

СИНАПТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АУТИЗМА, БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА, БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© 2023 г. А.Е. Хайруллин*, **, #, М.А. Мухамедьяров*, С.Н. Гришин*,
А.Ю. Теплов*, К.К. Нагиев*, А.У. Зиганшин*

*Казанский государственный медицинский университет, ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Россия

**Казанский федеральный университет, ул. Кремлевская, 18, Казань, 420008, Россия

#E-mail: khajrulli@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.09.2022 г.

После доработки 25.09.2022 г.

Принята к публикации 26.09.2022 г.

В последнее время появились данные о том, что важную роль в патогенезе многих нейродегенеративных заболеваний и расстройств аутистического спектра играет нарушение функционирования синапсов как на пре-, так и на постсинаптическом уровне. Особый интерес могут представлять сведения о синаптических нарушениях на ранних, досимптомных стадиях болезни, когда потенциально еще возможно предотвратить массовую дегенерацию нейронов. Возможно, как раз коррекция синаптической трансдукции на данной стадии весьма эффективна в плане терапии ряда подобных заболеваний. Настоящий обзор посвящен роли синаптических структур в патогенезе болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза и расстройств аутистического спектра.

Ключевые слова: синапс, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, расстройства аутистического спектра.

DOI: 10.31857/S0006302923010192, EDN: OBJWAN

В мире постоянно увеличивается число людей, страдающих неврологическими заболеваниями [1]. Для многих из этих заболеваний, в частности, нейродегенеративных, так и не найдено эффективного лечения. Характерно, что при неврологических заболеваниях отмечены патологические изменения в связующем звене — синаптических образованиях.

Известно, что при болезни Альцгеймера синаптическая дисфункция может наблюдаться еще задолго до массовой гибели нейронов и других патологических признаков [2], что дает основание называть болезнь Альцгеймера «синаптической патологией» [3]. При болезни Альцгеймера еще задолго до образования амилоидных бляшек, элиминации синапсов и гибели нейронов уменьшается синтез важных белков эндоцитоза (AP-2, Arp-180, динамина, синаптотаксина) в префронтальной коре [4]. В модели бокового амиотрофического склероза на трансгенных мышах нарушения электрогенеза мотонейронов и дисфункция нервно-мышечных синапсов возникают задолго до клинических проявлений заболевания, уже в постнатальном периоде [5, 6].

При болезни Хантингтона специфические нарушения процессов экзо- и эндоцитоза проявляются на самых ранних стадиях заболевания и, вероятно, необходимы для его развития [7]. При синдроме Дауна важное значение в патогенезе, вероятно, играет сверхэкспрессия эндоцитозных белков 21-й хромосомы синаптозина и интерсектина [8]. В дополнение к этому многие тяжелые последствия такого тяжелого недуга, как эпилепсия, характеризующегося гиперактивностью нейронов, возникают как результат неконтролируемых циклов экзо- и эндоцитоза синаптических везикул. В настоящее время отсутствуют данные о детальных молекулярных механизмах, обуславливающих развитие синаптической дисфункции при нейродегенеративных заболеваниях.

Что касается расстройств аутистического спектра, биоинформатический анализ сигнальных путей и генных сетей привел к пониманию, что многие из вызывающих эти расстройства мутационные изменения сказываются на функционировании синапсов [9]. Как известно, синапс пластичен, и наиболее стойкие формы синаптической пластичности сопутствуют изменениям в биосинтезе белка. Локальная трансляция — это тонко регулируемый процесс, центральную роль

Сокращение: βАП — β-амилоидный пептид.

в регуляции инициации которого играет сигнальный путь mTOR. Мутационное повреждение хотя бы одного из звеньев этого сигнального пути приводит к нарушениям синаптической пластичности и поведения. С нарушениями регуляции локальной трансляции в дендритах связаны моногенные синдромы Каудена, Ретта, Нунана, Костелло, нейрофиброматоз I типа, туберозный склероз и синдром Мартина—Белл, у части носителей которых также диагностируются расстройства аутистического спектра [9, 10].

Данный обзор посвящен синаптическим механизмам развития патологий при некоторых расстройствах аутистического спектра, а также таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Альцгеймера и боковой амиотрофический склероз.

СИНАПТИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ ПРИ ПАТОГЕНЕЗЕ РАССТРОЙСТВ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Л. Каннер впервые описал поведенческий синдром, известный как аутизм, в 1943 г. [11]. Последующие исследования показали, что синдром передается по наследству и что предрасположенность к аутизму сопряжена с риском более широкого спектра проявлений, выходящих за рамки традиционных диагностических критериев. Это привело к расширению диагностических концепций, пересмотру диагностических критериев и появлению термина «расстройство аутистического спектра» [12]. В нынешнем тысячелетии отмечен рост числа таких заболеваний более, чем на 1%.

Моногенные синдромы сыграли огромную роль в изучении молекулярных механизмов расстройств аутистического спектра [9]. С помощью модельных животных, несущих мутации, приводящие к разным типам синдромного аутизма, было продемонстрировано, что нарушения в структуре, функциях или формировании синапсов являются основной причиной возникновения фенотипа расстройств аутистического спектра [13].

Нейролигины и нейрексыны являются молекулами клеточной адгезии, необходимыми для функционирования синапсов. Известно, что сбой взаимодействий нейролигинов с нейрексынами может играть роль в патогенезе расстройств аутистического спектра и когнитивных отклонений [13, 14]. Мутации в генах нейрексынов также приводят к фенотипу расстройств аутистического спектра [9, 15]. Три гена нейрексынов, *NRXN1*, *NRXN2* и *NRXN3*, кодируют по две изоформы белков каждый, которые считаются с независимых промоторов, а сложный альтернативный сплайсинг генерирует тысячи вариантов белков

[16]. Нейролигины являются эндогенными лигандами нейрексынов и кодируются четырьмя генами (*NLGN1*, *NLGN2*, *NLGN3* и *NLGN4*), мРНК которых также подвергается альтернативному сплайсингу. Как нейрексыны, так и нейролигины имеют по одному трансмембранному и короткому цитоплазматическому домену, последний содержит PDZ-мотив на карбоксильном конце [17, 18].

