S., Povedano M., de Munain A.L., Santurtun A.* // *International J. biometeorology.* 2018. V. 62. P. 1361–1374.
11. *Spencer P., Lagrange E., Camu W.* // *Revue Neurologique.* 2019. V. 175. P. 652–663.
12. *Ludolph A.C., Spencer P.S.* // *J. Neurol. Sci.* 1996. V. 139. Suppl. P. 53–9.
13. *Spencer P.S., Roy D.N., Ludolph A., Hugon J., Dwivedi M.P., Schaumburg H.H.* // *Lancet.* 1986. V. 2. P. 1066–1067.
14. *Spencer P.S.* // *Drug Metab Rev.* 1999. V. 31. P. 561–587.
15. *Giménez-Roldán S., Morales-Asín F., Ferrer I., Spencer P.S.* // *J. History of the Neurosciences.* 2019. V. 28. P. 361–386.
16. *Valko P., Bassetti C.L.* // *J. Neurol.* 2006. V. 253. P. 537–538.
17. *Singh S.S., Rao S.* // *The Indian J. Medical Research.* 2013. V. 138. P. 32.
18. *Getahun H., Mekonnen A., TekleHaimanot R., Lambein F.* // *The Lancet.* 1999. V. 354. P. 306–307.
19. *Ravindranath V.* // *Neurochem. Int.* 2002. V. 40. P. 505–509.
20. *Van Moorhem M., Lambein F., Leybaert L.* // *Food Chem. Toxicol.* 2011. V. 49. P. 550–555.
21. *Khandare A. L., Ankulu M., Aparna N.* // *Neurotoxicology.* 2013. V. 34. P. 269–274.
22. *Jiao C.J., Jiang J.L., Ke L.M., Cheng W., Li F.M., Li Z.X., Wang C.Y.* // *Food Chem Toxicol.* 2011. V. 49. P. 543–549.
23. *Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Suponeva N.A., Zakharova M.N., Piradov M.A.* // *Update on Amyotrophic Lateral Sclerosis.* 2016. P. 47–72.
24. *King A.E., Woodhouse A., Kirkcaldie M.T., Vickers J.C.* // *Exp. Neurol.* 2016. V. 275. Pt. 1. P. 162–171.
25. *Pradhan J., Bellingham M.C.* // *Brain Sci.* 2021. V. 11.
26. *Warren B.A., Patel S.A., Nunn P.B., Bridges R.J.* // *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2004. V. 200. P. 83–92.
27. *Willis C., Meldrum B., Nunn P., Anderton B., Leigh P.* // *Neuroscience Letters.* 1994. V. 182. P. 159–162.
28. *Diwakar L., Ravindranath V.* // *Neurochemistry International.* 2007. V. 50. P. 418–426.
29. *Pai K.S., Ravindranath V.* // *Brain Research.* 1993. V. 621. P. 215–221.
30. *Getahun H., Lambein F., Vanhoorne M., Stuyft P.V.* // *Tropical Medicine & International Health.* 2005. V. 10. P. 169–178.
31. *Van Moorhem M., Decrock E., Coussee E., Faes L., De Vuyst E., Vranckx K., De Bock M., Wang N., D’Herde K., Lambein F.* // *Cell Calcium.* 2010. V. 47. P. 287–296.
32. *Slama M.C., Berkowitz A.L.* // *Seminars in Neurology – Thieme Medical Publishers, Inc.* 2021.
33. *Parks N.E.* // *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology.* 2021. V. 27. P. 143–162.
34. *Kashala-Abotnes E., Okitundu D., Mumba D., Boivin M.J., Tylleskär T., Tshala-Katumbay D.* // *Brain Research Bulletin.* 2019. V. 145. P. 87–91.
35. *Tylleskär T., Rosling H., Banea M., Bikangi N., Cooke R., Poulter N.* // *The Lancet.* 1992. V. 339. P. 208–211.
36. *Nzwalo H., Cliff J.* // *PLoS Neglected Tropical Diseases.* 2011. V. 5. P. e1051.
