

## Боковой амиотрофический склероз: механизмы патогенеза и новые подходы к фармакотерапии (обзор литературы)

Т.М. Алексеева<sup>1</sup>, Т.Р. Стучевская<sup>2</sup>, В.С. Демешонок<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»; Россия, 194354 Санкт-Петербург, Учебный пер., 5;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 195067 Санкт-Петербург, просп. Пискаревский, 47

**Контакты:** Вера Сергеевна Демешонок [vera3009.85@mail.ru](mailto:vera3009.85@mail.ru)

Боковой амиотрофический склероз — тяжелое нейродегенеративное заболевание, обусловленное поражением двигательных нейронов головного и спинного мозга и приводящее к тяжелой инвалидизации и смерти через 3–5 лет с момента его дебюта. В последние 2 десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении патогенетических механизмов развития данного заболевания. Рилузол и эдаравон, одобренные Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration) в 2003 и 2017 гг. для лечения бокового амиотрофического склероза, оказались недостаточно эффективны, поэтому продолжается поиск новых препаратов. В статье обсуждаются современные достижения и некоторые перспективные направления патогенетической терапии бокового амиотрофического склероза.

**Ключевые слова:** болезнь моторных нейронов, боковой амиотрофический склероз, патогенетическая терапия, клинические исследования, рилузол, эдаравон, нудекста, маситиниб

**Для цитирования:** Алексеева Т.М., Стучевская Т.Р., Демешонок В.С. Боковой амиотрофический склероз: механизмы патогенеза и новые подходы к фармакотерапии (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(4):12–8.

DOI: 10.17650/2222-8721-2018-8-4-12-18

### Amyotrophic lateral sclerosis: pathogenetic mechanisms and new approaches to pharmacotherapy (literature review)

T.M. Alekseeva<sup>1</sup>, T.R. Stuchevskaya<sup>2</sup>, V.S. Demeshonok<sup>3</sup>

<sup>1</sup>V.A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., Saint Petersburg 197341, Russia;

<sup>2</sup>City Multi-Speciality Hospital No. 2; 5 Uchebny Lane, Saint Petersburg 194354, Russia;

<sup>3</sup>North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 47 Piskarevsky Ave., Saint Petersburg 195067, Russia

Amyotrophic lateral sclerosis is a neurodegenerative disease, resulting in the loss of self-service and death of the middle-aged and elderly people. In the last 2 decades, significant progress has been made in the study of the pathogenesis of this disease. Two known drugs (riluzole and edaravone) have been approved by the Food and Drug Administration for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. The efficacy of these drugs is extremely low, so clinical trials of new drugs are ongoing all over the world. This review discusses the current achievements and future directions of therapy of this disease.

**Key words:** motor neuron disease, amyotrophic lateral sclerosis, pathogenetic therapy, clinical trial, riluzole, edaravone, nuedexta, masitinib

**For citation:** Alekseeva T.M., Stuchevskaya T.R., Demeshonok V.S. Amyotrophic lateral sclerosis: pathogenetic mechanisms and new approaches to pharmacotherapy (literature review). *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2018;8(4):12–8.

#### Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — системное нейродегенеративное заболевание, которое характеризуется прогрессирующей гибелью центральных и периферических двигательных (моторных) нейронов и приводит к развитию паралича и смерти

от дыхательной недостаточности через 2–5 лет после появления первых симптомов болезни. Заболеваемость БАС в среднем составляет 1–2 случая на 100 тыс. человек в год, а распространенность достигает 5 случаев на 100 тыс. человек [1, 2]. БАС может встречаться в любом возрасте, возраст дебюта семейных случаев

заболевания варьирует от 43 до 52 лет, спорадических — от 58 до 63 лет [3].

В настоящее время Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) одобрило 2 препарата для лечения БАС: ингибитор обратного захвата глутамата рилузол и антиоксидант эдаравон. Однако их эффективность недостаточна. Так, прием рилузола в таблетированной форме внутрь в дозе 100 мг/сут в течение 18 мес увеличивает выживаемость пациентов с бульбарным дебютом БАС в среднем на 3 мес (класс доказательности I), на 6 мес (класс доказательности III), на 12, 14 и 21 мес (класс доказательности IV) [4–7].

С учетом вышеизложенного актуальной проблемой остается разработка новых подходов к терапии БАС.