В норме нейролигины и нейрексыны формируют транс-синаптический комплекс, организующий постсинаптический и пресинаптический компартменты путем связывания с белками CASK, MAGUK и PSD95 [9, 13]. Эксперименты с модельными животными показали, что отсутствие трех нейролигинов, *Nlgn1*, *Nlgn2* и *Nlgn3*, приводит к перинатальной гибели эмбрионов из-за респираторной недостаточности [19]. Полное отсутствие α -нейрексынов также приводит к гибели эмбрионов из-за проблем с дыханием, но уже пренатально [20]. У мышей, несущих аллель *NLGN3* с мутацией R451C, впервые обнаруженной у одного из пациентов с расстройством аутистического спектра, было зафиксировано поведение, аналогичное аутизму без снижения обучаемости, но с нарушением социального взаимодействия [21]. Делеция ортолога *NLGN4* гена человека у мышей вызывала нарушение социального взаимодействия, что является аналогией расстройств аутистического спектра у человека [22].

Синдром Фелан — МакДермид — это генетическое расстройство, вызывающее широкий спектр симптомов различной степени тяжести: задержку развития или умственную отсталость, дефицит двигательных навыков, задержку речи или ее отсутствие, аутизм. Данный синдром является результатом терминальной или интерстициальной хромосомной делеции 22q13.3 [23, 24]. Ключевой ген, мутация в котором ответственна за формирование синдрома Фелан — МакДермид, — *SHANK3*, — кодирует структурный белок, отвечающий за фиксацию рецепторов глутамата и нейролигин-нейрексыновых комплексов на постсинаптической мембране [9, 25–27]. Белок Shank3 входит в семейство, состоящее из белков Shank1, Shank 2 и Shank 3, являющихся структурными компонентами постсинаптической мембраны, которые также называются обогащенными пролином синапс-связанными белками [9]. Shank-белки содержат несколько доменов белок-белкового взаимодействия, позволяющих им связываться со множеством белков в постсинаптическом пространстве, в том числе с рецепторами глутамата, нейролигин-нейрексыновыми комплексами и компонентами актинового цитоскелета [28]. В результате этих взаимодействий Shank-белки модулируют морфологию дендритных шипиков и синаптическую передачу.

Важная роль белка Shank3 для функционирования синапсов была подтверждена экспериментально [29]. Так, в культуре нейронов гиппокампа нокадаун гена *SHANK3* привел к увеличению длины и уменьшению количества дендритных шипиков. У модельных мышей с мутантным вариантом гена *SHANK3* была снижена AMPA-опосредованная синаптическая передача, нарушена длительная потенция в гиппокампе [30], изменены соотношение белков в постсинаптическом пространстве и морфология дендритов [31, 32]. Для изучения механизмов болезни были созданы линии плюрипотентных стволовых клеток от пациентов с синдромом Фелан—МакДермид, на которых было показано, что потеря функциональности Shank3 приводит в нейронах к снижению амплитуды и частоты постсинаптического возбуждения и уменьшает количество возбуждающих синапсов. Обработка инсулиноподобным фактором роста 1 восстанавливала нормальную функциональность синапсов. В настоящее время инсулиноподобный фактор роста 1 проходит вторую фазу клинических испытаний для лечения синдрома Фелан—МакДермид и других расстройств аутистического спектра [33].

Синдром Мартина—Белл (синдром ломкой X-хромосомы) диагностируется у 5–8% детей с расстройствами аутистического спектра и обычно характеризуется выраженным аутизмом при сниженном интеллекте [34]. Подавляющее большинство пациентов с синдромом Мартина—Белл — мужчины. Фенотипические проявления синдрома Мартина—Белл у них весьма значительны и включают макроорхидизм, увеличенный размер ушей, асимметричные черты лица, увеличенные руки, часто аномалии соединительной ткани, митрального клапана и аорты. У трети женщин, носителей этой мутации, при отсутствии каких-либо иных фенотипических проявлений снижен интеллект. Фенотип синдрома Мартина—Белл вызывается транскрипционным сайленсингом гена *FMR1*, в 5'-нетранслируемом районе которого содержится нестабильный при передаче в поколениях ЦГГ-повтор [9]. Нормальное количество повторов (отсутствие синдрома) — от 29 до 31. Премутация — от 55 до 200 повторов (когда синдром не развивается). Полная мутация — более 200 повторов (обычно от 230 до 4000), что приводит к метилированию всего промоторного района гена *FMR1*, замолчанию гена, и, следовательно, отсутствию его белкового продукта FMRP. FMRP является РНК-связывающим белком, и его функции включают транспорт большого количества мРНК в дендриты, прямую регуляцию локальной трансляции и стабильности мРНК в синапсе [35]. В экспериментах с модельными мышами, у которых нокаутирован ген, гомологичный *FMR1* (*Fmr1 KO*), показано повышение базального уровня белкового синтеза в гиппокампе.

Попытки скорректировать избыточный биосинтез белка в синапсах мышей *Fmr1 KO* были предприняты с использованием негативных регуляторов метаболитных рецепторов глутамата (mGluR1 и mGluR5). В настоящее время четыре различных препарата, являющихся негативными регуляторами mGluR5-рецепторов, находятся на различных стадиях клинических испытаний для коррекции аберрантного поведения при синдроме Мартина—Белл [36].

Другой перспективной возможностью коррекции синдрома Мартина—Белл фенотипа оказалась активация рецепторов ГАМК, которая смягчала проявление синдрома у мух дрозофил [37] и нокаутных мышей [38]. Баклофен, селективный агонист ГАМКВ-рецепторов, прошел успешные клинические испытания по коррекции синдрома Мартина—Белл [36].

Альтернативно для лечения была предположена коррекция структурных дефектов дендритов [39]. В экспериментах были использованы те же мыши *Fmr1 KO*, а в качестве белковой мишени была выбрана p21-активируемая киназа, которая модулирует динамику актинового цитоскелета. Однократное использование ингибитора РАК FRAX486 оказалось достаточно для полной коррекции фенотипа данного синдрома у взрослых особей таких мышей. Наблюдалась нормализация морфологии дендритных шипиков.

