

УДК 615.015



КОНВЕНЦИОНАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ МИОПАТИЙ

М.В. Покровский¹, М.В. Корокин¹, А.М. Краюшкина¹, Н.С. Жунусов¹, К.Н. Лапин²,
М.О. Солдатова³, Е.А. Кузьмин⁴, О.С. Гудырев¹, И.С. Кочкарова¹, А.В. Дейкин¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

² Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии 107031, Россия, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 305041, Россия, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 11999, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: mkorokin@mail.ru

Получена 05.09.2022

После рецензирования 10.10.2022

Принята к печати 25.10.2022

Цель. Проанализировать доступные терапевтические опции для конвенциональной терапии наследственных миопатий.

Материалы и методы. При поиске материала для написания обзорной статьи использовали такие реферативные базы данных, как PubMed и Google Scholar. Поиск осуществлялся по публикациям за период с 1980 г. по сентябрь 2022 г. Параметрами для отбора литературы были выбраны следующие слова и их сочетания: “myopathy”, “Duchenne”, “myodystrophy”, “metabolic”, “mitochondrial”, “congenital”, “symptoms”, “replacement”, “recombinant”, “corticosteroids”, “vitamins”, “tiraseptiv”, “therapy”, “treatment”, “evidence”, “clinical trials”, “patients”, “dichloracetate”.

Результаты. Врожденные миопатии представляют собой гетерогенную группу патологий, которые вызваны атрофией и дегенерацией мышечных волокон вследствие мутаций в генах. На основании ряда клинических и патогенетических особенностей наследственные миопатии разделяют на: 1) врожденные миопатии; 2) мышечные дистрофии; 3) митохондриальные и 4) метаболические миопатии. При этом, подходы к лечению значительно варьируют в зависимости от типа миопатии и могут быть основаны на 1) замещении мутантного белка; 2) увеличении его экспрессии 3) стимуляции экспрессии внутренних компенсаторных путей; 4) восстановлении баланса соединений, связанных с функцией мутантного белка (для ферментов); 5) воздействии на функцию митохондрий (при метаболических и митохондриальных миопатиях); 6) снижении воспаления и фиброза (при мышечных дистрофиях); а также на 7) увеличении мышечной массы и силы. В текущем обзоре представлены современные данные о каждом из перечисленных подходов, а также конкретные фармакологические агенты с описанием их механизмов действия.

Заключение. В настоящее время для лечения разных типов миопатий используются или проходят клинические исследования следующие фармакологические группы: инотропные, противовоспалительные и антифибротические препараты, антимиостатиновая терапия и препараты, способствующие трансляции через стоп-кодоны (применима при нонсенс-мутациях). Кроме того, для лечения миопатий могут быть применены метаболические препараты, кофакторы метаболических ферментов, стимуляторы митохондриального биогенеза и антиоксиданты. Наконец, клинически одобрены рекомбинантные препараты алглукозидаза и авалглукозидаза для заместительной терапии метаболических миопатий (болезнь Помпе).

Ключевые слова: наследственные миопатии; миодистрофия Дюшенна; метаболическая терапия; фармакологическая коррекция

Список сокращений: ЭТЦ – электронно-транспортная цепь; мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота; тРНК – транспортная рибонуклеиновая кислота; миРНК – малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота; НАД – никотинамидадениндинуклеотид; ФАД – флавинадениндинуклеотид; НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат; АТФ – аденозинтрифосфат; АДФ – аденозиндифосфат; CTGF – фактор роста соединительной ткани; TGFβ – трансформирующий фактор роста-бета; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; XLMTM – X-сцепленная миотубулярная миопатия; ЦТК – цикл трикарбоновых кислот; ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа; CTGF/CCN2 – фактор роста соединительной ткани.

Для цитирования: М.В. Покровский, М.В. Корокин, А.М. Краюшкина, Н.С. Жунусов, К.Н. Лапин, М.О. Солдатова, Е.А. Кузьмин, О.С. Гудырев, И.С. Кочкарова, А.В. Дейкин. Конвенциональные подходы к терапии наследственных миопатий. *Фармация и фармакология*. 2022;10(5):416-431. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-416-431

© М.В. Покровский, М.В. Корокин, А.М. Краюшкина, Н.С. Жунусов, К.Н. Лапин, М.О. Солдатова, Е.А. Кузьмин, О.С. Гудырев, И.С. Кочкарова, А.В. Дейкин, 2022

For citation: M.V. Pokrovsky, M.V. Korokin, A.M. Krayushkina, N.S. Zhunusov, K.N. Lapin, M.O. Soldatova, E.A. Kuzmin, O.S. Gudyrev, I.S. Kochkarova, A.V. Deikin. Conventional approaches to the therapy of hereditary myopathies. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(5):416-431. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-416-431

CONVENTIONAL APPROACHES TO THE THERAPY OF HEREDITARY MYOPATHIES

M.V. Pokrovsky¹, M.V. Korokin¹, A.M. Krayushkina¹, N.S. Zhunusov¹, K.N. Lapin²,
M.O. Soldatova³, E.A. Kuzmin⁴, O.S. Gudyrev¹, I.S. Kochkarova¹, A.V. Deikin¹

¹ Belgorod State National Research University,
85, Pobeda Str., Belgorod, Russia, 308015

² V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Scientific and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitology,
Bld. 2, 25, Petrovka Str., Moscow, Russia, 107031

³ Kursk State Medical University,
3, Karl Marx Str., Kursk, Russia, 305041

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Bld. 2, 8, Trubetskaya Str., Moscow, Russia, 119991

E-mail: mkorokin@mail.ru

Received 05 Sep 2022

After peer review 10 Oct 2022

Accepted 25 Oct 2022

The aim of the work was to analyze the available therapeutic options for the conventional therapy of hereditary myopathies.

Materials and methods. When searching for the material for writing a review article, such abstract databases as PubMed and Google Scholar were used. The search was carried out on the publications during the period from 1980 to September 2022. The following words and their combinations were selected as parameters for the literature selection: "myopathy", "Duchenne", "myodystrophy", "metabolic", "mitochondrial", "congenital", "symptoms", "replacement", "recombinant", "corticosteroids", "vitamins", "tirasemtiv", "therapy", "treatment", "evidence", "clinical trials", "patients", "dichloracetate".

Results. Congenital myopathies are a heterogeneous group of pathologies that are caused by atrophy and degeneration of muscle fibers due to mutations in genes. Based on a number of clinical and pathogenetic features, hereditary myopathies are divided into: 1) congenital myopathies; 2) muscular dystrophy; 3) mitochondrial and 4) metabolic myopathies. At the same time, treatment approaches vary significantly depending on the type of myopathy and can be based on 1) substitution of the mutant protein; 2) an increase in its expression; 3) stimulation of the internal compensatory pathways expression; 4) restoration of the compounds balance associated with the mutant protein function (for enzymes); 5) impact on the mitochondrial function (with metabolic and mitochondrial myopathies); 6) reduction of inflammation and fibrosis (with muscular dystrophies); as well as 7) an increase in muscle mass and strength. The current review presents current data on each of the listed approaches, as well as specific pharmacological agents with a description of their action mechanisms.

Conclusion. Currently, the following pharmacological groups are used or undergoing clinical trials for the treatment of various myopathies types: inotropic, anti-inflammatory and antifibrotic drugs, antimyostatin therapy and the drugs that promote translation through stop codons (applicable for nonsense mutations). In addition, metabolic drugs, metabolic enzyme cofactors, mitochondrial biogenesis stimulators, and antioxidants can be used to treat myopathies. Finally, the recombinant drugs alglucosidase and avalglucosidase have been clinically approved for the replacement therapy of metabolic myopathies (Pompe's disease).

Keywords: hereditary myopathies; Duchenne's muscle dystrophy; metabolic therapy; pharmacological correction

Abbreviations: ETC – electronic transport chain; mRNA – matrix ribonucleic acid; tRNA – transport ribonucleic acid; siRNAs – small interfering ribonucleic acids; NAD, nicotinamide-adenine dinucleotide; FAD – flavin adenine dinucleotide; NADP – nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; ATP – adenosine triphosphate; ADP – adenosine diphosphate; CTGF – connective tissue growth factor; TGFβ – transforming growth factor-beta; NSAIDs – non-steroidal anti-inflammatory drugs; XLMTM – X-linked myotubular myopathy; TCA – tricarboxylic acid cycle; TNF-α – tumor necrosis factor-alpha; CTGF/CCN2 – connective tissue growth factor.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные миопатии представляют собой клинически, гистологически и генетически гетерогенную группу мышечных патологий, которые вызваны атрофией и дегенерацией поперечнополосатых мышц вследствие мутаций в генах, роль которых тесно связана с функционированием миоцитов. Чаще всего белки, кодируемые этими генами, участвуют в образовании или поддержании структурной

целостности цитоскелета и плазматической мембраны. При этом миопатии, связанные с патологией белков цитоскелета, характеризуются прогрессирующим течением (мышечные дистрофии), а миопатии, вызванные потерей функции мембранных белков, проявляются в полной мере уже с рождения (врожденные миопатии). Кроме того, наследственные миопатии могут быть вызваны мутациями в генах, связанных с работой митохондрий (митохондриальные миопатии), или

генами, кодирующими ферменты внутриклеточного обмена веществ (метаболические миопатии) [1].

Первоначально, классификации наследственных миопатий были основаны на клинической картине или типичных гистологических признаках, обнаруживаемых в биоптатах мышечной ткани. Однако, согласно современным рекомендациям, диагноз миопатии должен сопровождаться данными молекулярно-генетических исследований. Помимо прецизионной диагностики, подобный подход приводит к расширению списка генетических коррелятов нозологической группы [2].

ЦЕЛЬ. Проанализировать доступные терапевтические опции для конвенциональной терапии наследственных миопатий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При поиске материала для написания обзорной статьи использовали такие реферативные базы данных, как PubMed и Google Scholar. Поиск осуществлялся по публикациям за период с 1980 г. по сентябрь 2022 г. Параметрами для отбора литературы были выбраны следующие слова и их сочетания: “myopathy”, “Duchenne”, “myodystrophy”, “metabolic”, “mitochondrial”, “congenital”, “symptoms”, “replacement”, “recombinant”, “corticosteroids”, “vitamins”, “tirasemtiv”, “therapy”, “treatment”, “evidence”, “clinical trials”, “patients”, “dichloracetate”.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Общая характеристика наследственных миопатий

Наиболее типичными симптомами миопатий являются мышечная слабость, миалгии, миопения, непереносимость физической нагрузки. Клиническая картина миопатий может варьировать от бессимптомных форм с повышением сывороточных значений креатинкиназы и увеличением склонности к гипертермии до тяжелых форм, приводящих к скелетным деформациям, а также дыхательной и сердечной недостаточности. Группы пораженных мышц могут значительно отличаться: от изолированного поражения глазодвигательных мышц [3] до системной мышечной атрофии с вовлечением миокарда и диафрагмы. Вариабельность клинических признаков связана как с разнообразием каузативных генов, так и со степенью утраты их функции. Например, тяжелый мышечный фенотип при болезни Дюшенна ассоциирован с психоневрологическими нарушениями [4], а мышечные симптомы при дефиците фосфофруктокиназы (болезнь Таруи) сопровождаются гемолитической анемией и гиперурикемией [5]. Особенно высокой клинической гетерогенностью характеризуются митохондриальные миопатии [6]. Поскольку митохондриальная дисфункция зачастую сопровождается мультисистемными нарушениями, в

патологический процесс могут вовлекаться нервная, пищеварительная, мочевыделительная, сердечно-сосудистая, эндокринная и репродуктивная системы, а также органы зрения и слуха (табл. 1).