### Патогенез бокового амиотрофического склероза

Боковой амиотрофический склероз — гетерогенное многофакторное заболевание, в патогенезе которого сложным образом взаимодействуют различные факторы: генетические [8], оксидативный стресс [9], эксайтотоксичность [10], образование белковых агрегатов [11], нарушение процессов аутофагии [12], нейровоспаление [13], нарушение посттранскрипционной модификации РНК [14], аксонального транспорта [15] и митохондриальная дисфункция [16].

В 2014 г. группа исследователей из США предложила ступенчатую модель патогенеза БАС, согласно которой заболевание в своем развитии последовательно проходит каждую из 6 (или менее) ступеней [17]. На 1-й ступени патологического процесса играет роль генетическая предрасположенность, а на последующих — факторы внешней среды. Завершающая ступень служит триггером, запускающим каскад патологических реакций при дебюте заболевания. Среди потенциальных факторов внешней среды рассматривают тяжелые металлы, пестициды, токсины, курение, черепно-мозговые травмы, а также тяжелый физический труд и высокую двигательную активность, в том числе профессиональный спорт, работу в сельском хозяйстве и др.

Несмотря на многолетнее изучение этиологии и патогенеза БАС, до настоящего времени остаются неясными истинные причины неуправляемой гибели двигательных нейронов, а также триггеры, которые запускают этот процесс. Данное обстоятельство затрудняет создание новых или использование уже известных лекарственных средств для лечения БАС.

Известно, что семейные случаи БАС составляют 5–10 % от общего их числа, а остальные носят спорадический характер [18]. В 1993 г. была определена первая связанная с БАС мутация в гене супероксиддисмутазы 1 (*SOD-1*). В настоящее время обнаружены ассоциированные с БАС мутации более чем в 20 генах.

Современные методы генетических исследований позволяют выявить мутантные гены в 68 % семейных и 11 % спорадических случаев БАС. Наиболее часто определяют мутации в генах *SOD-1*, *FUS*, *TDP-43* и *C9orf72* [19].

Согласно современным представлениям о патогенезе заболевания, БАС относят к протеинопатиям. Ключевым механизмом повреждения двигательных нейронов считается агрегация белковых депозитов. На начальных этапах происходит избыточное накопление и агрегация мутантных белков, которые утрачивают нормальную структуру, а далее в процесс образования агрегатов вовлекаются нормальные клеточные белки. В составе депозитов обнаруживают мутантные патологические белки TDP-43, C9orf72, SOD-1, FUS, алсин, сенатаксин и др. [20].

Дегенерация и гибель двигательных нейронов сопровождаются нарушением иммунных реакций с развитием воспаления в нервной ткани. Можно выделить условно 2 фазы этого процесса. В 1-й фазе (раннего прогрессирования) иммунная система оказывает нейропротективное действие: глиальные клетки, макрофаги и Т-клетки стремятся утилизировать разрушенные двигательные нейроны и продукты их распада, стимулируют репаративные процессы и таким образом поддерживают жизнеспособность нервных клеток. Во 2-й фазе (быстрого прогрессирования) нейропротективные Т-клеточные иммуноопосредованные механизмы ослабевают, тогда как цитотоксические иммуноопосредованные механизмы активируются, что приводит к провоспалительному ускорению прогрессирования БАС. Провоспалительные цитокины (интерлейкин 1, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ), С3-компонент системы комплемента и нейротоксические молекулы (хемокины, молекулы адгезии, протеазы) ускоряют дальнейшую деградацию двигательных нейронов [13, 21].

Показано, что при БАС астроциты производят недостаточно нейротрофических факторов (глиального нейротрофического фактора (glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF), фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF), нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor), цилиарного нейротрофического фактора (ciliary neurotrophic factor), нейротрофина 4/5) и ростовых факторов (сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor), которые влияют на рост, метаболизм, дифференцировку и функциональную стабильность нейронов [22].

Очередность всех патологических реакций, приводящих к гибели двигательных нейронов, неизвестна. Предполагают, что они могут развиваться параллельно, а в ряде случаев протекать с разной степенью активности [23].

Значительный прогресс, достигнутый в изучении молекулярно-генетических и патофизиологических

механизмов развития БАС, дает основания для оптимизма при поиске новых препаратов для лечения этого тяжелого заболевания.