37. *Ngudi D.D., Kuo Y.-H., Van Montagu M., Lambein F.* // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012. V. 6. P. e1759.
38. *Siddiqi O.K., Kapina M., Kumar R., Moraes A.N., Kabwe P., Mazaba M.L., Hachaambwa L., Ng’uni N.M., Chikoti P.C., Morel-Espinosa M.* // *Neurology.* 2020. V. 94. P. e1495–e1501.
39. *Tylleskär T., Banea M., Bikangi N., Fresco L., Persson L.A., Rosling H.* // *Bulletin of the World Health Organization.* 1991. V. 69. P. 581.
40. *Cliff J., Nicala D., Saute F., Givragy R., Azambuja G., Tacla A., Chavane L., Howarth J.* // *Tropical Medicine & International Health.* 1997. V. 2. P. 1068–1074.
41. *Oluwole O., Onabolu A., Link H., Rosling H.* // *J. Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2000. V. 69. P. 96–101.
42. *Mwanza J.-C., Tshala-Katumbay D., Tylleskär T.* // *Environmental Toxicology and Pharmacology.* 2005. V. 19. P. 491–496.
43. *Tshala-Katumbay K.E.E.-O., Thorkild Tylleskär, Theodore Kazadi-Kayembe, Desire* // *Disability and Rehabilitation.* 2001. V. 23. P. 731–736.
44. *Newton C.R.* // *Lancet Glob. Health.* 2017. V. 5. P. e853–e854.
45. *Baguma M., Nzabara F., Balemba G.M., Malembaka E.B., Migabo C., Mudumbi G., Bito V., Cliff J., Rigo J.-M., Chabwine J.N.* // *Neuro Toxicology.* 2021. V. 13. P. 2628.
46. *Kassa R.M., Kasensa N.L., Monterroso V.H., Kayton R.J., Klimek J.E., David L.L., Lunganza K.R., Kayembe K.T., Bentivoglio M., Juliano S.L.* // *Food and Chemical Toxicology.* 2011. V. 49. P. 571–578.
47. *Rwatambuga F., Ali E., Bramble M., Gosschalk J., Kim M., Yandju D., Okitundu L., Boivin M., Banea J., Westaway S.* // *Food and Chemical Toxicology.* 2021. V. 148. P. 111917.
48. *Rivadeneira-Domínguez E., Rodríguez-Landa J.* // *Metabolic Brain Disease.* 2020. V. 35. P. 65–74.
49. *Shaw C.-M., Papayannopoulou T., Stamatoyannopoulos G.* // *Pharmacology.* 1974. V. 12. P. 166–176.
50. *Llorens J., Soler-Martín C., Saldaña-Ruiz S., Cutillas B., Ambrosio S., Boadas-Vaello P.* // *Food and Chemical Toxicology.* 2011. V. 49. P. 563–570.
51. *Hirano A., Arumugasamy N., Zimmerman H.M.* // *Arch. Neurol.* 1967. V. 16. P. 357–363.
52. *Bradley W.G., Mash D.C.* // *Amyotrophic Lateral Sclerosis.* 2009. V. 10. P. 7–20.
53. *Zhang Z.-X., Anderson D.W., Mantel N.* // *Archives of Neurology.* 1990. V. 47. P. 1069–1074.
54. *Hirano A., Kurland L.T., Krooth R.S., Lessell S.* // *Brain.* 1961. V. 84. P. 642–661.
55. *McGeer P.L., Steele J.C.* // *Prog. Neurobiol.* 2011. V. 95. P. 663–669.
56. *Murakami N.* // *J. Neurol.* 1999. V. 246. Suppl 2. P. Ii16-8.
57. *Plato C.C., Galasko D., Garruto R.M., Plato M., Gamst A., Craig U.K., Torres J.M., Wiederholt W.* // *Neurology.* 2002. V. 58. P. 765–773.

58. Whiting M.G. // *Economic Botany*. 1963. V. 17. P. 270–302.
59. Cheng R., Banack S.A. // *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2009. V. 10. P. 41–43.
60. Delzor A., Couratier P., Boumediène F., Nicol M., Druet-Cabanac M., Paraf F., Méjean A., Ploux O., Leleu J.-P., Brient L. // *BMJ Open*. 2014. V. 4. P. e005528.