1.1. Мышечные дистрофии

Идентифицировано более 30 мышечных дистрофий, самыми распространенными из которых являются дистрофия Дюшенна, плечелопаточно-лицевая дистрофия, дистрофия Беккера, поясно-конечностная и миотоническая дистрофия. Этиологически эти заболевания весьма гетерогенны. Например, дистрофия Дюшенна и дистрофия Беккера вызваны мутациями дистрофина, в то время как пояснично-конечностные мышечные дистрофии могут быть вызваны нарушением функции кальпаина, дисферлина, саркогликана, ламина, аноктамина и др. [7]. Во всех случаях обычно обнаруживаются ранние признаки дегенерации, а затем регенерации некоторых мышечных волокон. Те волокна, которые регенерируют, становятся больше, чем обычно, и, в конечном итоге, мышцы практически полностью заменяются фиброзной рубцовой тканью и жиром.

Наиболее классический тип таких мышечных нарушений – дистрофия Дюшенна. Она вызвана мутациями со сдвигом рамки считывания в гене MDD, кодирующем белок дистрофин, который является плазмалемма-ассоциированным белком, играющим критическую роль в стабилизации сарколеммы при механических сдвигах во время сокращения или растяжения мышц [8, 9]. Отсутствие дистрофина приводит к снижению резистентности сарколеммы и последующему некрозу мышечных волокон [10]. Разрушение мышечных волокон усугубляется механическим стрессом и улучшается при иммобилизации мышц [11, 12]. Таким образом, накопление поврежденных мышечных волокон является причиной прогрессирующего течения миодистрофии Дюшенна. При этом точные молекулярные механизмы, с помощью которых дистрофин играет роль механического стабилизатора, все еще неясны [13].

1.2. Врожденные миопатии

В отличие от мышечных дистрофий, врожденные миопатии манифестируют уже в неонатальном периоде [14]. Это связано с тем, что функция дефектных белков связана не с поддержанием целостности уже дифференцированных миоцитов, а со структурной организацией мышечной ткани еще на этапе гистогенеза. В основном это белки, задействованные в формировании цитоскелета или межклеточного вещества. В то же время это могут быть такие многофункциональные белки как миотубуларин, который участвует в переносе эндосом, сопряжении возбуждения и сокращения, организации промежуточных филаментов и апоптозе.

Несмотря на то, что точная эпидемиология врожденных миопатий неизвестна, по оценкам исследователей их частота составляет около 1:25000 [15]. Классификация врожденной миопатии постоянно пересматривается по мере того, как идентифицируется все больше генов, связанных с ее различными фенотипическими и гистологическими проявлениями. На данный момент она продолжает основываться главным образом на особенностях, наблюдаемых при биопсии мышц [16]. В соответствии с этим, врожденную миопатию можно разделить на следующие пять форм: немалиновая миопатия; сердечная миопатия; центронуклеарная миопатия; врожденная миопатия диспропорции типа волокон; миопатия накопления миозина.

Клинически врожденные миопатии проявляются мышечной гипотонией и слабостью, присутствующими при рождении или появляющимися в младенчестве и не прогрессирующими в течение жизни. В зависимости от причинного гена и характера мутации, клинический спектр варьирует от тяжелых неонатальных форм с врожденным артрогрипозом до легких форм с изолированной гипостенией [14, 16]. В неонатальном периоде симптомы, как правило, более выражены и могут заключаться в уменьшении движений плода и последующем развитии артрогрипоза и косолапости. Тяжелая мышечная гипотония часто присутствует при рождении и в первые месяцы жизни (признак вялого ребенка) вместе с лягушачьей позой, затруднением сосания и дыхательной недостаточностью [17].

1.3. Метаболические миопатии

Метаболические миопатии связаны с мутациями генов, кодирующих ферменты энергетического обмена. Биохимические нарушения включают нарушения окисления жирных кислот, глюкозы или гликогена. В результате функциональные резервы мышечной ткани снижаются, что проявляется гипотонией, повышенной утомляемостью, миалгией, судорогами, эпизодами рабдомиолиза и т.д. [18]. При этом для дефектов утилизации жирных кислот характерна низкая толерантность к длительным упражнениям на выносливость, в то время как нарушения обмена глюкозы и гликогена проявляются непереносимостью быстрых высокоинтенсивных нагрузок [19]. Также отдельным признаком миопатий, связанных с мутациями гликогенолитических ферментов, является накопление внутриклеточных включений гликогена [20].

1.4. Митохондриальные миопатии

Патогенетическим базисом митохондриальных миопатий является нарушение процессов энергетического обмена вследствие дефектов окислительного фосфорилирования. В этой связи некоторые авторы рассматривают

митохондриальные миопатии как подтип метаболических. Тем не менее ряд особенностей наследования и патогенеза, а также некоторые клинические признаки позволяют выделить их в отдельную группу. Так, митохондриальные миопатии всегда связаны с нарушением функционирования электронно-транспортной цепи (ЭТЦ), причем чаще всего с дефектами работы комплекса 1 [21–23]. Кроме того, митохондриальные миопатии могут быть вызваны мутациями как ядерных, так и митохондриальных генов. В случае мутаций митохондриальной ДНК наследование происходит почти исключительно только по материнской линии [24]. Степень выраженности симптомов определяется не только патогенностью мутации, но и количеством копий мутантной митохондриальной ДНК, которые организм унаследовал от матери [25]. Дело в том, что митохондриальный геном гетерогенен (феномен гетероплазии) и наряду с мутантными в клетке всегда присутствуют здоровые митохондрии. Таким образом, доля дефектных митохондрий определяется случайным образом при случайном распределении митохондрий между дочерними клетками, что получило название феномен «бутылочного горлышка» [26].

В общих терминах митохондриальные миопатии – это митохондриальные заболевания, в спектре клинических манифестаций которых присутствуют выраженные симптомы со стороны мышечной ткани. Митохондриальные миопатии характеризуются прогрессирующим течением и широким спектром сопутствующих симптомов, включая эпилепсию, нейропатию, сенсорные нарушения и др. [27].

2. Лечение наследственных миопатий

Лечение наследственных миопатий широко варьирует в зависимости от типа и конкретного заболевания. Значительную долю терапевтических вмешательств при лечении пациентов с миопатиями занимают подходы, основанные на диете, лечебной физкультуре и массаже. Например, при метаболических миопатиях, связанных с нарушением утилизации глюкозы, важнейшим терапевтическим подходом является кетогенная диета с ограничением поступления углеводов [53]. При коррекции врожденных миопатий пациентам рекомендованы контролируемые физические нагрузки, а также использование специальных корсетов для предотвращения развития костных деформаций.

Фармакологические подходы занимают важное место как в симптоматической и поддерживающей, так и в патогенетически-ориентированной терапии. Кроме того, высокие темпы развития антисмысловой и генной терапии позволяют в последнее время акцентировать внимание на этиотропных подходах в лечении пациентов с миопатиями.

Таблица 1 – Общая клиническая характеристика наследственных миопатий

Группа врожденных миопатий	Примеры заболеваний	Клинические проявления	Белки с нарушенной функцией	Патогенез
Мышечные дистрофии	Миопатия Мюшши	Слабость дистальных скелетных мышц Повышение уровня креатинкиназы крови Первые симптомы возникают в подростковом возрасте [28, 29]	Дисферлин [30]	Дисферлин является линкерным мембрана-ассоциированным белком, функция которого заключается в опосредовании кальций-зависимой регенерации механических повреждений сарколеммы. При мутациях, нарушающих функцию дисферлина, происходит накопление поврежденных сарколеммы, что ведет к прогрессирующей дистрофии скелетных мышц [31].
	Поясно-конечностная мышечная дистрофия типа 2В (LGMD2В)	Слабость проксимальных скелетных мышц Повышение уровня креатинкиназы крови Манифестация в возрасте от 10 до 30 лет [32, 33]		
Врожденные миопатии	Мимодистрофия Дюшенна	Мышечная гипотония Сердечная недостаточность Затруднение дыхания Дебют в раннем постнатальном или постнатальном возрасте Смерть в возрасте до 20 лет [34, 35]	Дистрофин [36]	Дистрофин участвует в механической стабилизации сарколеммы. В случае утраты белкового продукта дисферлина вследствие крупных делеций или сдвига рамки считывания, сарколемма становится уязвимой к механическим деформациям, возникающим при сокращении или растяжении мышц [37] Поскольку дистрофин играет важную роль в процессах митотического деления, при болезни Дюшенна нарушается клеточная полярность и миогенная дифференцировка стволовых клеток. Стволовые клетки, лишенные функционального дистрофина, подвергаются aberrantному асимметричному делению с амплификацией центросом, ошибками ориентации веретена и удлиненным клеточным циклом [38, 39]. МУН7 является основной изоформой миозина в медленных окислительных мышечных волокнах 1 типа скелетных мышц и миокарда. Многочисленные миссенс-мутации в глобулярной головке МУН7 приводят к нарушению структурной функции белка и образованию крупных включений, состоящих из цепей миозина.
	Миопатия накопления миозина	Мышечная гипотония Гипертрофическая или дилатационная кардиомиопатия Манифестация в неонатальном или постнатальном периоде	МУН7 (Пяжелая цепь медленного/ β -кардиального миозина)	
Метаболические миопатии	Мышечная дистрофия Бетлема	Слабость проксимальных мышц Контрактура суставов Гипотония прогрессирует медленно, и более двух третей больных старше 50 лет продолжают передвигаться самостоятельно Возможно поражение дыхательных мышц [40]	Коллаген VI типа	Коллаген VI представляет собой белок внеклеточного матрикса, образующий микрофибрилярную сеть. Белок состоит из трех разных α -цепей, кодируемых отдельными генами, названными COL6A1, COL6A2 и COL6A3 у человека. Потенциальные эффекты на мышцы включают прогрессирующие дистрофические изменения, фиброз и признаки повышенного апоптоза [41].
	Болезнь Помпе	Мышечная гипотония Гепатомегалия Сердечная недостаточность Неврологические нарушения Дебют в любом возрасте (раннее начало коррелирует с более тяжелым течением) [42]	Кислая мальтаза [43]	После попадания в лизосомы посредством взаимодействия с маннозо-6-фосфатным рецептором кислая мальтаза опосредует каталитическое расщепление гликогена [44]. Обнаружено более, чем 500 мутаций, включая инсерции, делеции, мутации сайтов сплайсинга, нонсенс- и миссенс-мутации, которые нарушают функциональную активность кислой мальтазы, приводя к гликогену и энергетическому дефициту мышечной ткани [45, 46].
Митохондриальные миопатии	Болезнь Таруи	Мышечная слабость Мышечные судороги Энцефалопатия Гемолитическая анемия Риск рабдомиолиза Дебют в любом возрасте [47]	Фосфофруктокиназа [48]	Фосфофруктокиназа катализирует перенос фосфатной группы от АТФ к фруктозо-6-фосфату, что является одним из ключевых элементов гликолиза. У человека идентифицированы три изофермента, названные М (мышцы), L (печень) и Р (тромбоциты). Мутации в фосфофруктокиназе-М приводят к мышечной слабости из-за энергетического дефицита в работающих мышцах [49].
	Миколонус-эпилепсия с миопатией и сенсорной атаксией (MEMSA)	Проксимальная и/или дистальная миопатия Мышечная гипотония Миофоническая эпилепсия Энцефалопатия Сенсорная атаксия Дебют в любом возрасте [50]	Полимераза гамма (POLG) [51]	Полимераза гамма является ключевым ферментом репликации митохондриальной ДНК. Мутации в гене POLG приводят к возникновению энергетического дефицита за счет накопления дефектных митохондрий и уменьшения количества копий мтДНК (истощение мтДНК), особенно в клетках мышц, головного мозга или печени [52].

