

Митохондриальные нарушения при врожденных миопатиях

Д.А. Харламов, Т.И. Баранич, В.В. Глинкина, А.В. Брыдун

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии, Москва; Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Mitochondrial disorders in congenital myopathies

D.A. Kharlamov, T.I. Baranich, V.V. Glinkina, A.V. Brydun

Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

В обзоре литературы приводятся данные о роли митохондриальных нарушений в патогенезе врожденных миопатий: врожденных мышечных дистрофий и врожденных структурных миопатий. Описываются изменения при врожденных мышечных дистрофиях с поражением коллагена VI типа, миодистрофии с гигантскими митохондриями, врожденных «стержневых» миопатиях, миотубулярной миопатии и др. Представлены результаты клинических и экспериментальных исследований. Описываются подходы к терапии энергетических нарушений при врожденных миопатиях.

Ключевые слова: дети, врожденные миопатии, врожденные мышечные дистрофии, структурные миопатии, митохондрия, окислительный стресс, патогенез, лечение.

The literature review gives data on the role of mitochondrial disorders in the pathogenesis of congenital myopathies: congenital muscular dystrophies and congenital structural myopathies. It describes changes in congenital muscular dystrophies with type VI collagen, in myodystrophy with giant mitochondria, in congenital central core myopathies, myotubular myopathy, etc. Clinical and experimental findings are presented. Approaches to therapy for energy disorders in congenital myopathies are depicted.

Key words: children, congenital myopathies, congenital muscular dystrophies, structural myopathies, mitochondrion, oxidative stress, pathogenesis, treatment.

Митохондрии — цитоплазматические органеллы, функцией которых является производство АТФ — основного источника клеточной энергии. Это производство осуществляется в процессе окислительного фосфорилирования, происходящего в цепи транспорта электронов, называемой также дыхательной цепью. Последняя цепь локализуется на внутренней мембране митохондрий и состоит из 5 ферментных комплексов [1]. Мутации как ядерного, так и митохондриального генома, приводящие к первичному дефекту дыхательной цепи митохондрий, влияют на производство энергии и играют важную роль в патогенезе и формировании клинических проявлений в гетерогенной группе заболеваний, при которых страдают в основном поперечно-полосатая мускулатура и нервная система. Указанные заболевания

носят название «митохондриальные миопатии», «митохондриальные энцефаломиопатии» или «митохондриальные цитопатии» [2, 3]. Кроме этого, признано, что дисфункция дыхательной цепи митохондрий отмечается при разных нервно-мышечных заболеваниях, находящихся вне области генетически обусловленных митохондриальных миопатий [4–7].

В недавно опубликованном обзоре литературы С. Katsetos и соавт. [8] представили сведения о митохондриальной дисфункции при нозологически, патологически и генетически различных заболеваниях скелетных мышц, нижнего мотонейрона и периферических нервов. Отмечено, что значительный объем экспериментальных работ, проведенных на животных моделях, свидетельствует о важной роли митохондрий в начале процесса дегенерации мышц. Общие механизмы клеточных повреждений, связанных с митохондриями, включают нарушение регуляции открытия переходной поры канала внутренней мембраны митохондрий, дефектную аутофагию. Терапевтическое применение модификаторов открытия переходной поры канала внутренней мембраны перспективно для различных нервно-мышечных заболеваний.

В настоящем обзоре речь пойдет о различных патологических процессах, связанных с митохондриями при врожденных миопатиях, не являющихся собственно митохондриальными. В частности, в оте-

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 3:32–38

Адрес для корреспонденции: Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., в.н.с. отделения психоневрологии и эпилептологии Научно-исследовательского института педиатрии

Брыдун Анатолий Васильевич — к.м.н., ст.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии того же института
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Баранич Татьяна Ивановна — асп. каф. гистологии эмбриологии и цитологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Глинкина Валерия Владимировна — д.м.н., проф., зав. той же каф.

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

в исследовании было показано, что феномен «шероховатых» красных волокон при врожденной миопатии центрального стержня отражает компенсаторный потенциал размножающихся митохондрий [9].