#### **Препараты с доказанной эффективностью**

Единственным препаратом для лечения БАС с доказанной эффективностью многие годы был рилузол (торговые названия: рилутек, теглутик). Препарат был одобрен FDA в 1995 г. в США и в 1996 г. в Европе. Рилузол снижает эксайтотоксичность, обладает нейропротекторными и антиоксидантными свойствами. Основной механизм действия рилузола – замедление высвобождения глутамата и неконкурентная блокада рецепторов, селективно связывающих N-метил-D-аспартат (NMDA). Препарат на 50 % блокирует проведение возбуждения к интернейронам спинного мозга и уменьшает рефлекторное возбуждение двигательных нейронов в моносинаптической рефлекторной дуге [24]. Как отмечено выше, по данным клинических исследований, рилузол при длительном приеме (>18 мес) замедляет прогрессирование достоверного БАС с бульбарным дебютом в среднем на 2–3 мес [4]. Рилутек назначают в таблетированной форме в дозе 50 мг 2 раза в день. Теглутик (дженерик, механизм действия которого аналогичен таковому оригинального препарата) выпускают в жидкой форме для пациентов с дисфагией. Учитывая данные исследований [4], целесообразно назначать препарат на длительный срок (не менее 18 мес) сразу после постановки диагноза.

В 2017 г. FDA одобрило другой препарат для лечения БАС – эдаравон (торговые названия: радикут, радикава, арон). Препарат обладает антиоксидантными свойствами, однако точный механизм его действия при БАС не установлен. С 2001 г. он применяется в Японии для лечения острого инсульта [25], а в 2015 г. был одобрен японскими исследователями для лечения БАС.

Исследование эффективности и безопасности эдаравона у больных БАС (III фаза) проводилось с 2011 по 2014 г. в течение 24 нед. В нем приняли участие 137 пациентов с вероятным и достоверным диагнозом БАС, установленным согласно пересмотренным критериям El Escorial [26]. Перед рандомизацией всех пациентов наблюдали в течение 12 нед, при этом оценивали скорость прогрессирования заболевания. Основными критериями включения в исследование были длительность заболевания не более 2 лет, жизненная емкость легких (ЖЕЛ) не менее 80 %, снижение показателя не более чем на 2 балла по шкале ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised) за 12 нед. Все пациенты, включенные в исследование, сохраняли способность к самообслуживанию, передвижению, а также принимали рилузол. Эдаравон в сочетании с рилузолом получали 69 участников исследования, плацебо – 68. У пациентов, получавших внутривенно эдаравон в дозе 60 мг

в течение 6 мес, отмечено более медленное прогрессирование заболевания в период исследования по шкале ALSFRS-R (–5,01 против –7,50 в группе плацебо; разница между группами составила 2,49 ( $p = 0,0013$ )) [27].

Таким образом, положительный эффект эдаравона (замедление прогрессирования заболевания на 33 %) был достигнут при совместном приеме с рилузолом в группе пациентов с исходным медленным темпом прогрессирования болезни. Данные об эффективности эдаравона в более широкой популяции больных БАС отсутствуют. В настоящее время продолжается исследование эффективности этого препарата с оценкой выживаемости.

Рекомендовано вводить эдаравон в дозе 60 мг внутривенно медленно (в течение 1 ч) с разведением в физиологическом растворе ежедневно на протяжении 14 дней с последующим 14-дневным перерывом. Каждый следующий курс предполагает 10 введений в течение 14 дней. Всего проводят 5 курсов с 14-дневными перерывами. Общая продолжительность терапии – 24 нед.

#### **Противовоспалительные лекарственные препараты**

В последние годы особая роль в патогенезе БАС отводится нейрональному воспалению, которое развивается в клетках микроглии, окружающих двигательные нейроны [21] и приводит к быстрой гибели нейронов. Это обусловило проведение большого количества клинических исследований эффективности противовоспалительных препаратов в лечении БАС.

Один из перспективных препаратов – селективный ингибитор тирозинкиназы маситиниб. Благодаря противовоспалительному эффекту, достигаемому путем воздействия на макрофаги, микроглиальные и тучные клетки, препарат способен замедлять нейродегенеративный процесс [28].

В 2015 г. завершилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (II и III фазы), оценивавшее эффективность и безопасность маситиниба при БАС [29]. Согласно критериям включения в исследование, все пациенты принимали рилузол в дозе 100 мг/сут в течение 30 дней до скрининга, длительность заболевания составляла <3 лет, ЖЕЛ  $\geq 60$  %. В 3 параллельных группах пациенты принимали: маситиниб в дозе 3 и 4,5 мг/кг/сут или плацебо. В течение 48 нед проводилась оценка по шкале ALSFRS-R и измерялась ЖЕЛ.