Синдром Ангельмана («синдром счастливой куклы») характеризуется такими признаками, как задержка психического развития, нарушения сна, припадки, хаотические движения (особенно рук), частый смех или улыбки [9]. При синдроме Ангельмана отсутствуют некоторые гены длинного плеча 15-й хромосомы (причем страдает материнская хромосома, тогда как в случае повреждения отцовской хромосомы возникает синдром Прадера—Вилли). В большинстве случаев при синдроме Ангельмана наблюдается делеция 15q11-q13, в районе расположения которой локализуется ген убиквитин-лигазы E3 (*Ube3a*). Именно его считают ответственным за появление данного синдрома [40, 41]. У модельных мышей, нокаутных по гену *Ube3a*, уменьшено количество синапсов, денормализована длительная потенция в гиппокампе и способность к обучению [42]. Очевидно, что проблемы при синдроме Ангельмана возникают в результате избытка белков-мишеней убиквитин-лигазы E3 в постсинаптическом пространстве, одним из которых является ассоциированный с цитоскелетом белок Arc. У мышей, мутантных по *Ube3a*, экспрессия Arc повышена. Функции белка Arc связаны с интернализацией AMPA-подтипа рецепторов глутамата в возбуждающих синапсах [43]. Трансляция Arc регулируется белком FMRP, ответственным за формирование синдрома Мартина—Белл. Предполагается,

что гиперэкспрессия *Arc* является точкой пересечения в патофизиологии синдрома Ангельмана и синдрома Мартина—Белл [44] и ингибирование *mGluR5* может скорректировать фенотип синдрома Ангельмана так же, как и синдром Мартина—Белл [45]. Для коррекции некоторых черт мутантного фенотипа синдрома Ангельмана был использован препарат L-диоксифенилаланин [9]. Он прошел клинические испытания, хотя молекулярные механизмы, обуславливающие его эффективность, еще не вполне понятны. Показано только, что мутация или делеция гена *Ube3a* у мышей нарушает функционирование дофаминергической системы [46].

Мишень рапамицина млекопитающих (*mTOR* — mammalian or mechanistic target of rapamycin) — серин/треонинкиназа — является ключевым регулятором инициации трансляции [47] и действует как центральный компонент двух мультибелковых комплексов, *mTORC1* и *mTORC2*, которые различаются композицией белков и субстратами [48]. Как известно, сигнальный путь *PI3K/AKT/mTOR* — внутриклеточный сигнальный путь, центральными компонентами которого являются ферменты фосфоинозитид-3-киназа (*PI3K*), киназы *AKT 1* и *mTOR*. Это один из универсальных сигнальных путей, характерных для большинства клеток человека. Он отвечает за уход от апоптоза, рост, пролиферацию клеток, метаболизм [49]. Он вовлечен в регуляцию иммунного ответа [50], клеточного и опухолевого роста [51], а также в формирование памяти и долговременной синаптической пластичности [9]. Большая часть доказательств связи функций *mTOR* с синаптической пластичностью получена с использованием рапамицина как ингибитора данной киназы. Исследования на генетически модифицированных животных подтвердили вовлеченность этого сигнального пути в регуляцию пластичности межнейронных связей [52]. У позвоночных долговременные изменения характера синаптической передачи описываются как, соответственно, долговременная потенция и депрессия. Наиболее стойкие формы синаптической пластичности сопровождаются изменениями в биосинтезе белка как в теле нейронов, так и локально в дендритах [48]. Мутационное повреждение любого компонента сигнального пути *mTOR* приводит к нарушениям локальной трансляции, и как следствие, синаптической пластичности и обусловленного ею поведения. С нарушениями регуляции локальной трансляции в дендритах связаны следующие моногенные расстройства аутистического спектра: нейрофиброматоз I типа, синдром Костелло, синдром Нунана, синдром Каудена, туберозный склероз, синдром Мартина—Белл и синдром Ретта [45].

Туберозный склероз (болезнь Бурневилля) — мультисистемное расстройство, характерной чер-

той которого являются доброкачественные опухоли, расположенные во многих органах и тканях, чаще всего в мозге, на коже, глазах, в почках и сердце [53]. Неврологические проявления туберозного склероза у пациентов очень варьируют — от симптомов эпилепсии до выраженной олигофрении. Около половины пациентов с туберозным склерозом соответствуют критериям расстройств аутистического спектра [54]. Были установлены два локуса, связанные с заболеванием, а позднее описаны расположенные в них гены *TSC1* и *TSC2*, кодирующие соответственно белки гамартин и туберин. Оба гена принадлежат к числу генов-супрессоров опухолей, в норме не позволяющих развиваться патологиям, ограничивающих избыточный рост тканей [53]. Гамартин и туберин формируют гетеродимерный комплекс, который ингибирует *mTOR*. В отсутствие ингибирования со стороны *TSC1/2*-комплекса *mTOR* чрезмерно стимулирует клеточный рост и пролиферацию. Мутации как гена *TSC1*, так и *TSC2* в гомозиготном состоянии летальны уже на эмбриональной стадии развития организма. В экспериментах на модельных животных было показано, что расстройства аутистического спектра и снижение интеллекта у больных туберозным склерозом, скорее всего, не связаны с эпилепсией и формированием доброкачественных опухолей [9]. Особенно интересный фенотип был обнаружен у мышей *Tsc2*^{+/-}, которые продемонстрировали нарушения синаптической пластичности и поведения при отсутствии судорог и избыточного разрастания нервной ткани [52]. У данных мышей была усилена поздняя фаза длительной потенциации, как известно, требующая интенсивного белкового синтеза, но именно повышение уровня биосинтеза белка является отражением повышенной активности *mTOR*. У всех модельных линий мышей, мутантных по *TSC1* или *TSC2*, поведенческие и молекулярные нарушения устранялись после применения *mTOR*-ингибиторов, таких, как рапамицин [55–57]. Характерно, что даже у взрослых мышей *Tsc2*^{+/-} после лечения рапамицином были отмечены как восстановление длительной потенциации, так и значительное улучшение поведения и обучаемости [52], что предполагает обратимость поведенческих нарушений при аутизме. В настоящее время производное рапамицина эверолимус одобрен *USFDA* для лечения не-неврологических проявлений туберозного склероза. Проводятся испытания этого препарата для лечения нейрокогнитивных нарушений у детей [36].