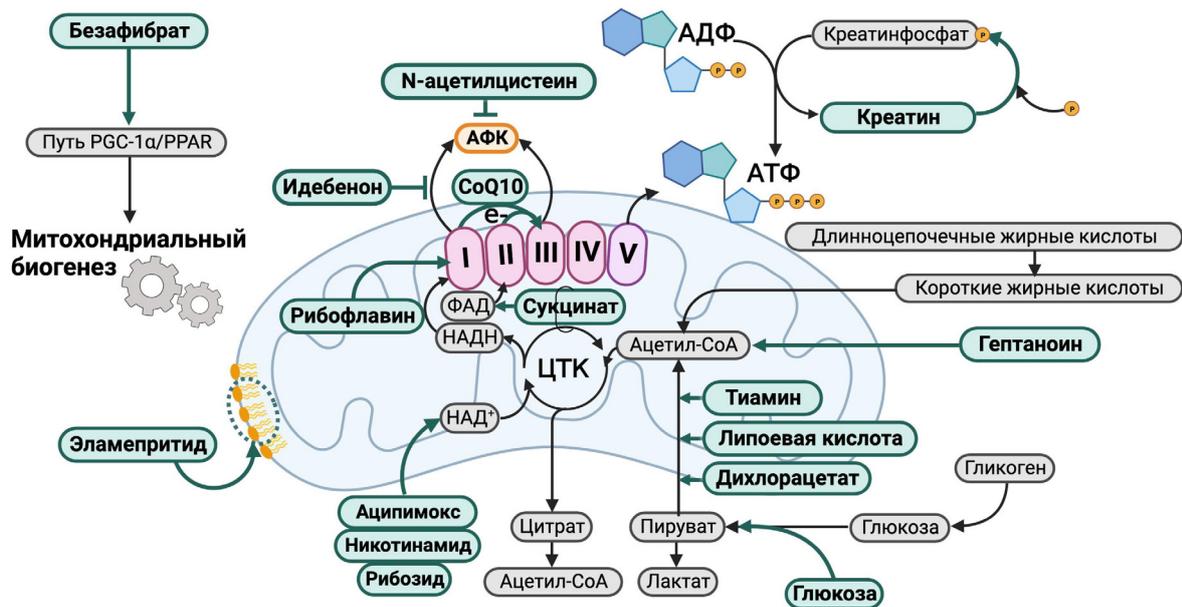


Рисунок 1 – Классические фармакологические методы компенсации неадекватного функционирования митохондрий

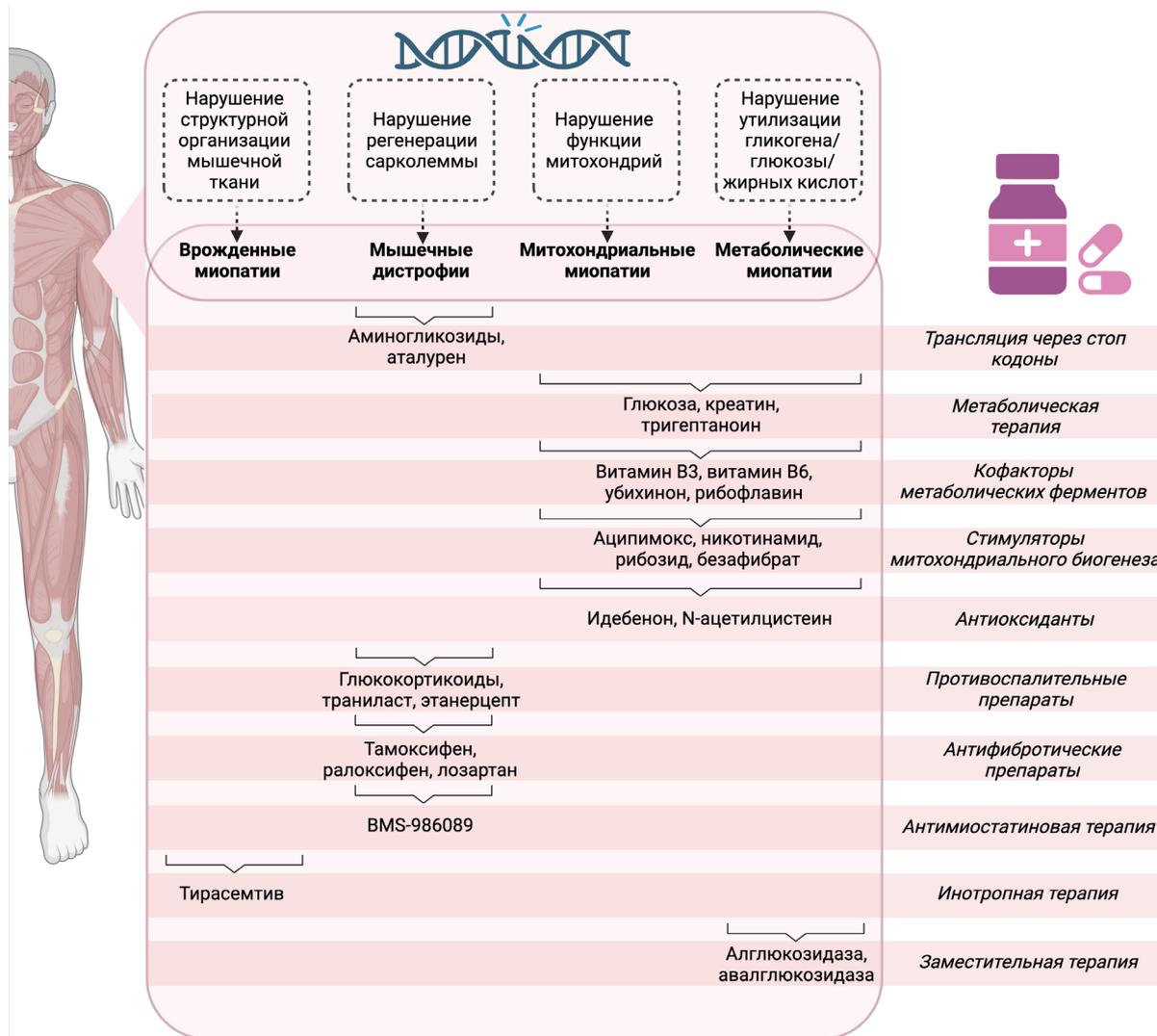


Рисунок 2 – Варьирование существующих фармакологических методов коррекции наследственных миопатий в зависимости от типа заболевания

Как и для большинства моногенных заболеваний, связанных с потерей функции гена, конвенциональная специфическая терапия может быть направлена на: 1) замещение мутантного белка; 2) увеличение его экспрессии; 3) стимуляцию экспрессии внутренних компенсаторных путей; 4) восстановление баланса соединений, связанных с функцией мутантного белка (для ферментов).

2.1. Замещение мутантного белка

В настоящее время ряд рекомбинантных ферментов был одобрен для специфической терапии миопатий. Один из одобренных подходов – ферментозаместительная терапия гликогеноза типа II (болезнь Помпе) рекомбинантной человеческой алглюкозидазой альфа (rhGAA; Myozyme[®] (ex-US) и Lumizyme[®] (США), которая доступна с 2006 года или авалглюкозидазой альфа (NEXVIAZYME[™]; avalglucosidase alfa-ngpt) доступной с 2021 года [54, 55].

Очевидно, что заместительная терапия рекомбинантными формами белков не является основной стратегией, поскольку большинство экзогенных белков не могут проникнуть внутриклеточно для осуществления своих функций. Тем не менее, подходы к прямой модификации белков и пептидов для улучшения цитозольной транслокации продолжают оставаться многообещающим методом повышения эффективности доставки и расширения жизнеспособности внутриклеточных белковых терапевтических средств. Среди подходов к улучшению цитозольной доставки экзогенных белков были предложены такие, как химическая перезарядка или включение мотивов внутриклеточной интернализации [56]. Например, ферментозаместительная терапия модифицированным рекомбинантным белком была предложена для лечения X-сцепленной миотубулярной миопатии. В доклиническом исследовании на мышах Mtm1 $\delta 4$ с нокаутом гена миотубуларина, заместительная терапия рекомбинантным белком 3E10Fv-MTM1 (0,1 мг/кг) в переднюю большеберцовую мышцу два раза в неделю значительно улучшала мышечные функции [57].

2.2. Увеличение экспрессии

Некоторые нуклеотидные замены, получившие название нонсенс-мутации, приводят к образованию стоп-кодона в кодирующем участке гена, в результате чего происходит преждевременная терминация синтеза нужного белка. Кроме того, мРНК, образующаяся в результате нонсенс-мутаций, дестабилизируется нонсенс-опосредованным распадом [58]. Подобные мутации достаточно часто являются причиной наследственных миопатий. Такие мутации обнаруживаются примерно у 10% пациентов с миодистрофией Дюшенна [59] и у 20% лиц с X-сцепленной миотубулярной миопатией (XLMTM) [60].

Для восстановления экспрессии полной аминокислотной последовательности были предложены препараты, форсирующие считывание терминирующих кодонов [61]. Например, аминокликозиды, содержащие 2-дезоксистрептаминовое кольцо, связываются с малой рибосомальной субъединицей РНК, снижая точность трансляции [62]. Это свойство позволило предложить использование аминокликозидов для терапии миодистрофии Дюшенна [63] и ряда других моногенных заболеваний, вызванных мутациями преждевременного стоп-кодона [64, 65].

Однако серьезные побочные эффекты аминокликозидов, такие как нефро- и ототоксичность, ограничивают возможность их длительного применения. В этой связи были предложены альтернативные средства, включая супрессорные тРНК и малые интерферирующие РНК (миРНК) [66] и аталурен [67]. При этом в настоящее время только аталурен одобрен для клинического использования [68].

Теоретически подход форсирования терминации может помочь в лечении всех наследственных миопатий, связанных с преждевременными стоп-кодонами. Восстановление трансляции не всегда приводит к образованию функционального белка, что, по всей видимости, связано с нарушением внутриклеточного трафика и посттрансляционных модификаций продукта [69]. На сегодняшний день стратегия форсирования терминации одобрена для применения только при нонсенс-мутациях, вызывающих миодистрофию Дюшенна. Кроме того, несмотря на высокую долю нонсенс мутаций при миопатиях, их гетерогенность и низкая распространенность каждого конкретного заболевания в общей популяции затрудняют проведение полноценных клинических исследований [57].

2.3. Стимуляция экспрессии внутренних компенсаторных путей

В ряде случаев снижение или отсутствие экспрессии белка может быть частично компенсировано за счет гиперактивации внутренних путей, способных функционально смягчить дефект. Например, выраженность мышечной патологии при дефектах дистрофина может быть снижена за счет миогенной стимуляции, приводящей к увеличению экспрессии структурных белков миоцитов. Неклинические исследования демонстрируют, что ингибиторы гистоновых деацетилаз оказывают выраженный терапевтический эффект при некоторых миопатиях. По всей видимости, за счет регулирующей активности в отношении эпигенетических модификаций подобные соединения увеличивают активность миогенной дифференцировки предшественников миоцитов. В исследованиях *in vitro* было обнаружено, что ингибиторы гистоновых деацетилаз усиливают миогенез и образование скелетных мышечных

трубок увеличенного размера [70, 71]. При введении мышам с дистрофией препараты оказывали аналогичные положительные эффекты. У мышей mdx ингибиторы увеличивали площадь поперечного сечения миофибрилл, уменьшая гистологические признаки воспаления и ремоделирования [72]. Интересно, что среди соединений с ингибирующей активностью в отношении гистоновых деацетилаз можно выделить такие широко известные препараты, как трихостатин А и вальпроевая кислота. При этом методами вычислительной биологии было показано, что трихостатин А обладает способностью ослаблять посттранскрипционную репрессию утروفина, который имеет значительное сходство последовательности и функциональных мотивов с дистрофином, включая способность связывать тот же самый дистрофин-ассоциированный гликопротеиновый комплекс [73, 74]. Утрофин экспрессируется на высоких уровнях в тканях плода и подавляется в ходе развития у взрослых. Было обнаружено, что у мышей запрограммированное в эмбриогенезе снижение уровня утروفина соответствует началу некроза мышц [75]. При этом генотерапевтические подходы, направленные на доставку утروفина значительно улучшают состояние мышечной дистрофии Дюшенна [76]. В настоящее время трихостатин А проходит клинические испытания как средство для лечения миодистрофии Дюшенна. При этом специфический модулятор утروفина эзутромида/SMT C1100 продемонстрировал неудовлетворительные результаты в клинических испытаниях фазы II и был отозван [77]. В настоящее время поиски оптимального кандидата для повышения экспрессии утروفина продолжаются [78].