При оценке результатов была выделена группа со средним темпом прогрессирования БАС – 330 пациентов (изменение по шкале ALSFRS-R составляло <1 балла в месяц) и объединенная группа со средним и быстрым темпами прогрессирования – 394 пациента (изменение на 1 балл и более). Только в группе пациентов со средним темпом прогрессирования заболевания, получавших маситиниб в дозе 4,5 мг/кг/сут ( $n = 106$ ), выявлено статистически значимое преимущество по сравнению с группой плацебо. У пациентов,

получавших маситиниб, по сравнению с группой плацебо отмечено на 27 % более выраженное замедление прогрессирования заболевания (разница между группами 3,4 по шкале ALSFRS-R) и на 22 % более выраженное замедление уменьшения ЖЕЛ (ЖЕЛ сократилась на 26,0 и 33,4 % соответственно,  $p = 0,0332$ ). Средняя выживаемость в группе пациентов, получавшая маситиниб, была на 25 % выше, чем в группе плацебо (20 мес против 16 мес,  $p = 0,0159$ ). В настоящее время продолжается включение пациентов в III фазу исследования применения маситиниба при БАС.

Другой противовоспалительный препарат, который в настоящее время проходит апробацию для лечения пациентов с БАС в клинических исследованиях II фазы, – иммунокин (NP001-a), блокирующий активацию моноцитов и макрофагов. Действующим веществом этого препарата является хлорит натрия, который подавляет активацию провоспалительных макрофагов фенотипа M1, способствуя их трансформации в неактивные противовоспалительные макрофаги фенотипа M2.

Во II фазе исследования иммунокина с участием 136 больных было выявлено замедление прогрессирования заболевания по шкале ALSFRS-R у 25 % пациентов с исходно высоким уровнем маркеров воспаления в сыворотке крови (интерлейкина-6 и С-реактивного белка), однако эти различия были статистически незначимыми [30]. Отмечено, что повышение содержания С-реактивного белка в сыворотке крови больных БАС сочеталось с более быстрым прогрессированием болезни [31].

В настоящее время завершается исследование иммунокина с целью оценки влияния дозы препарата на темп прогрессирования заболевания. В исследование включены 138 больных БАС с повышенным уровнем маркеров воспаления в крови.

Ибудиласт (MN-166) – ингибитор фосфодиэстеразы с противовоспалительной активностью, который оказывает бронхолитическое, сосудорасширяющее и нейропротективное действие. Ибудиласт *in vitro* подавлял гибель нейронов, вызванную активацией микроглии, благодаря подавлению образования свободных радикалов, медиаторов воспаления (интерлейкина 1 $\beta$ , интерлейкина 6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) и увеличению продукции нейротрофических факторов (NGF, GDNF и нейротрофина-4) [32]. Препарат применяется у больных бронхиальной астмой и у перенесших инсульт. Безопасность, переносимость и клинический эффект ибудиласта исследуются в сочетании с рилузолем (I и II фазы).

### Антиоксидантная терапия

Оксидативный стресс рассматривается как одно из ключевых звеньев патогенеза повреждения двигательных нейронов при БАС. Нарушение антиоксидантной защиты, связанное с эксайтотоксичностью,

приводит к высвобождению свободных радикалов, таких как супероксидный радикал, оксид азота и др. [9].

Установлено, что высокий уровень мочевой кислоты в крови при болезни Альцгеймера [33], болезни Паркинсона [34, 35] и БАС [36, 37] является предиктором медленного прогрессирования заболевания. Среди эндогенных антиоксидантов, которые в организме метаболизируются с образованием мочевой кислоты, выделяется инозин. Безопасность применения инозина доказана в пилотном исследовании с участием 25 больных БАС, которые получали его в капсулах по 500 мг. Суточную дозу, не превышавшую 3 г, подбирали, контролируя концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови каждые 2 нед. В настоящее время продолжается II фаза плацебо-контролируемого исследования безопасности и переносимости инозина при приеме в течение 20 нед.

### Блокаторы кальцевых каналов

Оксидативный стресс поддерживает повышение внутриклеточного содержания кальция. Активация рецепторов глутамата обуславливает вход чрезмерного количества кальция в клетку, который, проникая в митохондрии, стимулирует образование активных форм кислорода [9, 16].