Что касается *mTOR*-ингибиторов, известна липидная фосфатаза *PTEN* (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) — ингибитор сигнального пути *mTOR* [9]. В настоящее время известна функция *PTEN* как супрессора опухолевого роста и показана роль инактивации

этого фермента в канцерогенезе. С мутациями в гене *PTEN* связывают синдром Каудена, иначе называемый синдромом множественных гамартом. Также такие мутации часто сопровождаются неврологическими проявлениями — макроцефалией, эпилепсией, снижением интеллекта и аутизмом. Считается, что доля мутации *PTEN* составляет до 5% среди расстройств аутистического спектра, но она может быть и выше, поскольку, как правило, анализируются образцы крови пациентов методом полноэкзомного секвенирования, а при таком варианте анализа не учитываются мутации в некодирующих участках. Характерно, что корреляция между *PTEN*-связанным аутизмом и канцерогенезом отсутствует [51]. Эксперименты на модельных животных подтвердили роль *PTEN* в формировании расстройств аутистического спектра. Делеция гена *PTEN* приводила в нейронах мышей к увеличению размеров тела нейронов, гипертрофии аксонов и дендритов, и, как следствие, размеров синапсов. Социальное взаимодействие таких животных также было нарушено [58]. В экспериментах с избирательно нокаутированным геном *PTEN* в нейронах слухового пути наблюдалось значительное усиление возбуждающего входного синаптического сигнала по сравнению с нейронами с нормальной экспрессией *PTEN* [59]. Дендриты *PTEN*-нокаутированных нейронов были длиннее нормы, плотность расположения шипиков на них была повышена. Как морфологические, так и функциональные нарушения данных нейронов блокировались рапамицином, из этого пришли к выводу, что все фенотипические проявления делеции *PTEN* в нейронах происходят в результате гиперактивации сигнального пути mTOR [59].

Синдром Ретта обычно диагностируется у девочек после полугода нормального развития с частотой 1:10000 — 1:15000 [9]. Первыми проявлениями становятся бесцельные стереотипные движения руками, потеря речи, мимики и отслеживания глазами. Практически все пациенты соответствуют критериям расстройств аутистического типа, с отягощениями в виде нарушения дыхания, судорог, тахикардии, брадикардии и сколиоза. Синдром Ретта связан с мутацией в гене *MECP2*, локализованном на X-хромосоме. Для мальчиков null-мутация *MECP2* летальна, ее носители обычно не доживают до двух лет. Несколько известных случаев болезни у мальчиков сопровождались синдромом Клайнфельтера с полисомией XXY [60]. В настоящее время описано достаточно много различных мутаций *MECP2*, в том числе и синдром Xq28, причиной которого является дупликация гена *MECP2*. Последствиями этих мутаций являются самые разнообразные нейropsychические заболевания: аутизм, эпилепсия, шизофрения, биполярное расстройство, болезнь Паркинсона, тремор и снижение интеллек-

та [45]. MeCP2 — это белок, который локализован в ядре клеток и связывается с метилированным цитозином. Взаимодействуя с промоторными областями некоторых генов, включая BDNF (brain-derived neurotrophic factor), MeCP2 активирует их транскрипцию. Было продемонстрировано также, что MeCP2 конкурирует с гистоном H1 за сайты связывания с ДНК, но молекулярные механизмы, приводящие к формированию фенотипов синдрома Ретта и Xq28, пока не выяснены [61]. Мыши, лишенные функционального MeCP2-белка, воспроизводили фенотип синдрома Ретта [62, 63]. Морфологически мозг таких мышей подходил на нормальный, но с микроцефалией, при этом количество дендритов у нейронов было меньше нормы и наблюдалось их распухание [64]. На молекулярном уровне у модельных MeCP2-мышей было обнаружено чрезмерное ингибирование mTOR-сигнального пути — гипофосфорилирование протеинкиназы B, mTOR-киназы, рибосомного белка S6, p70S6K-киназы и, как следствие, снижение биосинтеза белка [65]. Ген *BDNF* был среди первых изученных мишеней MeCP2. Белок BDNF связывается с тирозинкиназным рецептором B (TrkB) и активирует целый ряд внутриклеточных сигнальных путей, включая mTOR [66]. Считается, что снижение уровня белка и мРНК BDNF вносит основной вклад в патологию синдрома Ретта [67]. Использование рекомбинантного BDNF в его терапии осложнено низкой проницаемостью гематоэнцефалического барьера для этого белка, поэтому исследования сосредоточены на бустерах и миметиках BDNF [9]. В настоящее время на стадии клинических испытаний находятся два бустера BDNF — финголимод и копаксон, оба препарата ранее были одобрены для лечения рассеянного склероза. Финголимод является модулятором сфингозин-1-фосфатных рецепторов, который приводит к увеличению экспрессии BDNF и активации TrkB-зависимых сигнальных путей [68]. Копаксон известен как иммуномодулятор. Один из предполагаемых механизмов его действия — увеличение экспрессии и высвобождения BDNF из аутореактивных Т-клеток [69].

Центральная роль mTOR в интегрировании множества экстраклеточных и внутриклеточных сигналов объясняет сложную картину симптоматики аутизма у человека, которая часто включает аллергии и иммунные нарушения [9, 70, 71]. У модельных мышей была вызвана аллергическая реакция на молочную сыворотку, которая приводила к снижению социального взаимодействия и нарастанию повторяющегося поведения. Активация mTOR была выявлена в кишечнике и в мозге таких мышей и, как и в случае с аутизмом, рапамицин снимал как поведенческие, так и иммунологические проявления аллергии на молочный белок [71]. Таким образом, возможно, mTOR яв-

ляется тем сигнальным путем, который объединяет поведенческие и иммунологические проблемы расстройств аутистического спектра и, следовательно, может оказаться оптимальной мишенью для коррекции их проявлений.

У трехлетнего ребенка, принимавшего витамин D3 в терапевтических дозах, было отмечено ослабление проявлений расстройств аутистического спектра [9]. Такое могло произойти благодаря способности витамина D3 ингибировать mTOR посредством усиления экспрессии активируемого повреждениями ДНК транскрипта 4 (DDIT4 – DNA damage-inducible transcript 4), являющегося сильным супрессором mTOR [73, 74].

СИНАПТИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о том, что основой когнитивных нарушений и потери памяти при болезни Альцгеймера может быть нарушение межнейрональной синаптической передачи и синаптической пластичности. В соответствующих областях мозга наблюдается выраженное снижение количества синапсов и пресинаптического белка синаптофизина, которое хорошо коррелирует с когнитивными нарушениями [75]. Нарушение памяти и синаптическая дисфункция появляются еще до отложения амилоидных бляшек и гибели нейронов. Это может свидетельствовать о том, что дефицит синаптических функций, а не потеря нейронов лежит в основе начального развития болезни [76]. В подтверждение синаптической теории развития болезни Альцгеймера можно привести следующие доказательства. 1) Селективная потеря памяти (при сохраненных сенсорных и моторных функциях в начале болезни) – свидетельство нарушения функций синапсов – морфологического субстрата памяти. 2) Количество синапсов в гиппокампе пациентов снижено на 18% уже при легком когнитивном нарушении, а при болезни Альцгеймера средней тяжести – может снижаться до 55% [77]. 3) Потеря синапсов начинается раньше, чем потеря нейронов [78]. 4) При болезни Альцгеймера значительно снижается количество многих пре- и постсинаптических белков, а также многих нейротрансмиттеров [79]. 5) Степень когнитивных нарушений лучше всего коррелирует именно со снижением количества синапсов [78, 80]. 6) β -Амилоидный пептид – ключевой фактор патогенеза болезни Альцгеймера – оказывает широкий спектр токсических эффектов на синаптическую передачу *in vivo* и *in vitro*, а также нарушения памяти у животных [81].

Очень интересным и удивительным представляется тот факт, что гениальный нейрогистолог, нобелевский лауреат С. Рамон-и-Кахаль еще в 1892 г. в своей книге «Структура аммониева рога»

по сути предсказал синаптическую природу развития деменции: «Можно представить, что амнезия, нехватка мыслительных ассоциаций, деменция могут возникнуть, когда синапсы между нейронами слабеют в результате патологического процесса в коре, при этом отростки нейронов атрофируются и больше не образуют контакты, а кортикальные мнемонические и ассоциативные области подвергаются частичной дезорганизации. Наша гипотеза также подразумевает лучшее сохранение более старых воспоминаний – воспоминаний о молодости в старости – поскольку эти ассоциативные пути возникли очень давно, повторились много раз и, очевидно, получили большую силу. Кроме того, они были сформированы в период жизни, когда нейрональная пластичность максимальна».

В наших собственных исследованиях мы использовали β -амилоидный пептид (β АП – олигопептид, состоящий из 38–42 аминокислотных остатков, который образуется во внеклеточном пространстве при расщеплении трансмембранного белка-предшественника амилоида). Как известно, избыточная продукция и накопление β АП лежат в основе патогенеза болезни Альцгеймера и ряда других нейродегенеративных заболеваний [81]. В электрофизиологических экспериментах мы оценивали влияние β АП на мембранный потенциал покоя волокон скелетных мышц лягушки [82]. β АП в диапазоне концентраций от 10^{-6} до 10^{-8} М вызывал медленную, значительную, обратимую деполяризацию мембран мышечных волокон. Воздействие развивалось быстрее при более высоких концентрациях β АП (10^{-6} – 10^{-7} М). Эффект β АП полностью отсутствовал в растворах, не содержащих Na^+ . β АП-опосредованная деполяризация также предотвращалась в присутствии тетродотоксина.

В дальнейших экспериментах мы сравнительно исследовали действие β АП на постсинаптические ответы и сократимость скелетных мышц холоднокровных (озерных лягушек) и теплокровных (мышей) [83]. β АП в концентрации 10^{-6} до 10^{-8} М индуцировал деполяризацию мышечных волокон у тех и других, но нарушал сократимость только у лягушек, но не у мышей, за счет снижения амплитуды потенциалов концевой пластинки и повышения порогового потенциала. Незменная сократительная способность мышей в присутствии β АП обусловлена более высоким фактором безопасности нервно-мышечной передачи у млекопитающих по сравнению с амфибиями.

Тем не менее, была выявлена общность в механизмах нарушений электрогенеза скелетных мышечных волокон при моделировании болезни Альцгеймера, характеризующихся снижением ве-

личины мембранного потенциала покоя и активности Na^+/K^+ -насоса плазмолеммы. Вероятно, нарушение процессов секреции нейромедиатора и рециклирования синаптических везикул при нейродегенеративных заболеваниях может быть связано с нарушением функций пресинаптических белков, таких как синапсин 1, синаптофизин и др. [79, 84–86].

Нами также было изучено влияние ингибиторов ацетилхолинэстеразы на моделях болезни Альцгеймера у мышей [87]. У трансгенных мышей, экспрессирующих химерный белок-предшественник амилоида, ингибиторы ацетилхолинэстеразы — новое производное 6-метилурацила C-35 и используемый в клинике донепезил — частично реверсировали сокращение числа синапсов, уменьшали число амилоидных бляшек, восстанавливали способность к обучению. Эти результаты доказывают, что ингибиторы ацетилхолинэстеразы обладают действием, модифицирующим болезнь Альцгеймера.

Все приведенные результаты всесторонних исследований подтверждают создавшееся мнение о болезни Альцгеймера как о «синаптической патологии» и определяют направление поиска возможных средств излечения.

СИНАПТИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ БОКОВОМ АМИОТРОФИЧЕСКОМ СКЛЕРОЗЕ

Боковой амиотрофический склероз — прогрессирующее, фатальное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся поражением мотонейронов головного и спинного мозга. Клинически заболевание проявляется в виде мышечной слабости, параличей и атрофии скелетных мышц. По мере прогрессирования болезнь захватывает практически все скелетные мышцы, включая диафрагму. В большинстве случаев смерть пациентов наступает от паралича дыхательных мышц через 3–5 лет после постановки диагноза [88]. Распространенность бокового амиотрофического склероза составляет три-пять случаев на сто тысяч человек [89, 90]. В настоящее время отсутствуют эффективные методы лечения бокового амиотрофического склероза, что является одной из важнейших проблем современной медицины.