61. Dunlop R., Banack S., Bishop S., Metcalf J., Murch S., Davis D., Stommel E., Karlsson O., Brittebo E., Chatziefthimiou A. // *Neurotoxicity Research*. 2021. P. 1–26.
62. Banack S.A., Murch S.J., Cox P.A. // *J. Ethnopharmacology*. 2006. V. 106. P. 97–104.
63. Papapetropoulos S. // *Neurochem. Int.* 2007. V. 50. P. 998–1003.
64. Garruto R.M., Yanagihara R., Gajdusek D.C. // *Neurology*. 1985. V. 35. P. 193.
65. Steele J.C., McGeer P.L. // *Neurology*. 2008. V. 70. P. 1984–1990.
66. Galasko D., Salmon D., Gamst A., Olichney J., Thal L., Silbert L., Kaye J., Brooks P., Adonay R., Craig U.-K. // *Neurology*. 2007. V. 68. P. 1772–1781.
67. Steele J.C. // *Movement Disorders: Official J. Movement Disorder Society*. 2005. V. 20. P. S99–S107.
68. Hasegawa M., Arai T., Akiyama H., Nonaka T., Mori H., Hashimoto T., Yamazaki M., Oyanagi K. // *Brain*. 2007. V. 130. P. 1386–1394.
69. Cox P.A., Banack S.A., Murch S.J. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003. V. 100. P. 13380–13383.
70. Cox P.A., Kostrzewa R.M., Guillemin G.J. // *Neurotox. Res.* 2018. V. 33. P. 178–183.
71. Cox P.A., Banack S.A., Murch S.J., Rasmussen U., Tien G., Bidigare R.R., Metcalf J.S., Morrison L.F., Codd G.A., Bergman B. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005. V. 102. P. 5074–5078.
72. Stipa G., Taiuti R., de Scisciolo G., Arnetoli G., Tredici M.R., Biondi N., Barsanti L., Lolli F. // *Medical Hypotheses*. 2006. V. 67. P. 1363–1371.
73. Banack S.A., Caller T., Henegan P., Haney J., Murby A., Metcalf J.S., Powell J., Cox P.A., Stommel E. // *Toxins*. 2015. V. 7. P. 322–336.
74. Vyas K.J., Weiss J.H. // *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2009. V. 10. P. 50–55.
75. Lobner D. // *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2009. V. 10. P. 56–60.
76. Dunlop R.A., Cox P.A., Banack S.A., Rodgers K.J. // *PLoS One*. 2013. V. 8. P. e75376.
77. Lee S.E. // *Curr. Opin. Neurol.* 2011. V. 24. P. 517–524.
78. Dewey C.M., Cenik B., Sephton C.F., Johnson B.A., Herz J., Yu G. // *Brain Research*. 2012. V. 1462. P. 16–25.
79. Michaelson N., Facciponte D., Bradley W., Stommel E. // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017. V. 37. P. 81–88.
80. Nunes-Costa D., Magalhães J.D., Cardoso S.M., Empadinhas N. // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020. V. 12. P. 26.
81. Delcourt N., Claudepierre T., Maignien T., Arnich N., Mattei C. // *Toxins*. 2017. V. 10. P. 6.
82. Weiss J.H., Koh J.Y., Choi D.W. // *Brain Res.* 1989. V. 497. P. 64–71.
83. Buenz E.J., Howe C.L. // *Neurotoxicology*. 2007. V. 28. P. 702–704.
84. Purdie E., Samsudin S., Eddy F., Codd G. // *Aquatic Toxicology*. 2009. V. 95. P. 279–284.
85. Bidigare R.R., Christensen S.J., Wilde S.B., Banack S.A. // *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2009. V. 10. P. 71–73.