Пимозид – нейролептик, блокирующий кальцевые каналы. Это свойство потенциально может влиять на темп прогрессирования БАС. Препарат применяют у пациентов с шизофренией и синдромом Жиля де ла Туретта. Исследование I фазы на трансгенных мышцах с мутацией гена *SOD-1* показало значительное снижение скорости прогрессирования заболевания [38]. Продолжается набор 100 пациентов для участия во II фазе исследования безопасности и эффективности пимозиды, которая продлится 22 нед.

### Ингибиторы апоптоза

Вышеописанные патологические механизмы при БАС запускают необратимый процесс разрушения двигательных нейронов. Апоптоз – запрограммированная гибель определенных популяций клеток, изначально играющая охранительную роль. Вероятно, при БАС происходит срыв ауторегуляции механизмов апоптоза, результатом которого становится неуправляемая гибель двигательных нейронов [12].

Лекарственный препарат АМХ0035 представляет собой комбинацию фенобутирата натрия и тауродаксихолевои кислоты и оказывает цитопротекторное и антиапоптотическое действие, увеличивая нейропротективную активность, воздействуя на митохондрии и эндоплазматический ретикулум.

В 2015 г. завершилось пилотное плацебо-контролируемое исследование с участием 34 больных БАС, принимавших препарат АМХ0035 перорально в дозе 2 г/сут в комбинации с рилузолом в стандартной дозе.

Каждые 6 нед оценивали состояние пациентов по шкале ALSFRS-R. По окончании исследования через 54 нед у пациентов, принимавших АМХ0035, зарегистрировано более медленное прогрессирование заболевания, чем в группе плацебо ( $p = 0,007$ ) [39]. Исследование АМХ0035 II фазы с участием 132 пациентов завершится в 2019 г.

Белки теплового шока участвуют в поддержании внутриклеточного гомеостаза, способствуя обратной сборке денатурированных белков и разрушая белковые агрегаты [40].

Аримокломол — коиндуктор белков теплового шока Hsp70. В экспериментах на трансгенных мышцах с мутацией гена *SOD-1* препарат способствовал увеличению силы скелетной мускулатуры и снижению скорости прогрессирования заболевания [41]. Завершены II и III фазы клинического исследования, в которых участвовали 32 пациента с подтвержденной мутацией гена *SOD-1*. В ходе исследования, продолжавшегося 12 мес, не было выявлено значимого терапевтического эффекта, однако заболевание прогрессировало медленнее (на 0,5 балла в месяц по шкале ALSFRS-R) в группе пациентов, принимавших аримокломол [42]. Следующая фаза исследования планируется в 2018 г.

Среди средств для симптоматического лечения БАС следует отметить препарат нудекста (Avanir Pharmaceuticals, США). В 2011 г. он был одобрен FDA для лечения псевдобульбарных симптомов — приступов непроизвольного смеха и/или плача у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями. Нудекста представляет собой комбинацию декстрометорфана (неконкурентного антагониста NMDA и агониста  $1\sigma$ -рецепторов) и хинидина сульфата. Хинидин повышает концентрацию декстрометорфана в сыворотке крови за счет ингибирования действия цитохрома P450, который участвует в его биотрансформации. Несмотря на то что механизм действия декстрометорфана при БАС не изучен, в исследованиях показано статистически значимое уменьшение выраженности псевдобульбарных симптомов у пациентов с этим тяжелым заболеванием [43–45].

В последнем исследовании эффективности нудексты при БАС, результаты которого были опубликованы в 2017 г., выявлены ее новые положительные эффекты: улучшение функций речи, глотания и уменьшение интенсивности слюнотечения [46]. Основные результаты оценивались по шкале

CNS-BFS (Center for Neurologic Study Bulbar Function Scale), которая состоит из 3 частей (слюнотечение, речь, глотание). Общее количество баллов по шкале может варьировать от минимума (21 балл — отсутствие бульбарных нарушений) до максимума (112 баллов — тяжелые бульбарные нарушения). В исследовании участвовали 60 пациентов с длительностью заболевания не более 2 лет, оценкой по шкале CNS-BFS от 50 до 80 баллов, ЖЕЛ  $\geq 50$  %. Период наблюдения составил 70 дней. В группе пациентов, принимавших препарат, оценка по шкале CNS-BFS была статистически значимо выше, чем в группе плацебо. Данные результаты коррелировали с оценкой бульбарных функций по шкале ALSFRS-R, но не коррелировали с оценкой функции дыхания и двигательного дефицита по этой шкале.