В последние годы появились сведения о том, что дегенерация спинальных мотонейронов при боковом амиотрофическом склерозе может быть вызвана деструкцией нервно-мышечного синапса [88]. Показано, что предотвращение апоптоза тел мотонейронов слабо влияет на развитие заболевания у *SOD1*-трансгенных мышей [89–91], а селективная экспрессия мутантной *SOD1* в мотонейронах не вызывает выраженной клинической картины [92, 93]. Кроме того, установлено, что

селективная экспрессия мутантной *SOD1* в скелетной мышце вызывает некоторые признаки бокового амиотрофического склероза у мышей [94]. Есть сведения о разрушении нервно-мышечных синапсов у трансгенных *SOD1*-мышей [92–94].

Уже на досимптомной стадии наблюдается снижение количества синапсов, дающих положительную окраску одновременно на пресинаптический белок SV-2 и на холинорецепторы, при этом количество кластеров холинорецепторов не снижается даже на терминальной стадии бокового амиотрофического склероза у мышей [95]. Эти данные свидетельствуют об отсоединении нервных терминалей от концевых пластинок скелетных мышц. Вместе с тем, в настоящее время отсутствуют сведения о функциональном состоянии нервно-мышечного синапса при боковом амиотрофическом склерозе, хотя такие сведения могли бы значительно продвинуть нас в понимании патофизиологии заболевания.

Недавние исследования показали ограниченное или неожиданное участие шванновских клеток в боковом амиотрофическом склерозе. Установлено, что шванновские клетки резистентны к агрегации mSOD1 (известно, что чаще всего развитие заболевания связано с мутацией в гене *SOD1* (24.0% при семейной форме бокового амиотрофического склероза и 4.6% при его спорадической форме)) [96]. Удивительно, что селективное снижение синтеза mSOD1 в шванновских клетках *SOD1G37R*-мышей ускоряет развитие болезни, что сопровождается снижением уровня инсулиноподобного фактора роста в нервах [97]. Терминальные шванновские клетки показывают выраженную активацию и морфологические изменения в нервно-мышечных синапсах mSOD1-животных, вызванные процессами денервации-реиннервации и связанные с повышением экспрессии CD44 (интегральный клеточный гликопротеин, играющий важную роль в межклеточных взаимодействиях) [98]. В действительно перисинаптические шванновские клетки играют необходимую роль в направлении аксонов при реиннервации денервированных концевых пластинок. Коллатеральный и терминальный спраутинг оставшихся двигательных аксонов является важным компенсаторным механизмом при потере функциональных двигательных единиц при нервно-мышечных заболеваниях и после травмы. Коллатеральный спраутинг был описан при развитии бокового амиотрофического склероза [99], при данной патологии он снижен по сравнению с нормальным и не дает продолжительной функциональной компенсации [100, 101].

Учитывая значительное разнообразие генов и факторов окружающей среды, связанных с возникновением и развитием бокового амиотрофи-

ческого склероза, в настоящее время сформировались представления о нем как о заболевании с широким спектром этиологических причин, действие которых запускает клеточно-молекулярных механизмы, приводящие к развитию сходных клинических симптомов, связанных с дегенерацией мотонейронов [102]. Несмотря на большое количество исследований в данной области, до сих пор не удалось разработать единую гипотезу, объединяющую различные патогенетические механизмы, что затрудняет разработку эффективной нейропротекторной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важное значение в патогенезе многих неврологических патологий имеют периферические нарушения нервно-мышечной и сердечно-сосудистых систем, которые зачастую и становятся непосредственными причинами инвалидизации и смерти. К ним можно отнести атрофию и паралич скелетных мышц, инфаркт миокарда и т.д. Необходимо понимать, что патология нервно-мышечной и сердечно-сосудистой систем при нейродегенеративных заболеваниях и расстройствах аутистического спектра не является просто «отражением» дегенеративных изменений в нервной системе, а представляет собой отдельный, практически неизученный аспект патогенеза данных заболеваний, значение которого в практической медицине недооценивается. Периферические дисфункции при нейродегенеративных заболеваниях и расстройствах аутистического спектра могут быть первичными, либо усиливающими дегенеративный процесс в центральной нервной системе, что повышает их значимость в клиническом течении заболевания.

В последнее время для расстройств, связанных с нарушениями синаптической передачи, стали использовать термин «синапсопатия» (synapsopathy) [9]. Успешный поиск лекарств для лечения различных синапсопатий — прекрасная иллюстрация использования методов молекулярной биологии в медицине. В данном обзоре мы попытались обобщить доступные на сегодняшний день экспериментальные факты, связывающие нейродегенеративные заболевания и расстройства аутистического спектра с некоторыми синапсопатиями, и возможности фармакологической коррекции этих патологий.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Казанского государственного медицинского университета Минздрава России по договорам № 1/22-3 и № 2/22-5 о предоставлении гранта в рамках Программы развития Университета, а также в рамках программы «Стратегическое ака-

демическое лидерство Казанского федерального университета» (ПРИОРИТЕТ-2030).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. C. Dalakas, H. Alexopoulos, and P. J. Spaeth, *Nat. Rev. Neurol.*, **16**, 601 (2020).
2. D. J. Selkoe, *Science*, **298**, 789 (2002).
3. H. W. Querfurth and F. M. LaFerla, *N. Engl. J. Med.*, **362**, 329 (2010).
4. E. Masliah, M. Mallory, M. Alford, et al., *Neurology*, **56**, 127 (2001).
5. M. Dadon-Nachum, E. Melamed, and D. Offen, *J. Mol. Neurosci.*, **43**, 470 (2011).
6. J. Durand, J. Amendola, C. Bories, et al., *J. Physiol.*, **99**, 211 (2006).
7. J. Y. Li, M. Plomann, and P. Brundin, *Trends Mol. Med.*, **9**, 414 (2003).
8. C. C. Garner and D. Z. Wetmore, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **970**, 451 (2012).
9. Е. А. Трифонова, Т. М. Хлебодарова и Н. Е. Грунтенко, *Вавиловский журнал генетики и селекции*, **20**, 959 (2016).
10. T. Takumia, K. Tamadaa, F. Hatanakaa, et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **110**, 60 (2020).
11. L. Kanner, *Nerv. Child*, **2**, 217 (1943).
12. C. Lord, M. Elsabbagh, G. Baird, and V. Vanderweele, *Lancet*, **392**, 508 (2018).
13. T. C. Südhof, *Nature*, **455**, 903 (2008).
14. S. Jamain, H. Quach, C. Betancur, et al., *Nat. Genet.*, **34**, 27 (2003).
15. C. Zweier, E. K. de Jong, M. Zweier, et al., *Am. J. Hum. Genet.*, **85**, 655 (2009).
16. M. Missler, and T. C. Südhof, *Trends Genet.*, **14**, 20 (1998).
17. Y. Hata, S. Butz, and T. C. Südhof, *J. Neurosci.*, **16**, 2488 (1996).
18. M. Irie, Y. Hata, M. Takeuchi, et al., *Science*, **277**, 1511 (1997).
19. K. Tabuchi, T. Biederer, S. Butz, and T. C. Südhof, *J. Neurosci.*, **22** (11), 42 (2002).
20. M. Missler, W. Zhang, A. Rohlmann, et al., *Nature*, **423**, 939 (2003).
21. K. Tabuchi, J. Blundell, M. R. Etherton, et al., *Science*, **318**, 71 (2007).