2.4. Восстановление баланса соединений, связанных с функцией мутантного белка

В некоторых случаях, помимо восстановления дефицита самого белка, может быть использована стратегия доставки соединений, связанных с его каталитической функцией (Рис. 1). Очевидно, что подобный подход может быть реализован только при метаболических и митохондриальных миопатиях, где причиной заболевания является выключение функции фермента метаболического обмена, а не структурного белка или киназы. Основной принцип данного подхода базируется на том, что применение экзогенного метаболита компенсирует его эндогенный дефицит, восстанавливая эффективность всей биохимической цепи. Например, с 1960-х годов известно, что внутривенное введение глюкозы улучшает толерантность к физической нагрузке у пациентов с болезнью Мак-Ардила, связанной с дефектом превращения гликогена в глюкозу [79]. Глюкозотерапия также эффективна при некоторых других заболеваниях, связанных с мутациями проксимальных ферментов катаболизма

гликогена [80–82]. Другой пример – применение тригептаноина, синтетического триглицерида средней длины, который восстанавливает энергоэффективность окисления длинноцепочечных жирных кислот при мутациях проксимальных ферментов катаболизма [83]. Тригептаноин продемонстрировал значительное улучшение сердечных и мышечных симптомов у пациентов с синдромом VLCAD и у пациентов с дефицитом карнитинпальмитоилтрансферазы 2 [84, 85]. В ряде случаев, эффективной стратегией также является увеличение концентрации соединений, служащих субстратами шунтирующего или альтернативного биохимического каскада. Таким образом, например, при дефекте образования АТФ по пути окисления жирных кислот, увеличение концентрации глюкозы может компенсировать суммарный энергетический дефицит за счет гликолиза [86]. Подобный эффект может быть достигнут при применении креатина. Креатин представляет собой аминокислоту скелетных мышц, которая служит субстратом для образования креатинфосфата, донора фосфатной группы для превращения АДФ в АТФ ферментом креатинкиназой. В ряде исследований, введение экзогенного креатина показало терапевтический эффект в отношении мышечных симптомов при метаболических миопатиях [62, 63].

2.5. Митотропные препараты

Для частичной компенсации нарушений, вызванных дисфункцией одного из метаболических путей, могут быть использованы различные кофакторы, включая рибофлавин, коэнзим Q10, витамины B6 и B3 (Рис. 1). Данные препараты могут частично увеличивать энергоэффективность клеток за счет положительного влияния на окислительное фосфорилирование в митохондриях [88]. Известно, что витамин B3 (никотиновая кислота) служит субстратом для образования НАД и НАДФ, способствуя тем самым переносу водорода из цикла трикарбоновых кислот на комплекс I. Коэнзим Q10 (убихинон), в свою очередь, напрямую принимает участие в переносе электронов с НАДН-дегидрогеназного комплекса (комплекс I) и сукцинатдегидрогеназного комплекса (II) на комплекс III.

Применение кофакторов является одной из главных терапевтических опций при митохондриальных миопатиях. Однако ввиду отсутствия полноценных клинических исследований невозможно судить об эффективности данного подхода в терминах доказательной медицины. Более того, подавляющее большинство этих соединений зарегистрированы как пищевые добавки [89]. Очевидно, что подходы, основанные на применении кофакторов, не оказывают драматически выраженного клинического эффекта ввиду слабого митохондриального транспорта, неселективности

действия и слабого перекрытия с патогенетическими механизмами заболевания [90, 91]. Использование коктейлей витаминов и кофакторов более оправдано при уменьшении количества рассматриваемых факторов ввиду их дефицита или дефекта транспорта в те моменты, когда этот подход может быть рассмотрен как заместительная терапия [42, 68, 69].

В целом эффективных с точки зрения доказательной медицины способов восстановления митохондриальной функции при митохондриальных мутациях пока не так много. Помимо кофакторов, митотропные соединения представлены, антиоксидантами, митопротекторами, в т.ч. дихлорацетатом, аргинином, коэнзимом Q10, идебеноном и др. [70, 71]. Фармакологические подходы, направленные на улучшение функции митохондрий, базируются на применении очень широкого спектра препаратов [89, 90, 94]. Некоторые из наиболее востребованных соединений представлены на рисунке 1.

Классические фармакологические методы компенсации неадекватного функционирования митохондрий основаны на усилении активности митохондриальных метаболических каскадов и уменьшении содержания токсических агентов, таких как лактат и активные формы кислорода (АФК). Например, показано, что безафибрат стимулирует митохондриальный биогенез за счет активации пути PGC-1 α /PPAR. Кроме того, аципимокс, никотинамид и рибозид восстанавливают содержание НАД⁺, увеличивая эффективность переноса электронов на ЭТЦ.

Тиамин, липоевая кислота и дихлорацетат активируют пируватдегидрогеназу, что приводит к уменьшению накопления лактата за счет превращения пирувата в другой метаболит ацетил-КоА. Сукцинат, рибофлавин и CoQ10 способствуют передаче электронов ЭТЦ или восстановлению функции комплексов I и II. Некоторые соединения, такие как идебенон, N-ацетилцистеин и липоевая кислота, обладают способностью снижать выработку АФК или инактивировать их. Элампригид стабилизирует липиды митохондриальной мембраны, предотвращая разрушение митохондрий.

При дефиците некоторых ферментов липидного или углеводного обмена терапевтической эффективностью обладает стратегия восполнения дефицита соединений, стоящих в биохимической цепи после реакции, катализируемой мутантным ферментом. Например, при дефекте утилизации длинноцепочечных жирных кислот оправдано применение гептаноина, более проксимального компонента, включающегося в цикл трикарбоновых кислот (ЦТК). Аналогично при дефектах расщепления гликогена, терапевтический потенциал представляет применение экзогенной глюкозы. Наконец дефекты окислительного фосфорилирования и работы митохондрий могут быть частично компенсированы

за счет применения креатина, выполняющего в мышцах роль альтернативного носителя макроэргической фосфатной связи при образовании креатинфосфата.

2.6. Противовоспалительная терапия

Противовоспалительная терапия является одним из ключевых подходов к лечению мышечных дистрофий [96]. Воспалительные изменения могут сопровождать и другие виды миопатий, но это наблюдается исключительно редко [97].

В настоящее время единственным одобренным подходом, направленным на подавление воспалительного процесса при миодистрофиях, является терапия кортикостероидами. Однако важно подчеркнуть, что, несмотря на прогрессирующую гибель мышечных волокон, противовоспалительная терапия необходима не при всех мышечных дистрофиях. Например, при лечении дефлазакортом пациентов с дисферлинопатиями не только не наблюдалось улучшения, но и была обнаружена тенденция к снижению мышечной силы [98].

В клинических испытаниях было показано, что кортикостероиды улучшают мышечную силу и функцию без клинически серьезных побочных эффектов [99, 100]. Более того, было показано, что глюкокортикоиды увеличивают экспрессию утروفина [101].

Ввиду серьезных побочных эффектов, развивающихся при длительном применении кортикостероидов, продолжается поиск других стратегий противовоспалительной терапии. Например, среди стратегий, опробованных при миодистрофиях можно выделить ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), ФНО- α и его рецептора, а также TRPV2-каналов.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) продемонстрировали относительно скромную эффективность в мышечной модели дистрофии Дюшенна. Несмотря на то, что применение аспирина и ибупрофена улучшало морфологическую картину мышц и снижало воспалительную инфильтрацию и некроз, процент регенерирующих миофибрилл и изометрическое напряжение не претерпели значимого изменения [102].

Применение противоаллергического препарата траниласт, в спектр фармакологической активности которого входит блокада TRPV2 [103], привело к снижению фиброза в скелетных мышцах и повышению толерантности к нагрузкам [104, 105].

Некоторый потенциал при лечении миодистрофии продемонстрировали ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). Применение этанерцепта или антитела против ФНО- α замедляли течение заболевания, а также уменьшали воспаление и разрушение дистрофических мышц у мышей mdx без развития выраженных побочных эффектов [106, 107].

2.7. Антифибротические средства

Внеклеточный матрикс является важным компонентом скелетных мышц. Он обеспечивает каркасную структуру, которая удерживает миофибриллы и сосуды. Кроме того он играет основную роль в процессах биомеханического сокращения, а также в поддержании целостности и восстановлении мышечных волокон. Чрезмерное накопление компонентов внеклеточного матрикса, особенно коллагена, определяется как фиброз. Избыточное образование соединительной ткани как следствие гибели и дефекта пролиферации мышечных клеток служит важнейшей отличительной чертой мышечных дистрофий. Поскольку динамика фибротического замещения при миодистрофиях ярко коррелирует с развитием мышечных симптомов, антифибротическая терапия является одним из основных подходов к лечению пациентов [108].

Тамоксифен является пролекарством, некоторые из метаболитов которого взаимодействуют с ядерным рецептором эстрогена, опосредуя антифибротический и миопротективный эффекты. Многоцентровое проспективное исследование с участием 13 амбулаторных мальчиков в возрасте 6–14 лет с генетически подтвержденной миодистрофией Дюшенна продемонстрировало, что у пациентов, получавших лечение тамоксифеном в дозе 20 мг/сут, сохранялись моторная и дыхательная функции, по сравнению со значительным ухудшением у пациентов того же возраста в анамнезе, получавших только кортикостероиды [109].

Схожий подход также продемонстрировал эффективность на мышинной модели дистрогликанопатии. В исследованиях Wu B. и соавт. продемонстрировано, что тамоксифен и ралоксифен значительно облегчают прогрессирование заболевания у животных с мутацией с.1343C>T гена FKRP, демонстрирующих выраженный фенотип пояснично-конечностной мышечной дистрофии [110].

Первичным профибротическим сигналом в скелетных мышцах, как и в других тканях, является трансформирующий фактор роста-бета (TGF β) [111]. Высокая экспрессия TGF β является характерным признаком дистрофических мышц [112] и считается одной из основных терапевтических мишеней для снижения фиброза. Было показано, что Wnt-TGF β 2 является одним из ключевых факторов, опосредующих дифференцировку дистрофин-дефицитных предшественников мышечных клеток в фиброгенном направлении. Высокую эффективность продемонстрировали антитела, стабилизирующие LTBP4, который является связывающим фактором TGF β . Лечение анти-LTBP4 также уменьшило мышечный фиброз и увеличило мышечную силу, в том числе в мышцах диафрагмы [113].

Важную роль в передаче профибротических сигналов играет ренин-ангиотензиновая система. В частности, активация рецептора ангиотензина 1

стимулирует фиброз. При этом было показано, что антигипертензивный препарат с ингибирующей активностью в отношении TGF β 2 лозартан привел к увеличению уровня миогенных факторов со сниженной экспрессией фиброгенных генов у мышей mdx (модель миодистрофии Дюшенна) [112].

Интересно, что другой препарат, блокирующий ренин-ангиотензин-альдостероновую ось, эналаприл, также демонстрирует ингибирующее действие в отношении фактора роста соединительной ткани (CTGF/CCN2) [114] и является еще одним регулятором передачи профибротических сигналов [115, 116]. Было показано, что фармакологическая блокада CTGF замедляет прогрессирование фиброза и улучшает мышечную функцию у мышей mdx [114]. Более того, терапия антителами к мышечному CTGF в настоящее время проходит клинические испытания как средство для лечения миодистрофии Дюшенна [117].

2.8. Средства с положительным влиянием на мышечную силу

Снижение мышечной силы является основным симптомом миопатий. В этой связи, в дополнение к прочим подходам, были разработаны стратегии, направленные на увеличение эффективности мышечного сокращения или предупреждения миопении.