К сожалению, применение рилузола, эдаравона, нудексты ограничено у российских пациентов, так как эти лекарственные препараты не зарегистрированы в нашей стране.

### Заключение

С 1995 г. до недавнего времени рилузол был единственным препаратом для лечения БАС с доказанной эффективностью. В последующие годы для лечения этого тяжелого заболевания было разработано большое количество препаратов, но, к сожалению, ни один из них не продемонстрировал значимой клинической эффективности.

В настоящее время активно исследуются терапевтические агенты, действующие на разные патогенетические механизмы при БАС. В современные клинические испытания включают пациентов с ранними стадиями заболевания (IIA, IIB, III) [47], у которых его длительность, как правило, не превышает 2 лет. Обилие фенотипических особенностей и различия скорости прогрессирования БАС создают трудности при формировании однородных групп для клинических исследований. Так, эффективность нового препарата для лечения БАС эдаравона была доказана только на ранней стадии заболевания у пациентов с медленным его прогрессированием.

Неполнота современных представлений о механизмах развития заболевания, генетическая и фенотипическая гетерогенность БАС, а также отсутствие специфических биомаркеров, позволяющих поставить диагноз на ранней стадии, продолжают препятствовать поиску эффективных методов фармакотерапии БАС.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Logroscino G., Traynor B.J., Hardiman O. et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(4):385–90. DOI: 10.1136/jnnp.2009.183525. PMID: 19710046.
2. Marin B., Boumédiène F., Logroscino G. et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-