86. Tian K.W., Jiang H., Wang B.B., Zhang F., Han S. // *Toxicol Res (Camb.)*. 2016. V. 5. P. 79–96.
87. Yin H.Z., Yu S., Hsu C.I., Liu J., Acab A., Wu R., Tao A., Chiang B.J., Weiss J.H. // *Exp. Neurol.* 2014. V. 261. P. 1–9.
88. Engskog M.K., Karlsson O., Haglöf J., Elmsjö A., Brittebo E., Arvidsson T., Pettersson C. // *Toxicology*. 2013. V. 312. P. 6–11.
89. Bradley W.G., Mash D.C. // *Amyotroph Lateral Scler.* 2009. V. 10 Suppl 2. P. 7–20.
90. Hersi M., Quach P., Wang M.D., Gomes J., Gaskin J., Krewski D. // *Neurotoxicology*. 2017. V. 61. P. 12–18.
91. Gunnarsson L.G., Bodin L. // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. V. 16.
92. Farace C., Fenu G., Lintas S., Oggiano R., Pisano A., Sabalic A., Solinas G., Bocca B., Forte G., Madeddu R. // *Neurotoxicology*. 2020. V. 81. P. 80–88.
93. Явербаум П.М. // *Общие вопросы токсического действия свинца*. М.: Иркутский гос. ун-т 2006.
94. Новикова М.А., Пушкарев Б.Г., Судаков Н.П., Нукифоров С.Б., Гольдберг О.А., Явербаум П.М. // *Сибирский медицинский журн. (Иркутск)*. 2013. Т. 117. С. 13–16.
95. Flora G., Gupta D., Tiwari A. // *Interdisciplinary Toxicology*. 2012. V. 5. P. 47.
96. Mitra P., Sharma S., Purohit P., Sharma P. // *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2017. V. 54. P. 506–528.
97. Pierce-Ruhland R., Patten B. // *Annals of Clinical Research*. 1981. V. 13. P. 102–107.
98. Kamel F., Umbach D.M., Munsat T.L., Shefner J.M., Hu H., Sandler D.P. // *Epidemiology*. 2002. P. 311–319.
99. Kamel F., Umbach D., Hu H., Munsat T., Shefner J., Taylor J., Sandler D. // *Neurodegenerative Diseases*. 2005. V. 2. P. 195–201.
100. Muddasir Qureshi M., Hayden D., Urbinelli L., Ferrante K., Newhall K., Myers D., Hilgenberg S., Smart R., Brown R.H., Cudkovic M.E. // *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2006. V. 7. P. 173–182.
101. Scarpa M., Colombo A., Panzetti P., Sorgato P. // *Acta Neurologica Scandinavica*. 1988. V. 77. P. 456–460.
102. Wang M.-D., Gomes J., Cashman N. R., Little J., Krewski D. // *J. Occupational and Environmental Medicine*. 2014. V. 56. P. 1235.
103. Wang M.-D., Little J., Gomes J., Cashman N.R., Krewski D. // *Neurotoxicology*. 2017. V. 61. P. 101–130.
104. Belbasis L., Bellou V., Evangelou E. // *Neuroepidemiology*. 2016. V. 46. P. 96–105.
105. Rocha A., Trujillo K.A. // *Neurotoxicology*. 2019. V. 73. P. 58–80.

106. *Dudev T., Grauffel C., Lim C.* // Inorganic Chemistry. 2018. V. 57. P. 14798–14809.
107. *Fan Y., Zhao X., Yu J., Xie J., Li C., Liu D., Tang C., Wang C.* // Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. 2020. V. 58. P. 126443.
108. *Mazliah J., Barron S., Bental E., Rogowski Z., Coleman R., Silbermann M.* // Neuroscience Letters. 1989. V. 101. P. 253–257.
109. *Ash P.E., Dhawan U., Boudeau S., Lei S., Carlomagno Y., Knobel M., Al Mohanna L.F., Boomhower S.R., Newland M.C., Sherr D.H.* // Toxicological Sciences. 2019. V. 167. P. 105–115.
110. *Kim S., Hyun J., Kim H., Kim Y., Kim E., Jang J., Kim K.* // Biological Trace Element Research. 2011. V. 142. P. 683–692.