Например, тирасемтив, быстрый активатор скелетного тропонина, действующий на тонкие нити, продемонстрировал свою эффективность в качестве средства, которое увеличивает мышечную силу и может быть применено для компенсации гипотонии при мышечной дисфункции. В исследованиях на генетически-модифицированных мышцах и клетках пациента с немалиновой миопатией, несущих мутацию актина (ACTA1H40Y), лечение тирасемтивом увеличивало инотропные показатели до показателей сравнимых со здоровым контролем [118].

Одной из наиболее популярных мишеней для регулирования мышечной массы является миостатин. Снижение передачи сигналов данного миокина приводит к резкому увеличению мышечной массы вследствие интенсификации роста мышечных волокон [119]. Первый подобный препарат домагразумаб (PF-06252616, Pfizer), представляющий собой рекомбинантное гуманизованное антитело к миостатину, был отозван во время второй фазы клинических исследований несмотря на то, что в первой фазе был показан 6,1% прирост мышечной массы после лечения в сравнении с группой плацебо [120]. Другой антимиостатиновый препарат BMS-986089 продемонстрировал высокую эффективность в доклинических тест-системах на мышцах и циномольтусовых обезьянах и в настоящее время проходит клинические испытания. Однако в целом, несмотря на теоретическую перспективность подхода и положительные начальные результаты,

последние клинические данные демонстрируют, что антимиостатиновая терапия показывает меньшую эффективность, чем ожидалось. Кроме того, долгосрочные последствия антимиостатиновой терапии требуют особо пристального изучения, ввиду возможного негативного влияния в отношении пула миосателлитных клеток [121].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наследственные миопатии представляют собой группу неизлечимых заболеваний с широким спектром симптомов и высокой вариабельностью клинического течения. В настоящее время разработано и одобрено большое количество терапевтических подходов для применения при разных типах миопатий (Рис. 2). Наиболее разработаны методы коррекции мышечных дистрофий, которые в связи с прогрессирующим характером течения, имеют наибольшее количество патогенетических путей, которые могут являться мишенями для терапии. При этом наименьшее количество терапевтических опций доступно для лечения врожденных миопатий, где наследственный дефект перманентно проявляется в течение жизни и отсутствуют вторичные факторы альтерации, такие как воспаление и фиброз. Кроме того, за исключением некоторых нозологий, отсутствуют эффективные подходы к коррекции метаболических и митохондриальных миопатий.

При лечении всех миопатий, важную роль играет симптоматическая и поддерживающая терапия, направленная на лечение болевого синдрома и симптомов со стороны других органов и систем.

Закономерными последствиями, возникающими при миопатиях гиподинамии, является остеопороз [122] и пневмония, лечение которых осуществляется согласно стандартным схемам.

Стоит отметить, что в последнее время все большую актуальность приобретают геннотерапевтические подходы, исправляющие или компенсирующие дефект на генном уровне. Данные подходы не были освещены в работе, целью которой являлся разбор существующих конвенциональных стратегий. Однако на сегодняшний день именно генная и клеточная терапия составляют наиболее растущий и перспективный пласт фармакологических агентов для лечения наследственных миопатий.

При врожденных миопатиях была показана эффективность тирасемтива, быстрого активатора скелетного тропонина, воздействующего на тонкие нити. Теоретически, данный подход может быть эффективен и при других видах миопатий. Для лечения мышечных дистрофий могут быть использованы противовоспалительные и антифибротические препараты, а также антимиостатиновая терапия и стратегия, направленная на трансляцию через стоп-кодоны (применима при нонсенс мутациях). Кроме того, для лечения митохондриальных и метаболических миопатий могут быть применены метаболические препараты, кофакторы метаболических ферментов, стимуляторы митохондриального биогенеза и антиоксиданты. Наконец, клинически одобрены рекомбинантные препараты алглюкозидазы и авалглюкозидазы для заместительной терапии метаболических миопатий (болезнь Помпе).

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки Российской Федерации, Соглашение № 075-15-2021-1346.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

М.В. Покровский – создание идеи, планирование концепции статьи, консультирование по вопросам написания отдельных секций рукописи; М.В. Корокин – разработка идеи, написание статьи; А.М. Краюшкина – анализ литературы, написание статьи; Н.С. Жунусов – анализ литературы, написание статьи; К.Н. Лапин – написание статьи, подготовка графического материала; М.О. Солдатова – анализ литературы, написание статьи; Е.А. Кузьмин – анализ литературы, написание статьи; О.С. Гудырев – анализ литературы, написание статьи; И.С. Кочкарова – анализ литературы, написание статьи; А.В. Дейкин – планирование концепции и написание статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cardamone M., Darras B.T., Ryan M.M. Inherited myopathies and muscular dystrophies // *Semin. Neurol.* – 2008. – Vol. 28, No. 2. – P. 250–259. DOI: 10.1055/s-2008-1062269
2. Butterfield R.J. Congenital Muscular Dystrophy and Congenital Myopathy // *Continuum (Minneapolis Minn.)*. – 2019. – Vol. 25, No. 6. – P. 1640–1661. DOI: 10.1212/CON.000000000000079
3. Yu Wai Man C.Y., Smith T., Chinnery P.F., Turnbull D.M., Griffiths P.G. Assessment of visual function in chronic progressive external ophthalmoplegia // *Eye (Lond.)*. – 2006. – Vol. 20, No. 5. – P. 564–568. DOI: 10.1038/sj.eye.6701924
4. Naidoo M., Anthony K. Dystrophin Dp71 and the Neuropathophysiology of Duchenne Muscular Dystrophy // *Mol. Neurobiol.* – 2020. – Vol. 57, No. 3. – P. 1748–1767. DOI: 10.1007/s12035-019-01845-w
5. Toscano A., Musumeci O. Tarui disease and distal glycogenoses: clinical and genetic update // *Acta Myol.* – 2007. – Vol. 26, No. 2. – P. 105–107.
6. Pfeffer G., Chinnery P.F. Diagnosis and treatment of

- mitochondrial myopathies // *Ann. Med.* – 2013. – Vol. 45, No. 1. – P. 4–16. DOI: 10.3109/07853890.2011.605389
7. Исабекова П.Ш., Алексеева Т.М. Наследственная прогрессирующая поясно-конечностная мышечная дистрофия 2I типа (аноктаминопатия) // *Современные проблемы науки и образования.* – 2020. – № 4. – С. 62. DOI: 10.17513/spno.29974
 8. Ervasti J.M., Campbell K.P. A role for the dystrophin-glycoprotein complex as a transmembrane linker between laminin and actin // *J. Cell. Biol.* – 1993. – Vol. 122, No. 4. – P. 809–823. DOI: 10.1083/jcb.122.4.809
 9. Vilquin J.T., Brussee V., Asselin I., Kinoshita I., Gingras M., Tremblay J.P. Evidence of mdx mouse skeletal muscle fragility in vivo by eccentric running exercise // *Muscle Nerve.* – 1998. – Vol. 21, No. 5. – P. 567–576. DOI: 10.1002/(sici)1097-4598(199805)21:5<567::aid-mus2>3.0.co;2-6
 10. Weller B., Karpati G., Carpenter S. Dystrophin-deficient mdx muscle fibers are preferentially vulnerable to necrosis induced by experimental lengthening contractions // *J. Neurol. Sci.* – 1990. – Vol. 100, No. 1–2. – P. 9–13. DOI: 10.1016/0022-510x(90)90005-8
 11. Mizuno Y. Prevention of myonecrosis in mdx mice: Effect of immobilization by the local tetanus method // *Brain and Development.* – 1992. – Vol. 14, Issue 5. – P. 319–322. DOI: 10.1016/S0387-7604(12)80151-3
 12. Mokhtarian A., Lefaucheur J.P., Even P.C., Sebille A. Hindlimb immobilization applied to 21-day-old mdx mice prevents the occurrence of muscle degeneration // *J. Appl. Physiol.* (1985). – 1999. – Vol. 86, No. 3. – P. 924–931. DOI: 10.1152/jappl.1999.86.3.924
 13. Le S., Yu M., Hovan L., Zhao Z., Ervasti J., Yan J. Dystrophin As a Molecular Shock Absorber // *ACS Nano.* – 2018. – Vol. 12, No. 12. – P. 12140–12148. DOI: 10.1021/acsnano.8b05721
 14. North K.N., Wang C.H., Clarke N., Jungbluth H., Vainzof M., Dowling J.J., Amburgey K., Quijano-Roy S., Beggs A.H., Sewry C., Laing N.G., Bönnemann C.G.; International Standard of Care Committee for Congenital Myopathies. Approach to the diagnosis of congenital myopathies // *Neuromuscul. Disord.* – 2014. – Vol. 24, No. 2. – P. 97–116. DOI: 10.1016/j.nmd.2013.11.003
 15. Tubridy N., Fontaine B., Eymard B. Congenital myopathies and congenital muscular dystrophies // *Curr. Opin. Neurol.* – 2001. – Vol. 14, No. 5. – P. 575–582. DOI: 10.1097/00019052-200110000-00005
 16. Jungbluth H., Voermans N.C. Congenital myopathies: not only a paediatric topic // *Curr. Opin. Neurol.* – 2016. – Vol. 29, No. 5. – P. 642–650. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000372
 17. Cassandrini D., Trovato R., Rubegni A., Lenzi S., Fiorillo C., Baldacci J., Minetti C., Astrea G., Bruno C., Santorelli F.M.; Italian Network on Congenital Myopathies. Congenital myopathies: clinical phenotypes and new diagnostic tools // *Ital. J. Pediatr.* – 2017. – Vol. 43, No. 1. – Art. ID: 101. DOI: 10.1186/s13052-017-0419-z
 18. Olpin S.E., Murphy E., Kirk R.J., Taylor R.W., Quinlivan R. The investigation and management of metabolic myopathies // *J. Clin. Pathol.* – 2015. – Vol. 68, No. 6. – P. 410–417. DOI: 10.1136/jclinpath-2014-202808
 19. Tein I. Metabolic myopathies // *Semin. Pediatr. Neurol.* – 1996. – Vol. 3, No. 2. – P. 59–98. DOI: 10.1016/s1071-9091(96)80038-6
 20. Tarnopolsky M.A. Metabolic Myopathies // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. – 2016. – Vol. 22, No. 6. – P. 1829–1851. DOI: 10.1212/CON.0000000000000403
 21. Kirby D.M., Crawford M., Cleary M.A., Dahl H.H., Dennett X., Thorburn D.R. Respiratory chain complex I deficiency: an underdiagnosed energy generation disorder // *Neurology.* – 1999. – Vol. 52, No. 6. – P. 1255–1264. DOI: 10.1212/wnl.52.6.1255
 22. Fassone E., Rahman S. Complex I deficiency: clinical features, biochemistry and molecular genetics // *J. Med. Genet.* – 2012. – Vol. 49, No. 9. – P. 578–590. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101159. Erratum in: *J. Med. Genet.* – 2012. – Vol. 49, No. 10. – Art. ID: 668.
 23. Abramov A.Y., Angelova P.R. Cellular mechanisms of complex I-associated pathology // *Biochem. Soc. Trans.* – 2019. – Vol. 47, No. 6. – P. 1963–1969. DOI: 10.1042/BST20191042
 24. Chiaratti M.R., Macabelli C.H., Augusto Neto J.D., Grejo M.P., Pandey A.K., Perecin F., Collado M.D. Maternal transmission of mitochondrial diseases // *Genet. Mol. Biol.* – 2020. – Vol. 43, No. 1. – e20190095. DOI: 10.1590/1678-4685-GMB-2019-0095
 25. van den Aemele J., Li A.Y.Z., Ma H., Chinnery P.F. Mitochondrial heteroplasmy beyond the oocyte bottleneck // *Semin. Cell. Dev. Biol.* – 2020. – Vol. 97. – P. 156–166. DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.10.001
 26. Floros V.I., Pyle A., Dietmann S., Wei W., Tang W.C.W., Irie N., Payne B., Capalbo A., Noli L., Coxhead J., Hudson G., Crosier M., Strahl H., Khalaf Y., Saitou M., Ilic D., Surani M.A., Chinnery P.F. Segregation of mitochondrial DNA heteroplasmy through a developmental genetic bottleneck in human embryos // *Nat. Cell. Biol.* – 2018. – Vol. 20, No. 2. – P. 144–151. DOI: 10.1038/s41556-017-0017-8
 27. Ahmed S.T., Craven L., Russell O.M., Turnbull D.M., Vincent A.E. Diagnosis and Treatment of Mitochondrial Myopathies // *Neurotherapeutics.* – 2018. – Vol. 15, No. 4. – P. 943–953. DOI: 10.1007/s13311-018-00674-4
 28. Miyoshi K., Kawai H., Iwasa M., Kusaka K., Nishino H. Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. Seventeen cases in eight families including an autopsied case // *Brain.* – 1986. – Vol. 109, Part 1. – P. 31–54. DOI: 10.1093/brain/109.1.31
 29. Bushby K., Straub V. One gene, one or many diseases? Simplifying dysferlinopathy // *Neurology.* – 2010. – Vol. 75, No. 4. – P. 298–299. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ea1649
 30. Nguyen K., Bassez G., Bernard R., Krahn M., Labelle V., Figarella-Branger D., Pouget J., Hammouda el H., Bérout C., Urtizberea A., Eymard B., Leturcq F., Lévy N. Dysferlin mutations in LGMD2B, Miyoshi myopathy, and atypical dysferlinopathies // *Hum. Mutat.* – 2005. – Vol. 26, No. 2. – Art. ID: 165. DOI: 10.1002/humu.9355
 31. Le Rumeur E., Winder S.J., Hubert J.F. Dystrophin: more than just the sum of its parts // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010. – Vol. 1804, No. 9. – P. 1713–1722. DOI: 10.1016/j.bbapap.2010.05.001
 32. Liu J., Aoki M., Illa I., Wu C., Fardeau M., Angelini C., Serrano C., Urtizberea J.A., Hentati F., Hamida M.B., Bohlega S., Culper E.J., Amato A.A., Bossie K., Oeltjen J., Bejaoui K., McKenna-Yasek D., Hosler B.A., Schurr E., Arahata K., de Jong P.J., Brown R.H Jr. Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy // *Nat. Genet.* – 1998. – Vol. 20, No. 1. – P. 31–36. DOI: 10.1038/1682
 33. Harris E., Bladen C.L., Mayhew A., James M., Bettinson K., Moore U., Smith F.E., Rufibach L., Cnaan A., Bharucha-Goebel D.X., Blamire A.M., Bravver E., Carlier P.G., Day J.W., Díaz-Manera J., Eagle M., Grieben U., Harms M., Jones K.J., Lochmüller H., Mendell J.R., Mori-Yoshimura M., Paradas C., Pegoraro E., Pestronk A., Salort-Campana E., Schreiber-Katz O., Semplicini C., Spuler S., Stojkovic T., Straub V., Takeda S., Rocha C.T., Walter M.C., Bushby K.;