- analysis. *Int J Epidemiol* 2017;46(1): 57–74. DOI: 10.1093/ije/dyw061. PMID: 27185810.
3. Chio A.G., Logroscino G., Traynor B.J. et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology* 2013;41(2):118–30. DOI: 10.1159/000351153. PMID: 23860588.
  4. Lacomblez L., Bensimon G., Leigh P.N. et al. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. Lancet* 1996;347(9013):1425–31. DOI: 10.5555/uri:pii:S0140673696916803. PMID: 8676624.
  5. Riviere M., Meininger V., Zeisser P., Munsat T. An analysis of extended survival in patients with ALS treated with riluzole. *Arch Neurol* 1998;55(4):526–8. DOI: 10.1001/archneur.55.4.526. PMID: 9561981.
  6. Brooks B.R., Belden D.S., Roelke K. et al. Survival in non-riluzole treated amyotrophic lateral sclerosis (ALS) – motor neuron disease (MND) patients with disease onset before and since 1996 is identical: a clinic-based epidemiological study. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2001;2(Suppl 2):60–1.
  7. Turner M.R., Bakker M., Sham P. et al. Prognostic modelling of therapeutic interventions in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002;3(1):15–21. DOI: 10.1080/146608202317576499. PMID: 12061944.
  8. Al-Chalabi A., Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol* 2013;9(11):617–28. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.203. PMID: 24126629.
  9. Васенина Е.Е., Левин О.С. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии. *Современная терапия в психиатрии и неврологии* 2013;3(4): 39–46. [Vasenina E.E., Levin O.S. Oxidative stress in the pathogenesis of neurodegenerative diseases: possibilities of therapy. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii* = *Modern Therapy in Psychiatry and Neurology* 2013;3(4):39–46. (In Russ.)].
  10. King A.E., Woodhouse A., Kirkcaldie M.T., Vickers J.C. Excitotoxicity in ALS: Overstimulation, or overreaction? *Exp Neurol* 2016;275:162–71. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.09.019. PMID: 26584004.
  11. Bräuer S., Zimyanin V., Hermann A. Prion-like properties of disease-relevant proteins in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neural Transm (Vienna)* 2018;125(4):591–613. DOI: 10.1007/s00702-018-1851-y. PMID: 29417336.
  12. Ramesh N., Pandey U.B. Autophagy dysregulation in ALS: When protein aggregates get out of hand. *Front Mol Neurosci* 2017;10:263. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00263. PMID: 28878620.
  13. Hooten K.G., Beers D.R., Zhao W., Appel S.H. Protective and toxic neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotherapeutics* 2015;12(2):364–75. DOI: 10.1007/s13311-014-0329-3. PMID: 25567201.
  14. Ugras S.E., Shorter J. RNA-binding proteins in amyotrophic lateral sclerosis and neurodegeneration. *Neurol Res Int* 2012;2012:432780. DOI: 10.1155/2012/432780. PMID: 22919483.
  15. De Vos K.J., Hafezparast M. Neurobiology of axonal transport defects in motor neuron diseases: Opportunities for translational research? *Neurobiol Dis* 2017;105:283–99. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.02.004. PMID: 28235672.
  16. Smith E.F., Shaw P.J., De Vos K.J. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 2017 Jun 30. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030439401730544X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.06.052. PMID: 28669745.
  17. Al-Chalabi A., Calvo A., Chio A. et al. Analysis of amyotrophic lateral sclerosis as a multistep process: a population-based modelling study. *Lancet Neurol* 2014;13(11):1108–13. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70219-4. PMID: 25300936.
  18. Chia R., Chiò A., Traynor B.J. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *Lancet Neurol* 2018;17(1):94–102. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30401-5. PMID: 29154141.
  19. Maurel C., Dangoumau A., Maroullat S. Causative genes in amyotrophic lateral sclerosis and protein degradation pathways: a link to neurodegeneration. *Mol Neurobiol* 2018;55(8):6480–99. DOI: 10.1007/s12035-017-0856-0. PMID: 29322304.
  20. Blokhuis A.M., Groen E.J., Koppers M. et al. Protein aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2013;125(6):777–94. DOI: 10.1007/s00401-013-1125-6. PMID: 23673820.
  21. Liu J., Wang F. Role of neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis: cellular mechanisms and therapeutic implications. *Front Immunol* 2017;8:1005. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01005. PMID: 28871262.
  22. Markiewicz I., Lukomska B. The role of astrocytes in the physiology and pathology of the central nervous system. *Acta Neurobiol Exp* 2006;66(4):343–58. PMID: 17265695
  23. Talbot K., Turner M.R., Mersden R. et al. *Motor neuron disease. A practical manual.* New York: Oxford University Press, 2009. 214 p. DOI: 10.1093/med/9780199547364.003.02.
  24. Мамчур В.И., Кравченко К.А., Опрышко В.И. Нейрофармакологический профиль действия глутаматергических препаратов (обзор литературы и собственных исследований). *Журнал Академии медицинских наук Украины* 2009;15(1):50–69. [Mamchur V.I., Kravchenko K.A., Opryshko V.I. Neuropharmacological profile of action glutamatergic drugs (review of literature and own researches). *Zhurnal Akademii meditsinskih nauk Ukrainj* = *Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine* 2009;15(1):50–69. (In Russ.)].
  25. Miyaji Y., Yoshimura S., Sakai N. et al. Effect of edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: subanalysis of RESCUE-Japan registry. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015;55(3):241–7. DOI: 2176/nmc.ra.20140219. PMID: 25739433.
  26. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1(5):293–9. DOI: 10.1080/146608200300079536. PMID: 11464847.
  27. Abe K., Aoki M., Tsuji S. et al. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017;16(7):505–12. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30115-1. PMID: 28522181.
  28. Mora J.S., Hermine O. Masitinib as an add-on therapy to riluzole is safe and effective in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Neurol Sci* 2017;381(10):183. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.526
  29. Miller R.G., Block G., Katz J. S. et al. Randomized phase 2 trial of NP001 – a novel immune regulator: safety and early efficacy in ALS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2(3):100. DOI: 10.1212/NXI.000000000000100. PMID: 25884010.
  30. Lunetta C., Lizio A., Maestri E. Serum C-reactive protein as a prognostic biomarker in amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* 2017;74(6):660–7. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.6179. PMID: 28384752.
  31. Mizuno T., Kurotani T., Komatsu Y. et al. Neuroprotective role of phosphodiesterase inhibitor ibudilast on neuronal cell death induced by activated microglia. *Neuropharmacology* 2004;46(3):404–11. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2003.09.009. PMID: 14975696.
  32. Brooks B.R., Bravver E., Sanjak M. et al. Adaptive design single center phosphodiesterase type 4 (PDE4) inhibitor – ibudilast (MN-166-ALS-1201) phase 1b/2a clinical trial double-blind (DB) with open label extension (OLE) [NCT02238626] for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients [1] not requiring non-invasive venti-