111. *Barbeito A.G., Martinez-Palma L., Vargas M.R., Pehar M., Mañay N., Beckman J.S., Barbeito L., Cassina P.* // Neurobiology of Disease. 2010. V. 37. P. 574–580.
112. *Kamel F., Umbach D.M., Stallone L., Richards M., Hu H., Sandler D.P.* // Environmental Health Perspectives. 2008. V. 116. P. 943–947.
113. *Thomson R.M., Parry G.J.* // Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine. 2006. V. 33. P. 732–741.
114. *Livesley B., Sissons C.* // British Medical Journal. 1968. V. 4. P. 387.
115. *Bachmeyer C., Bagur E., Lenglet T., Maier-Redelsperger M., Lecomte I.* // The American J. Medicine. 2012. V. 125. P. e5–e6.
116. *Fluri F., Lyrer P., Gratwohl A., Raetz-Bravo A., Steck A.* // Neurology. 2007. V. 69. P. 929–930.
117. *Ceccatelli S., Daré E., Moors M.* // Chemico-Biological Interactions. 2010. V. 188. P. 301–308.
118. *Кузубова Л., Шуваева О., Аношин Г.* // Метилртуть в окружающей среде (распространение, образование в природе, методы определения) Новосибирск: ГПНТБ СО РАН. 2000. Т. 82.
119. *Harada M.* // Critical Reviews in Toxicology. 1995. V. 25. P. 1–24.
120. *Cariccio V.L., Samà A., Bramanti P., Mazzon E.* // Biological Trace Element Research. 2019. V. 187. P. 341–356.
121. *Bakir F., Damluji S.F., Amin-Zaki L., Murtadha M., Khalidi A., Al-Rawi N., Tikriti S., Dhahir H., Clarkson T., Smith J.* // Science. 1973. V. 181. P. 230–241.
122. *Harada M., Nakanishi J., Yasoda E., Maria da Conceição N. P., Oikawa T., de Assis Guimarães G., da Silva Cardoso B., Kizaki T., Ohno H.* // Environment International. 2001. V. 27. P. 285–290.
123. *Sarafian T. A.* // J. Neurochemistry. 1993. V. 61. P. 648–657.
124. *Marty M.S., Atchison W.D.* // Toxicology and Applied Pharmacology. 1997. V. 147. P. 319–330.
125. *Marty M.S., Atchison W.D.* // Toxicology and Applied Pharmacology. 1998. V. 150. P. 98–105.
126. *Do Nascimento J., Oliveira K., Crespo-Lopez M.E., Macchi B.M., Maues L., Pinheiro Mda C., Silveira L., Perculano A.M.* // Indian J. Med. Res. 2008. V. 128. P. 373–382.
127. *Farina M., Aschner M.* // Neurotoxicity of Metals. 2017. P. 267–286.
128. *Sarafian T., Verity M.A.* // International J. Developmental Neuroscience. 1991. V. 9. P. 147–153.
129. *Yee S., Choi B.H.* // Experimental and Molecular Pathology. 1994. V. 60. P. 188–196.
130. *Shanker G., Syversen T., Aschner J.L., Aschner M.* // Molecular Brain Research. 2005. V. 137. P. 11–22.
131. *Farina M., Aschner M.* // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—General Subjects. 2019. V. 1863. P. 129285.
132. *Sakamoto M., Ikegami N., Nakano A.* // Pharmacology & Toxicology. 1996. V. 78. P. 193–199.
133. *Gassó S., Cristofol R.M., Selema G., Rosa R., Rodríguez-Farré E., Sanfeliu C.* // J. Neuroscience Research. 2001. V. 66. P. 135–145.
134. *Atchison W.D., Hare M.F.* // The FASEB J. 1994. V. 8. P. 622–629.
135. *Su M., Wakabayashi K., Kakita A., Ikuta F., Takahashi H.* // J. Neurological Sciences. 1998. V. 156. P. 12–17.
136. *Callaghan B., Feldman D., Gruis K., Feldman E.* // Neurodegenerative Diseases. 2011. V. 8. P. 1–8.