- Jain COS Consortium. The Clinical Outcome Study for dysferlinopathy: An international multicenter study // *Neurol. Genet.* – 2016. – Vol. 2, No. 4. – e89. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000089
34. Yiu E.M., Kornberg A.J. Duchenne muscular dystrophy // *Neurol. India.* – 2008. – Vol. 56. – P. 236–247. DOI: 10.4103/0028-3886.43441
 35. Yiu E.M., Kornberg A.J. Duchenne muscular dystrophy // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2015. – Vol. 51, No. 8. – P. 759–764. DOI: 10.1111/jpc.12868
 36. Flanigan K.M. Duchenne and Becker muscular dystrophies // *Neurol. Clin.* – 2014. – Vol. 32, No. 3. – P. 671–688. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.05.002
 37. Muntoni F., Torelli S., Ferlini A. Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes // *Lancet Neurol.* – 2003. – Vol. 2, No. 12. – P. 731–740. DOI: 10.1016/s1474-4422(03)00585-4
 38. Chang N.C., Chevalier F.P., Rudnicki M.A. Satellite Cells in Muscular Dystrophy – Lost in Polarity // *Trends Mol. Med.* – 2016. – Vol. 22, No. 6. – P. 479–496. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.04.002
 39. Dumont N.A., Wang Y.X., von Maltzahn J., Pasut A., Bentzinger C.F., Brun C.E., Rudnicki M.A. Dystrophin expression in muscle stem cells regulates their polarity and asymmetric division // *Nat. Med.* – 2015. – Vol. 21, No. 12. – P. 1455–1463. DOI: 10.1038/nm.3990
 40. Bönnemann C.G. The collagen VI-related myopathies Ullrich congenital muscular dystrophy and Bethlem myopathy // *Handb. Clin. Neurol.* – 2011. – Vol. 101. – P. 81–96. DOI: 10.1016/B978-0-08-045031-5.00005-0
 41. Bönnemann C.G. The collagen VI-related myopathies: muscle meets its matrix // *Nat. Rev. Neurol.* – 2011. – Vol. 7, No. 7. – P. 379–390. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.81.
 42. Katzin L.W., Amato A.A. Pompe disease: a review of the current diagnosis and treatment recommendations in the era of enzyme replacement therapy // *J. Clin. Neuromuscul. Dis.* – 2008. – Vol. 9, No. 4. – P. 421–431. DOI: 10.1097/CND.0b013e318176dbe4
 43. Taverna S., Cammarata G., Colomba P., Sciarrino S., Zizzo C., Francofonte D., Zora M., Scialia S., Brando C., Curto AL, Marsana EM., Olivieri R., Vitale S., Duro G. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis // *Aging (Albany NY).* – 2020. – Vol. 12, No. 15. – P. 15856–15874. DOI: 10.18632/aging.103794
 44. Ghosh P., Dahms N.M., Kornfeld S. Mannose 6-phosphate receptors: new twists in the tale // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2003. – Vol. 4, No. 3. – P. 202–212. DOI: 10.1038/nrm1050
 45. Kohler L., Puertollano R., Raben N. Pompe Disease: From Basic Science to Therapy // *Neurotherapeutics.* – 2018. – Vol. 15, No. 4. – P. 928–942. DOI: 10.1007/s13311-018-0655-y
 46. Peruzzo P., Pavan E., Dardis A. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview // *Ann. Transl. Med.* – 2019. – Vol. 7, No. 13. – Art. ID: 278. DOI: 10.21037/atm.2019.04.13
 47. Tarlow M.J., Ellis D.A., Pearce G.W., Anderson M. Muscle phosphofructokinase deficiency (Tarui's disease) // *Proc. Nutr. Soc.* – 1979. – Vol. 38, No. 3. – Art. ID: 110A.
 48. Vorgerd M., Zange J., Kley R., Grehl T., Hüsing A., Jäger M., Müller K., Schröder R., Mortier W., Fabian K., Malin JP., Luttmann A. Effect of high-dose creatine therapy on symptoms of exercise intolerance in McArdle disease: double-blind, placebo-controlled crossover study // *Arch. Neurol.* – 2002. – Vol. 59, No. 1. – P. 97–101. DOI: 10.1001/archneur.59.1.97
 49. Yamasaki T., Nakajima H. [Phosphofructokinase (PFK)]. *Nihon Rinsho.* – 2004. – Vol. 62, Suppl. 12. – P. 835–839.
 50. Wong L.J., Naviaux R.K., Brunetti-Pierri N., Zhang Q., Schmitt E.S., Truong C., Milone M., Cohen B.H., Wical B., Ganesh J., Basinger A.A., Burton B.K., Swoboda K., Gilbert D.L., Vanderver A., Saneto R.P., Maranda B., Arnold G., Abdenur J.E., Waters P.J., Copeland W.C. Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to POLG mutations // *Hum. Mutat.* – 2008. – Vol. 29, No. 9. – P. 150–172. DOI: 10.1002/humu.20824
 51. Cohen B.H., Chinnery P.F., Copeland W.C. POLG-Related Disorders / In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., et al., editors // *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. – 1993–2022.
 52. Rajakulendran S., Pitceathly R.D., Taanman J.W., Costello H., Sweeney M.G., Woodward C.E., Jaunmuktane Z., Holton J.L., Jacques T.S., Harding B.N., Fratter C., Hanna M.G., Rahman S. A Clinical, Neuropathological and Genetic Study of Homozygous A467T POLG-Related Mitochondrial Disease // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, No. 1. – e0145500. DOI: 10.1371/journal.pone.0145500
 53. Adler M., Shieh P.B. Metabolic Myopathies // *Semin. Neurol.* – 2015. – Vol. 35, No. 4. – P. 385–397. DOI: 10.1055/s-0035-1558973
 54. Meena N.K., Raben N. Pompe Disease: New Developments in an Old Lysosomal Storage Disorder // *Biomolecules.* 2020 Sep 18;10(9):1339. DOI: 10.3390/biom10091339.
 55. Dhillon S. Avalglucosidase alfa: First Approval // *Drugs.* – 2021. – Vol. 81, No. 15. – P. 1803–1809. DOI: 10.1007/s40265-021-01600-3
 56. Horn J.M., Obermeyer A.C. Genetic and Covalent Protein Modification Strategies to Facilitate Intracellular Delivery // *Biomacromolecules.* – 2021. – Vol. 22. – P. 4883–4904. DOI: 10.1021/acs.biomac.1c00745
 57. Lawlor M.W., Armstrong D., Viola M.G., Widrick JJ., Meng H., Grange RW., Childers MK., Hsu CP, O'Callaghan M., Pierson CR., Buj-Bello A., Beggs AH. Enzyme replacement therapy rescues weakness and improves muscle pathology in mice with X-linked myotubular myopathy. *Hum Mol Genet.* – 2013. T. 22, № 8. C. 1525–1538. DOI: 10.1093/hmg/ddt003
 58. Wu R.P., Youngblood D.S., Hassinger J.N., Lovejoy C.E., Nelson M.H., Iversen P.L., Moulton H.M. Cell-penetrating peptides as transporters for morpholino oligomers: effects of amino acid composition on intracellular delivery and cytotoxicity // *Nucleic. Acids Res.* – 2007. – Vol. 35, No. 15. – P. 5182–5191. DOI: 10.1093/nar/gkm478
 59. Bladen C.L., Salgado D., Monges S., Foncuberta M.E., Kekou K., Kosma K., Dawkins H., Lamont L., Roy A.J., Chamova T., Guergueltcheva V., Chan S., Korngut L., Campbell C., Dai Y., Wang J., Barišić N., Brabec P., Lahdetie J., Walter M.C., Schreiber-Katz O., Karcagi V., Garami M., Viswanathan V., Bayat F., Buccella F., Kimura E., Koeks Z., van den Bergen J.C., Rodrigues M., Roxburgh R., Lusakowska A., Kostera-Pruszczyk A., Zimowski J., Santos R., Neagu E., Artemieva S., Rasic V.M., Vojinovic D., Posada M., Bloetzer C., Jeannot PY., Joncourt F., Diaz-Manera J., Gallardo E., Karaduman A.A., Topaloglu H., El Sherif R., Stringer A., Shatillo A.V., Martin A.S., Peay H.L., Bellgard M.I., Kirschner J., Flanigan K.M., Straub V., Bushby K., Verschuuren J., Aartsma-Rus A., Bérout C., Lochmüller H. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations // *Hum. Mutat.* – 2015. – Vol. 36, No. 4. – P. 395–402. DOI: 10.1002/humu.22758
 60. Laporte J., Biancalana V., Tanner SM., Kress W., Schneider V., Wallgren-Pettersson C., Herger F., Buj-Bello A., Blondeau F., Liechti-Gallati S., Mandel J.L. MTM1 mutations in X-linked myotubular myopathy // *Hum. Mutat.* – 2000. – Vol. 15, No. 5. – P. 393–409. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(200005)15:5<393::AID-HUMU1>3.0.CO;2-R