- lation (no NIV) up to 5 years (Early Cohort – EC) and [2] requiring non-invasive ventilation (NIV) up to 10 years (advanced NIV cohort – ANC) from disease onset – report of clinical trial DB, OLE and post-treatment cessation epochs – per-protocol (PP) treatment completion associated with improved survival and post treatment cessation loss of muscle strength (P3.127). *Neurology* 2017;88(16).
33. Ascherio A., LeWitt P.A., Xu K. et al. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009;66(12):1460–8. DOI: 10.1001/archneurol.2009.247. PMID: 19822770.
  34. Schwarzschild M.A., Ascherio A., Beal M.F. et al. Inosine to increase serum and cerebrospinal fluid urate in Parkinson disease: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2014;71(2):141–50. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5528. PMID: 24366103.
  35. Paganoni S., Zhang M., Quiroz Zárate A. et al. Uric acid levels predict survival in men with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2012;259(9):1923–8. DOI: 10.1007/s00415-012-6440-7. PMID: 22323210.
  36. Atassi N., Berry J., Shui A. et al. The PRO-ACT database: design, initial analyses, and predictive features. *Neurology* 2014;83(19):1719–25. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000951. PMID: 25298304.
  37. Elia A.E., Lalli S., Monsurrò M.R. et al. Tauroursodeoxycholic acid in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2016;23(1):45–52. PMID: 25664595. DOI: 10.1111/ene.12664.
  38. Patten S.A., Aggad D., Martinez. J. et al. Neuroleptics as therapeutic compounds stabilizing neuromuscular transmission in amyotrophic lateral sclerosis. *JCI Insight* 2017;2(22):e97152. DOI: 10.1172/jci.insight.97152. PMID: 29202456.
  39. Cudkovic M.E., Shefner J.M., Simpson E. et al. Arimocloamol at dosages up to 300 mg/day is well tolerated and safe in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle-Nerve* 2008;38(1):837–44. DOI: 10.1002/mus.21059. PMID: 18551622.
  40. Barral J.M., Broadley S.A., Schaffar G., Hartl F.U. Roles of molecular chaperones in protein misfolding diseases. *Semin Cell Dev Biol* 2004;15(1):17–29. DOI: 10.1016/j.semcdb.2003.12.010. PMID: 15036203.
  41. Kieran D., Kalmar B., Dick J.R. et al. Treatment with arimocloamol, a coinducer of heat shock proteins, delays disease progression in ALS mice. *Nat Med* 2004;10(4):402–5. DOI: 10.1038/nm1021. PMID: 15034571.
  42. Benatar M.M., Wu J., Andersen P.M. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimocloamol in rapidly progressive SOD1 ALS *Neurology* 2018;90(7):565–74. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004960. PMID: 29367439.
  43. Garnock-Jones K.P. Dextromethorphan/quinidine: in pseudobulbar affect. *CNS Drugs* 2011;25(5):435–45. DOI: 10.2165/11207260-000000000-00000. PMID: 21476614.
  44. Pioro E.P., Brooks B.R., Cummings J. et al. Safety, Tolerability, and Efficacy Results Trial of AVP-923 in PBA Investigators. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Ann Neurol* 2010;68(5):693–702. DOI: 10.1002/ana.22093. PMID: 20839238.
  45. Smith R., Pioro E., Myers K. et al. Enhanced bulbar function in amyotrophic lateral sclerosis: the nuedexta treatment trial. *Neurotherapeutics* 2017;14(3):762–72. DOI: 10.1007/s13311-016-0508-5. PMID: 28070747.
  46. Trias E., Ibarburu S., Barreto-Núñez R. et al. Evidence for mast cells contributing to neuromuscular pathology in an inherited model of ALS. *JCI Insight* 2017;2(20):e95934. DOI: 10.1172/jci.insight.95934. PMID: 29046475.
  47. Roche J.C., Rojas-García R., Scott K. M. et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2012;135(3):847–52. DOI: 10.1093/brain/awr351. PMID: 22271664.

#### Вклад авторов

T.M. Алексеева: научное руководство и разработка дизайна статьи, руководство анализом полученных данных, редактирование текста рукописи;

T.P. Стучевская: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, редактирование текста рукописи;

V.S. Демешонок: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

#### Authors' contributions

T.M. Alekseeva: scientific guide and developing the research design, guide of analysis of the obtained data, editing of article writing;

T.R. Stuchevskaya: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, editing of article writing;

V.S. Demeshonok: reviewing of publications of the article's theme; obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

T.M. Алексеева/T.M. Alekseeva: <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>

V.S. Демешонок/V.S. Demeshonok: <https://orcid.org/0000-0003-3379-9069>

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

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Статья поступила:** 22.06.2018. **Принята к публикации:** 16.11.2018.

**Article received:** 22.06.2018. **Accepted for publication:** 16.11.2018.