22. S. Jamain, K. Radyushkin, K. Hammerschmidt, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 1710 (2008).
23. M. C. Phelan, R. C. Rogers, R. A. Saul, et al., *Am. J. Med. Genet.*, **101**, 91 (2001).
24. Н. В. Соловьева и Н. С. Кицул, Аутизм и нарушения развития, **14**, 13 (2016).
25. M. Sheng and E. Kim, *J. Cell Sci.*, **113**, 1851 (2000).
26. C. M. Durand, C. Betancur, T. M. Boeckers, et al., *Nat. Genet.*, **39**, 25 (2007).
27. N. Okamoto, T. Kubota, Y. Nakamura, et al., *Am. J. Med. Genet. Part A*, **143**, 2804 (2007).
28. T. M. Böckers, M. G. Mameza, M. R. Kreutz, et al., *J. Biol. Chem.*, **276**, 40104 (2001).
29. G. Roussignol, F. Ango, S. Romorini, et al., *Neuroscience* **25** (14), 3560 (2005).
30. O. Bozdogi, T. Sakurai, D. Papapetrou, et al., *Mol. Autism*, **1** (1), 15 (2010).
31. J. Peça, C. Feliciano, J. T. Ting, et al., *Nature*, **472** (7344), 437 (2011).
32. M. Kouser, H. E. Speed, C. M. Dewey, et al., *Neuroscience* **33** (47), 18448 (2013).
33. A. Shcheglovitov, O. Shcheglovitova, M. Yazawa, et al., *Nature*, **503** (7475), 267 (2013).
34. J. P. Martin and J. Bell, *J. Neur. Neurosurg. Psych.*, **6**, 154 (1943).
35. C. Bagni, and B. A. Oostra, *Am. J. Med. Genet. Part A*, **161** (11), 2809 (2013).
36. D. Ebrahimi-Fakhari, and M. Sahin, *Curr. Opin. Neurol.* **1** (617), 1 (2015).
37. S. Chang, S. M. Bray, Z. Li, et al., *Nat. Chem. Biol.*, **4** (4), 256 (2008).
38. L. K. K. Pacey, S. P. Heximer, and D. R. Hampson, *Mol. Pharmacol.*, **76** (1), 18 (2009).
39. B. M. Dolan, S. G. Duron, D. A. Campbell, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110** (14), 5671 (2013).
40. T. Kishino, M. Lalande, and J. Wagstaff, *Nat. Genet.*, **15** (1), 70 (1997).
41. T. Matsuura, J. S. Sutcliffe, P. Fang, et al., *Nat. Genet.*, **15**, 74 (1997).
42. Y. H. Jiang, D. Armstrong, and U. Albrecht, *Neuron*, **21** (4), 79 (1998).
43. P. L. Greer, R. Hanayama, B. L. Bloodgood, et al., *Cell*, **140** (5), 704 (2010).
44. R. J. Kelleher and M. F. Bear, *Cell*, **135** (3), 401 (2008).
45. H. Y. Zoghbi and M. F. Bear, *Cold Spring Harb. Symp. Perspect. Biol.*, **4** (3), 98 (2012).
46. T. T. Riday, E. C. Dankoski, M. C. Krouse, et al., *J. Clin. Invest.*, **122** (12), 4544 (2012).
47. A. Sato, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **15** (5), 533 (2016).
48. J. O. Lipton and M. Sahin, *Neuron*, **84** (2), 275 (2014).
49. T. S. Lisse and M. Hewison, *Cell Cycle*, **10** (12), 1888 (2011).
50. Y. Liu, D. Zhang, and X. Liu, *Int. Rev. Immunol.*, **34** (1), 50 (2015).
51. J. Zhou and L. F. Parada, *Curr. Opin. Neurobiol.*, **22** (5), 873 (2012).
52. D. Ehninger, S. Han, C. Shilyansky, et al., *J. Nat. Med.*, **14** (8), 843 (2009).
53. P. Curatolo, R. Bombardieri, and S. Jozwiak, *Lancet*, **372** (9639), 657 (2008).
54. D. J. Allingham-Hawkins, R. Babul-Hirji, D. Chitayat, et al., *Am. J. Med. Genet.*, **83** (4), 322 (1999).
55. L. Meikle, K. Pollizzi, A. Egnor, et al., *J. Neurosci.*, **28** (21), 5422 (2008).
56. D. Ehninger and A. J. Silva *Trends Mol. Med.*, **17** (2), 78 (2011).
57. P. Tsai and M. Sahin, *Curr. Opin. Neurol.*, **24** (2), 106 (2011).
58. C. H. Kwon, B. W. Luikart, C. M. Powell, et al., *Neuron*, **50** (3), 377 (2006).
59. Q. Xiong, H. V. Oviedo, L. C. Trotman, and A. M. Zador, *J. Neurosci.*, **32** (5), 1643 (2012).
60. J. Guy, J. Gan, J. Selfridge, et al., *Science*, **315** (5815), 1143 (2007).
61. R. P. Ghosh, R. A. Horowitz-Scherer, T. Nikitina, et al., *Mol. Cell. Biol.*, **30** (19), 4656 (2010).
62. R. Z. Chen, S. Akbarian, M. Tudor, and R. Jaenisch, *Nat. Genet.*, **27** (3), 327 (2001).
63. J. Guy, B. Hendrich, M. Holmes, et al., *Nat. Genet.*, **27** (3), 322 (2001).
64. P. V. Belichenko, E. E. Wright, N. P. Belichenko, et al., *J. Comp. Neurol.*, **514** (3), 240 (2009).
65. S. Ricciardi, E. M. Boggio, S. Grosso, et al., *Hum. Mol. Genet.*, **20** (6), 1182 (2011).
66. R. A. Segal and M. E. Greenberg, *Annu. Rev. Neurosci.*, **19**, 463 (1996).
67. D. M. Katz, Eds. G. R. Lewin, and B. D. Carter, Berlin: Springer-Verlag, **220**, 481 (2014).
68. R. Deogracias, M. Yazdani, M. P. J. Dekkers, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109** (35), 14230 (2012).
69. T. Ziemssen, T. Kumpfel, W. E. F. Klinkert, et al., *Brain*, **125** (11), 2381 (2002).
70. A. Angelidou, K. D. Alysandratos, S. Asadi, et al., *J. Autism Dev. Disord.*, **41** (11), 1579 (2011).
71. J. Wu, C. M. G. De Theije, S. L. Da Silva, et al., *Neuropharmacology*, **97**, 220 (2015).
72. F. Jia, B. Wang, L. Shan, et al., *Pediatrics*, **135** (1), 196 (2015).
73. T. S. Lisse, T. Liu, M. Irmeler, et al., *FASEB J.*, **25** (3), 937 (2011).
74. T. S. Lisse, and M. Hewison, *Cell Cycle*, **10** (12), 1888 (2011).
75. H. W. Querfurth and F. M. LaFerla, *N. Engl. J. Med.*, **362** (4), 329 (2010).
76. D. J. Selkoe, *Science*, **298** (5594), 789 (2002).
77. S. W. Scheff, D. A. Price, F. A. Schmitt, et al., *Neurology*, **68** (18), 1501 (2007).
78. R. D. Terry, E. Masliah, D. P. Salmon, et al., *Ann. Neurol.*, **30** (4), 572 (1991).