61. Diop D., Chauvin C., Jean-Jean O. Aminoglycosides and other factors promoting stop codon readthrough in human cells // *C.R. Biol.* – 2007. – Vol. 330, No. 1. – P. 71–79. DOI: 10.1016/j.crvi.2006.09.001
62. Schroeder R., Waldsich C., Wank H. Modulation of RNA function by aminoglycoside antibiotics // *EMBO J.* – 2000. – Vol. 19, No. 1. – P. 1–9. DOI: 10.1093/emboj/19.1.1
63. Barton-Davis E.R., Cordier L., Shoturma D.I., Leland S.E., Sweeney H.L. Aminoglycoside antibiotics restore dystrophin function to skeletal muscles of mdx mice // *J. Clin. Invest.* – 1999. – Vol. 104, No. 4. – P. 375–381. DOI: 10.1172/JCI7866
64. Clancy J.P., Bebök Z., Ruiz F., King C., Jones J., Walker L., Greer H., Hong J., Wing L., Macaluso M., Lyrene R., Sorscher E.J., Bedwell D.M. Evidence that systemic gentamicin suppresses premature stop mutations in patients with cystic fibrosis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – No. 7. – P. 1683–1692. DOI: 10.1164/ajrccm.163.7.2004001
65. Howard M., Frizzell R.A., Bedwell D.M. Aminoglycoside antibiotics restore CFTR function by overcoming premature stop mutations // *Nat. Med.* – 1996. – Vol. 2, No. 4. – P. 467–469. DOI: 10.1038/nm0496-467
66. Carnes J., Jacobson M., Leinwand L., Yarus M. Stop codon suppression via inhibition of eRF1 expression // *RNA.* – 2003. – Vol. 9, No. 6. – P. 648–653. DOI: 10.1261/rna.5280103
67. Welch E.M., Barton E.R., Zhuo J., Tomizawa Y., Friesen W.J., Trifillis P., Paushkin S., Patel M., Trotta C.R., Hwang S., Wilde R.G., Karp G., Takasugi J., Chen G., Jones S., Ren H., Moon Y.C., Corson D., Turpoff A.A., Campbell J.A., Conn M.M., Khan A., Almstead N.G., Hedrick J., Mollin A., Risher N., Weetall M., Yeh S., Branstrom A.A., Colacino J.M., Babiak J., Ju W.D., Hirawat S., Northcutt V.J., Miller L.L., Spatrick P., He F., Kawana M., Feng H., Jacobson A., Peltz S.W., Sweeney H.L. PTC124 targets genetic disorders caused by nonsense mutations // *Nature.* – 2007. – Vol. 447, No. 7140. – P. 87–91. DOI: 10.1038/nature05756
68. Berger J., Li M., Berger S., Meilak M., Rientjes J., Currie P.D. Effect of Ataluren on dystrophin mutations // *J. Cell. Mol. Med.* – 2020. – Vol. 24, No. 12. – P. 6680–6689. DOI: 10.1111/jcmm.15319
69. Allamand V., Bidou L., Arakawa M., Floquet C., Shiozuka M., Paturneau-Jouas M., Gartioux C., Butler-Browne G.S., Mouly V., Rousset J.P., Matsuda R., Ikeda D., Guicheney P. Drug-induced readthrough of premature stop codons leads to the stabilization of laminin alpha2 chain mRNA in CMD myotubes // *J. Gene Med.* – 2008. – Vol. 10, No. 2. – P. 217–224. DOI: 10.1002/jgm.1140
70. Iezzi S., Cossu G., Nervi C., Sartorelli V., Puri P.L. Stage-specific modulation of skeletal myogenesis by inhibitors of nuclear deacetylases // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol. 99, No. 11. – P. 7757–7762. DOI: 10.1073/pnas.112218599
71. Iezzi S., Di Padova M., Serra C., Caretti G., Simone C., Maklan E., Minetti G., Zhao P., Hoffman E.P., Puri P.L., Sartorelli V. Deacetylase inhibitors increase muscle cell size by promoting myoblast recruitment and fusion through induction of follistatin // *Dev. Cell.* – 2004. – Vol. 6, No. 5. – P. 673–684. DOI: 10.1016/s1534-5807(04)00107-8
72. Minetti G.C., Colussi C., Adami R., Serra C., Mozzetta C., Parente V., Fortuni S., Straino S., Sampaolesi M., Di Padova M., Illi B., Gallinari P., Steinkühler C., Capogrossi M.C., Sartorelli V., Bottinelli R., Gaetano C., Puri P.L. Functional and morphological recovery of dystrophic muscles in mice treated with deacetylase inhibitors // *Nat. Med.* – 2006. – Vol. 12, No. 10. – P. 1147–1150. DOI: 10.1038/nm1479
73. Love D.R., Hill D.F., Dickson G., Spurr N.K., Byth B.C., Marsden R.F., Walsh F.S., Edwards Y.H., Davies K.E. An autosomal transcript in skeletal muscle with homology to dystrophin // *Nature.* – 1989. – Vol. 339, No. 6219. – P. 55–58. DOI: 10.1038/339055a0
74. Khurana T.S., Hoffman E.P., Kunkel L.M. Identification of a chromosome 6-encoded dystrophin-related protein // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265, No. 28. – P. 16717–16720.
75. Khurana T.S., Watkins S.C., Chafey P., Chelly J., Tomé F.M., Fardeau M., Kaplan J.C., Kunkel L.M. Immunolocalization and developmental expression of dystrophin related protein in skeletal muscle // *Neuromuscul. Disord.* – 1991. – Vol. 1, No. 3. – P. 185–194. DOI: 10.1016/0960-8966(91)90023-1
76. Starikova A.V., Skopenkova V.V., Polikarpova A.V., Reshetov D.A., Vassilieva S.G., Velyaev O.A., Shmidt A.A., Savchenko I.M., Soldatov V.O., Egorova T.V., Bardina M.V. Therapeutic potential of highly functional codon-optimized microtrophin for muscle-specific expression // *Sci. Rep.* – 2022. – Vol. 12, No. 1. – Art. ID: 848. DOI: 10.1038/s41598-022-04892-x
77. Vuorinen A., Wilkinson I.V.L., Chatzopoulou M., Edwards B., Squire S.E., Fairclough R.J., Bazan N.A., Milner J.A., Conole D., Donald J.R., Shah N., Willis N.J., Martinez R.F., Wilson F.X., Wynne G.M., Davies S.G., Davies K.E., Russell A.J. Discovery and mechanism of action studies of 4,6-diphenylpyrimidine-2-carbohydrazides as utrophin modulators for the treatment of Duchenne muscular dystrophy // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – Vol. 220. Art. ID: 113431. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113431
78. Chatzopoulou M., Conole D., Emer E., Rowley J.A., Willis N.J., Squire S.E., Gillc B., Broughc S., Wilsong F.X., Wynnea G.M., Daviesa S.G., Daviesb K.E., Russellae A.J. Structure-activity relationships of 2-pyrimidinecarbohydrazides as utrophin modulators for the potential treatment of Duchenne muscular dystrophy // *Bioorg. Med. Chem.* – 2022. – Vol. 69. – Art. ID: 116812. DOI: 10.1016/j.bmc.2022.116812
79. Pearson C.M., Rimer D.G., Mommaerts W.F. A metabolic myopathy due to absence of muscle phosphorylase // *Am. J. Med.* – 1961. – Vol. 30. – P. 502–517. DOI: 10.1016/0002-9343(61)90075-4
80. Preisler N., Pradel A., Husu E., Madsen K.L., Becquemin M.H., Mollet A., Labrune P., Petit F., Hogrel J.Y., Jardel C., Maillot F., Vissing J., Laforêt P. Exercise intolerance in Glycogen Storage Disease Type III: weakness or energy deficiency? // *Mol. Genet. Metab.* – 2013. – Vol. 109, No. 1. – P. 14–20. DOI: 10.1016/j.ymgme.2013.02.008
81. Preisler N., Laforêt P., Echaniz-Laguna A., Ørngreen M.C., Lonsdorfer-Wolf E., Doutreleau S., Geny B., Stojkovic T., Piraud M., Petit F.M., Vissing J. Fat and carbohydrate metabolism during exercise in phosphoglucomutase type 1 deficiency // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, No. 7. – P. 1235–1240. DOI: 10.1210/jc.2013-1651
82. Stojkovic T., Vissing J., Petit F., Piraud M., Orngreen M.C., Andersen G., Claeys K.G., Wary C., Hogrel J.Y., Laforêt P. Muscle glycogenesis due to phosphoglucomutase 1 deficiency // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, No. 4. – P. 425–427. DOI: 10.1056/NEJMc0901158
83. Roe C.R., Mochel F. Anaplerotic diet therapy in inherited metabolic disease: therapeutic potential // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2006. – Vol. 29, No. 2–3. – P. 332–340. DOI: 10.1007/s10545-006-0290-3
84. Roe C.R., Sweetman L., Roe D.S., David F., Brunengraber H. Treatment of cardiomyopathy and rhabdomyolysis in long-chain fat oxidation disorders using an anaplerotic odd-chain triglyceride // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110, No. 2. – P. 259–269. DOI: 10.1172/JCI15311
85. Roe C.R., Yang B.Z., Brunengraber H., Roe D.S., Wallace M.,