137. *Roos P.M., Dencker L.* // Basic & clinical pharmacology & toxicology. 2012. V. 111. P. 126–132.
138. *Brown I.A.* // AMA Arch Neurol Psychiatry. 1954. V. 72. P. 674–681.
139. *Schwarz S., Husstedt I., Bertram H.P., Kuchelmeister K.* // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1996. V. 60. P. 698.
140. *Praline J., Guennoc A.M., Limousin N., Hallak H., de Toffol B., Corcia P.* // Clin. Neurol. Neurosurg. 2007. V. 109. P. 880–883.
141. *Adams C.R., Ziegler D.K., Lin J.T.* // Jama. 1983. V. 250. P. 642–643.
142. *Barber T.E.* // J. Occup. Med. 1978. V. 20. P. 667–669.
143. *Mangelsdorf I., Walach H., Mutter J.* // Complement Med. Res. 2017. V. 24. P. 175–181.
144. *Zhou Z., Zhang X., Cui F., Liu R., Dong Z., Wang X., Yu S.* // Eur. Neurol. 2014. V. 72. P. 218–222.
145. *Holeček M.* // Nutrition & Metabolism. 2018. V. 15. P. 33.
146. *Ohtani M., Sugita M., Maruyama K.* // The J. Nutrition. 2006. V. 136. P. 538S–543S.
147. *Manuel M., Heckman C.* // Experimental Neurology. 2011. V. 228. P. 5.
148. *Tandan R., Bromberg M., Forshew D., Fries T., Badger G., Carpenter J., Krusinski P., Betts E., Arciero K., Nau K.* // Neurology. 1996. V. 47. P. 1220–1226.
149. *Contruscione V., Paradisi S., Matteucci A., Malchiodi-Albedi F.* // Neurotoxicity Research. 2010. V. 17. P. 392–398.
150. *Piscopo P., Crestini A., Adduci A., Ferrante A., Massari M., Popoli P., Vanacore N., Confaloni A.* // J. Neuroscience research. 2011. V. 89. P. 1276–1283.
151. *Venerosi A., Martire A., Rungi A., Pieri M., Ferrante A., Zona C., Popoli P., Calamandrei G.* // Molecular Nutrition & Food Research. 2011. V. 55. P. 541–552.
152. *Carunchio I., Curcio L., Pieri M., Pica F., Caioli S., Viscomi M. T., Molinari M., Canu N., Bernardi G., Zona C.* // Experimental Neurology. 2010. V. 226. P. 218–230.

153. Vinceti M., Bonvicini F., Bergomi M., Malagoli C. // *Annali dell'Istituto superiore di sanità*. 2010. V. 46. P. 279–283.
154. Oggiano R., Pisano A., Sabalic A., Farace C., Fenu G., Lintas S., Forte G., Bocca B., Madeddu R. // *Neurological Sciences*. 2020. P. 1–7.
155. Maya S., Prakash T., Madhu K.D., Goli D. // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016. V. 83. P. 746–754.
156. Mostafalou S., Abdollahi M. // *Toxicology*. 2018. V. 409. P. 44–52.
157. French P.W., Ludowyke R., Guillemin G.J. // *Neurotoxicity Research*. 2019. V. 35. P. 969–980.

Toxin-Induced Motor Neuron Injury

M. N. Zakharova^a, I. S. Bakulin^a, and A. A. Abramova^a

^a*Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a multifactorial disease where interaction of both genetic and environmental factors is thought to play a major role in disease pathophysiology. In particular, influence of various organic and inorganic toxic substances may increase the risk of ALS development and more rapid disease progression. In some cases, exposure to certain toxins may lead to the development of potentially curable ALS-like disorders with a positive clinical response to detoxification therapy. This review covers main toxic agents which affect motor neurons of the brain and spinal cord and result in typical clinical manifestations of ALS. We also provide a brief historical background on the research in this field, as well as data obtained from experimental studies on the pathophysiology of toxin-induced motor neuron disease.

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, motor neuron disease, toxic agents, latrism, konzo, cyanotoxins, heavy metals, amino acids with branched side chains (BCAA)