79. H. W. Querfurth and F. M. LaFerla, N. Engl. J. Med., **362** (4), 329 (2010).
80. S. T. DeKosky and S. W. Scheff, Ann. Neurol., **27** (5), 457 (1990).
81. M. Wynn, J. Gen. Intern. Med., **37** (10), 2576 (2022).
82. M. A. Mukhamedyarov, S. N. Grishin, E. R. Yusupova, et al., Cell Physiol. Biochem., **23** (1–3), 109 (2009).
83. M. A. Mukhamedyarov, A. Y. Teplov, S. N. Grishin, et al., Muscle & Nerve, **43** (6), 872 (2011).
84. М. А. Мухамедьяров и А. Л. Зефилов, Успехи физиол. наук, **44** (1), 55 (2013).
85. Y. Wang, Z. Yu, H. Ren, et al., J. Chem. Neuroanat., **63**, 1 (2015).
86. I. Zueva, J. Dias, S. Lushchekina, et al., Neuropharmacology, **1** (155), 131 (2019).
87. M. A. Mukhamedyarov, P. N. Grigor'ev, E. A. Ushanova, et al., Bull. Exp. Biol. Med., **165** (5), 669 (2018).
88. L. Dupuis and J. P. Loeffler, Curr. Opin. Pharmacol., **9** (3), 341 (2009).
89. M. Dewil, V. F. dela Cruz, L. Van Den Bosch, et al., Neurobiology of Disease, **26** (2), 332 (2007).
90. T. W. Gould, R. R. Buss, S. Vinsant, et al., J. Neurosci., **26** (34), 8774 (2006).
91. C. Rouaux, I. Panteleeva, F. Rene, et al., J. Neurosci., **27** (21), 5535 (2007).
92. M. M. Lino, C. Schneider, and P. Caroni, J. Neurosci., **22** (12), 4825 (2002).
93. A. Pramatarova, J. Laganieri, J. Roussel, et al., J. Neurosci., **21** (10), 3369 (2001).
94. G. Dobrowolny, M. Aucello, E. Rizzuto, et al., Cell Metab., **8** (5), 425 (2008).
95. H. Narai, Y. Manabe, M. Nagai, et al., Neurol. Int., **1** (1), 16 (2009).
96. B. J. Turner, S. Ackerley, K. E. Davies, et al., Hum. Mol. Genet., **19** (5), 815 (2010).
97. C. S. Lobsiger, S. Boillee, M. McAlonis-Downes, et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **106** (11), 4465 (2009).
98. A. Gorlewicz, J. Wlodarczyk, E. Wilczek, et al., Neurobiol. Dis., **34** (2), 245 (2009).
99. D. Frey, C. Schneider, L. Xu, et al., J. Neurosci., **20** (7), 2534 (2000).
100. R. Mancuso, E. Santos-Nogueira, R. Osta, et al., Clin. Neurophysiol., **122** (8), 1660 (2011).
101. J. M. Shefner, M. Cudkowicz, and R. H. Brown, Muscle & Nerve, **34** (5), 603 (2006).
102. М. А. Мухамедьяров, А. М. Петров, П. Н. Григорьев и др., Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова, **68** (5), 551 (2018).

Synaptic Aspects of the Pathogenesis of Autism, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Alzheimer's Disease

A.E. Khairullin*, **, M.A. Mukhamedyarov*, S.N. Grishin*, A.Yu. Teplov*, K.K. Nagiev*, and A.U. Ziganshin*

**Kazan State Medical University, ul. Butlerova 49, Kazan, 420012 Russia*

***Kazan Federal University, Kremlevskaya ul. 18, Kazan, 420008 Russia*

Recently, there has been evidence that alterations in functionality of synapses both at the pre- and postsynaptic level play an important role in the pathogenesis of many neurodegenerative diseases and autism spectrum disorders. Of particular interest may be the data on synaptic defects appearing in the early, asymptomatic stages of the disease, when it might still be possible to prevent mass degeneration of neurons. Probably, modulation of synaptic signal transduction at this stage is very effective through therapy of a number of similar diseases. This review aims to explore the role of synaptic structures in the pathogenesis of Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis and autism spectrum disorders.

Keywords: synapse, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, autism spectrum disorders