- Garrington B.K. Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: successful anaplerotic diet therapy // *Neurology*. – 2008. – Vol. 71, No. 4. – P. 260–264. DOI: 10.1212/01.wnl.0000318283.42961.e9
86. Laforêt P., Ørngreen M., Preisler N., Andersen G., Vissing J. Blocked muscle fat oxidation during exercise in neutral lipid storage disease // *Arch. Neurol.* – 2012. – Vol. 69, No. 4. – P. 530–533. DOI: 10.1001/archneurol.2011.631
87. Farshidfar F., Pinder M.A., Myrie S.B. Creatine Supplementation and Skeletal Muscle Metabolism for Building Muscle Mass- Review of the Potential Mechanisms of Action // *Curr. Protein Pept. Sci.* – 2017. – Vol. 18, No. 12. – P. 1273–1287. DOI: 10.2174/1389203718666170606105108
88. Marriage B., Clandinin M.T., Glerum D.M. Nutritional cofactor treatment in mitochondrial disorders // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2003. – Vol. 103, No. 8. – P. 1029–1038. DOI: 10.1016/s0002-8223(03)00476-0
89. Avula S., Parikh S., Demarest S., Kurz J., Gropman A. Treatment of mitochondrial disorders // *Curr. Treat. Options Neurol.* – 2014. – Vol. 16, No. 6. – P. 292. DOI: 10.1007/s11940-014-0292-7
90. Tinker R.J., Lim A.Z., Stefanetti R.J., McFarland R. Current and Emerging Clinical Treatment in Mitochondrial Disease *Mol. Diagn. Ther.* – 2021. – Vol. 25, No. 2. – P. 181–206. DOI: 10.1007/s40291-020-00510-6
91. Viscomi C., Bottani E., Zeviani M. Emerging concepts in the therapy of mitochondrial disease // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1847, No. 6–7. – P. 544–557. DOI: 10.1016/j.bbabi.2015.03.001
92. Barshop B.A., Naviaux R.K., McGowan K.A., Levine F., Nyhan W.L., Loupis-Geller A., Haas R.H. Chronic treatment of mitochondrial disease patients with dichloroacetate // *Mol. Genet. Metab.* – 2004. – Vol. 83, No. 1–2. – P. 138–149. DOI: 10.1016/j.ymgme.2004.06.009
93. Prietsch V., Lindner M., Zschocke J., Nyhan W.L., Hoffmann G.F. Emergency management of inherited metabolic diseases // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 2002. – Vol. 25, No. 7. – P. 531–546. DOI: 10.1023/a:1022040422590
94. Parikh S., Saneto R., Falk M.J., Anselm I., Cohen B.H., Haas R., Medicine Society T.M. A modern approach to the treatment of mitochondrial disease // *Curr. Treat. Options. Neurol.* – 2009. – Vol. 11, No. 6. – P. 414–430. DOI: 10.1007/s11940-009-0046-0
95. Angelova P.R., Esteras N., Abramov A.Y. Mitochondria and lipid peroxidation in the mechanism of neurodegeneration: Finding ways for prevention // *Med. Res. Rev.* – 2021. – Vol. 41, No. 2. – P. 770–784. DOI: 10.1002/med.21712
96. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Brumbaugh D., Case L.E., Clemens P.R., Hadjijannakis S., Pandya S., Street N., Tomezska J., Wagner K.R., Ward L.M., Weber D.R. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17, No. 3. – P. 251–267. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3. Erratum in: *Lancet Neurol.* – 2018.
97. McNeil S.M., Woulfe J., Ross C., Tarnopolsky M.A. Congenital inflammatory myopathy: a demonstrative case and proposed diagnostic classification // *Muscle Nerve.* – 2002. – Vol. 25, No. 2. – P. 259–264. DOI: 10.1002/mus.10043
98. Walter M.C., Reilich P., Thiele S., Schessl J., Schreiber H., Reiners K., Kress W., Müller-Reible C., Vorgerd M., Urban P., Schrank B., Deschauer M., Schlotter-Weigel B., Kohnen R., Lochmüller H. Treatment of dysferlinopathy with deflazacort: a double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Orphanet J. Rare Dis.* – 2013. – Vol. 8, Art. ID: 26. DOI: 10.1186/1750-1172-8-26
99. Bonifati M.D., Ruzza G., Bonometto P., Berardinelli A., Gorni K., Orcesi S., Lanzi G., Angelini C. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy // *Muscle Nerve.* – 2000. – Vol. 23, No. 9. – P. 1344–1347. DOI: 10.1002/1097-4598(200009)23:9<1344::aid-mus4>3.0.co;2-f
100. Escolar D.M., Hache L.P., Clemens P.R., Cnaan A., McDonald C.M., Viswanathan V., Kornberg A.J., Bertorini T.E., Nevo Y., Lotze T., Pestronk A., Ryan M.M., Monasterio E., Day J.W., Zimmerman A., Arrieta A., Henricson E., Mayhew J., Florence J., Hu F., Connolly A.M. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy // *Neurology.* – 2011. – Vol. 77, No. 5. – P. 444–452. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318227b164
101. Pasquini F., Guerin C., Blake D., Davies K., Karpati G., Holland P. The effect of glucocorticoids on the accumulation of utrophin by cultured normal and dystrophic human skeletal muscle satellite cells // *Neuromuscul. Disord.* – 1995. – Vol. 5, No. 2. – P. 105–114. DOI: 10.1016/0960-8966(94)00042-8
102. Serra F., Quarta M., Canato M., Toniolo L., De Arcangelis V., Trotta A., Spath L., Monaco L., Reggiani C., Naro F. Inflammation in muscular dystrophy and the beneficial effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Muscle Nerve.* – 2012. – Vol. 46, No. 5. – P. 773–784. DOI: 10.1002/mus.23432
103. Aoyagi K., Ohara-Imaizumi M., Nishiwaki C., Nakamichi Y., Nagamatsu S. Insulin/phosphoinositide 3-kinase pathway accelerates the glucose-induced first-phase insulin secretion through TrpV2 recruitment in pancreatic β -cells // *Biochem. J.* – 2010. – Vol. 432, No. 2. – P. 375–386. DOI: 10.1042/BJ20100864
104. Iwata Y., Katanosaka Y., Shijun Z., Kobayashi Y., Hanada H., Shigekawa M., Wakabayashi S. Protective effects of Ca^{2+} handling drugs against abnormal Ca^{2+} homeostasis and cell damage in myopathic skeletal muscle cells // *Biochem. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 70, No. 5. – P. 740–751. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.05.034
105. Swiderski K., Todorov M., Gehrig S.M., Naim T., Chee A., Stapleton D.I., Koopman R., Lynch G.S. Tranilast administration reduces fibrosis and improves fatigue resistance in muscles of mdx dystrophic mice // *Fibrogenesis Tissue Repair.* – 2014. – Vol. 7, No. 1. – Art. ID: 1. DOI: 10.1186/1755-1536-7-1
106. Hodgetts S., Radley H., Davies M., Grounds MD. Reduced necrosis of dystrophic muscle by depletion of host neutrophils, or blocking TNF α function with Etanercept in mdx mice // *Neuromuscul. Disord.* – 2006. – Vol. 16, No. 9–10. – P. 591–602. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.06.011
107. Piers A.T., Lavin T., Radley-Crabb H.G., Bakker A.J., Grounds M., Pinniger G.J. Blockade of TNF *in vivo* using cV1q antibody reduces contractile dysfunction of skeletal muscle in response to eccentric exercise in dystrophic mdx and normal mice // *Neuromuscul. Disord.* – 2011. – Vol. 21, Issue 2. – P. 132–141. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.09.013
108. Mahdy M.A.A. Skeletal muscle fibrosis: an overview // *Cell. Tissue Res.* – 2019. – Vol. 375, No. 3. – P. 575–588. DOI: 10.1007/s00441-018-2955-2
109. Tsabari R., Simchovitz E., Lavi E., Eliav O., Avrahami R., Ben-Sasson S., Do T. Safety and clinical outcome of tamoxifen in Duchenne muscular dystrophy // *Neuromuscul. Disord.* – 2021. – Vol. 31. – P. 803–813. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.05.005
110. Wu B., Shah S.N., Lu P., Bollinger L.E., Blaeser A., Sparks S., Harper A.D., Lu Q.L. Long-Term Treatment of Tamoxifen and Raloxifene Alleviates Dystrophic Phenotype and Enhances Muscle Functions of FKRP Dystroglycanopathy // *Am. J. Pathol.* – 2018. – Vol. 188, No. 4. – P. 1069–1080. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.12.011

111. Ceco E., McNally E.M. Modifying muscular dystrophy through transforming growth factor- β // *FEBS J.* – 2013. – Vol. 280, No. 17. – P. 4198–4209. DOI: 10.1111/febs.12266
112. Biressi S., Miyabara E.H., Gopinath S.D., Carlig P.M., Rando T.A. A Wnt-TGF β 2 axis induces a fibrogenic program in muscle stem cells from dystrophic mice // *Sci. Transl. Med.* – 2014. – Vol. 6, No. 267. – Art. ID: 267ra176. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008411
113. Demonbreun A.R., Fallon K.S., Oosterbaan C.C., Vaught L.A., Reiser N.L., Bogdanovic E., Velez M.P., Salamone I.M., Page P.G.T., Hadhazy M., Quattrocchi M., Barefield D.Y., Wood L.D., Gonzalez J.P., Morris C., McNally E.M. Anti-latent TGF β binding protein 4 antibody improves muscle function and reduces muscle fibrosis in muscular dystrophy // *Sci. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 13, No. 610. – Art. ID: eabf0376. DOI: 10.1126/scitranslmed.abf0376
114. Morales M.G., Cabrera D., Céspedes C., Vio C.P., Vazquez Y., Brandan E., Cabello-Verrugio C. Inhibition of the angiotensin-converting enzyme decreases skeletal muscle fibrosis in dystrophic mice by a diminution in the expression and activity of connective tissue growth factor (CTGF/CCN-2) // *Cell Tissue Res.* – 2013. – Vol. 353, No. 1. – P. 173–187. DOI: 10.1007/s00441-013-1642-6
115. Sun G., Haginoya K., Wu Y., Chiba Y., Nakanishi T., Onuma A., Sato Y., Takigawa M., Iinuma K., Tsuchiya S. Connective tissue growth factor is overexpressed in muscles of human muscular dystrophy // *J. Neurol. Sci.* – 2008. – Vol. 267, No. 1–2. – P. 48–56. DOI: 10.1016/j.jns.2007.09.043
116. Frazier K., Williams S., Kothapalli D., Klapper H., Grotendorst G.R. Stimulation of fibroblast cell growth, matrix production, and granulation tissue formation by connective tissue growth factor // *J. Invest. Dermatol.* – 1996. – Vol. 107, No. 3. – P. 404–411. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12363389
117. Smith L.R., Barton E.R. Regulation of fibrosis in muscular dystrophy // *Matrix. Biol.* – 2018. – Vol. 68–69. – P. 602–615. DOI: 10.1016/j.matbio.2018.01.014
118. de Winter J.M., Gineste C., Minardi E., Brocca L., Rossi M., Borsboom T., Beggs A.H., Bernard M., Bendahan D., Hwee D.T., Malik F.I., Pellegrino M.A., Bottinelli R., Gondin J., Ottenheijm C.A.C. Acute and chronic tirasemtiv treatment improves *in vivo* and *in vitro* muscle performance in actin-based nemaline myopathy mice // *Hum. Mol. Genet.* – 2021. – Vol. 30, No. 14. – P. 1305–1320. DOI: 10.1093/hmg/ddab112
119. McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member // *Nature.* – 1997. – Vol. 387, No. 6628. – P. 83–90. DOI: 10.1038/387083a0
120. Guiraud S., Davies K.E. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 34. – P. 36–48. DOI: 10.1016/j.coph.2017.04.002
121. Rybalka E., Timpani C.A., Debruin D.A., Bagaric R.M., Campelj D.G., Hayes A. The Failed Clinical Story of Myostatin Inhibitors against Duchenne Muscular Dystrophy: Exploring the Biology behind the Battle // *Cells.* – 2020. – Vol. 9, No. 12. – Art. ID: 2657. DOI: 10.3390/cells9122657
122. Корокин М.В., Солдатов В.О., Гудырев О.С., Коклин И.С., Таран Э.И., Мишенин М.О., Корокина Л.В., Кочкаров А.А., Покровский М.В., Вараксин М.В., Чупахин О.Н. Роль метаболизма кортизола в реализации патогенетических звеньев развития остеопороза – обоснование поиска новых фармакотерапевтических мишеней (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. – 2022. – Т. 8, № 4. – С. 457–473. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-4-0-5

АВТОРЫ

Покровский Михаил Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, руководитель НИИ фармакологии живых систем, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). ORCID ID: 0000-0002-2761-6249. E-mail: mpokrovsky@yandex.ru

Корокин Михаил Викторович – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). ORCID ID: 0000-0001-5402-0697. E-mail: mkorokin@mail.ru

Краюшкина Анастасия Михайловна – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). ORCID ID: 0000-0002-6830-3820. E-mail: annkrayushkina98@gmail.com

Жунусов Никита Сергеевич – ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). ORCID ID: 0000-0002-1969-3615. E-mail: nzhunu@mail.ru

Лалин Константин Николаевич – научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований НИИ общей реаниматологии имени В.А. Неговского РАН. ORCID ID: 0000-0002-7760-3526. E-mail: k.n.lapin@gmail.com

Солдатова Мария Олеговна – лаборант-исследователь НИИ Популяционной генетики и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет». ORCID ID: 0000-0001-6637-1654. E-mail: mar.sold46@gmail.com

Кузьмин Егор Александрович – лаборант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова». ORCID ID: 0000-0003-4098-1125. E-mail: eg.ku@yandex.ru

Гудырев Олег Сергеевич – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). ORCID ID: 0000-0003-0097-000X. E-mail: gudyrev@mail.ru

Кочкарова Индира Султановна – младший научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). ORCID ID: 0000-0001-6202-9923. E-mail: kochkarova@bsu.edu.ru

Дейкин Алексей Васильевич – кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). ORCID ID: 0000-0002-8151-6337. E-mail: deykin@bsu.edu.ru