Митохондриальные дисфункции при врожденных мышечных дистрофиях

Врожденные мышечные дистрофии — гетерогенная группа наследственных нервно-мышечных заболеваний, для которых характерны мышечная гипотония и мышечная слабость, множественные симметричные контрактуры крупных суставов и относительно стабильное или прогрессирующее течение. Морфологической особенностью поврежденной мышцы является изменение скелетной мышечной ткани, напоминающие таковые при прогрессирующих мышечных дистрофиях: атрофия мышечных волокон с расширением и фиброзом эндомизия, а также разрастанием жировой ткани. Однако дистрофические изменения как таковые, в виде явных некрозов мионов не всегда присутствуют, но есть фиброз и замещение жировой тканью [10].

Связь биологии митохондрий и мышечной дистрофии подтверждается примером двух врожденных мышечных дистрофий:

1) миопатий, связанных с нарушением коллагена VI типа (врожденная мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема), для которых характерна митохондриальная дисфункция вследствие нарушения регуляции переходной поры внутренней мембраны митохондрий [11–15], и 2) мегаконияльной врожденной мышечной дистрофии, вызванной мутацией гена *СНКВ*, кодирующего холинкиназу β —фермент, который катализирует первый шаг биосинтеза фосфатидилхолина—фосфолипида, представленного в большом количестве в клеточных мембранах эукариотических организмов [16–19].

Врожденная мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема

Врожденная мышечная дистрофия Ульриха и миопатия Бетлема являются заболеваниями мышц, связанными с мутациями в генах, кодирующих белок внеклеточного матрикса коллаген VI типа. Эти два заболевания обусловлены мутациями в генах коллагена VI типа и в последнем варианте генетической таблицы Каплана [20] отнесены к группе врожденных миодистрофий. Ранее считалось, что миопатия Бетлема наследуется по аутосомно-доминантному типу, а миопатия Ульриха — по аутосомно-рецессивному. Однако в последнее время установлено, что поражение субъединицы A2 при миопатии Бетлема может наследоваться аутосомно-рецессивно [21]. Гены, ответственные за формирование коллагена VI типа, локализованы на длинном плече хромосомы 21 (21q22.3 — *COL6A1*, *COL6A2*) и на длинном плече хромосомы 2 (2q37 — *COL6A3*) [20].

При врожденных мышечных дистрофиях, связанных с поражением коллагена VI типа, нарушение митохондрий является основным патогенетическим механизмом. Митохондриальная дисфункция развивается вследствие нарушения процессов открытия переходной поры внутренней мембраны митохондрий и аутофагии [22]. Миобласты, полученные от пациентов с врожденной мышечной дистрофией Ульриха и миопатией Бетлема, проявляют скрытую митохондриальную дисфункцию, независимо от генетического нарушения, ответственного за отсутствие или снижение коллагена VI. В миобластах при миодистрофии Ульриха порог для открытия переходной поры очень близок к мембранному потенциалу покоя, поэтому даже незначительная деполяризация может вызвать открытие пор и ускорить истощение АТФ [11]. Миобласты от этих пациентов демонстрируют функциональную недостаточность и склонность к апоптозу вследствие ненадлежащего открытия переходных пор [12, 23]. Одно из исследований показало, что дисфункции митохондрий, приводящие к апоптозу, могут быть выявлены не только в миобластах, но и в клеточных культурах фибробластов пациентов с мышечными дистрофиями, связанными с нарушением коллагена VI типа. Потенциально, это может быть использовано в качестве метода диагностического скрининга, а в клинических исследованиях — для измерения реакции пациента на терапию [14].

Открытие переходной поры внутренней мембраны митохондрий, как полагают, представляет конечную часть пути гибели волокна скелетной мышцы. Введение циклоспорина А, модификатора протонной помпы и ингибитора открывания указанной поры, приводит к нормализации работы поры. Сказанное предоставляет обоснование для проведения клинических исследований этого вещества у пациентов с врожденной мышечной дистрофией Ульриха и миопатией Бетлема [12, 13, 15]. Терапевтический эффект также подтверждается на модели мышей с дистрофией, связанной с геном *COL6A1*, и на модели рыбы полосатый Данио [24]. Для обоснования клинического исследования применения циклоспорина в культуре мышечных клеток миодистрофии Ульриха было воспроизведено нарушение регуляции переходной поры. D. Hicks и соавт. [25] обнаружили нарушения регуляции переходной поры в миобластах пациентов с конечностно-поясной мышечной дистрофией типа 2В и не выявили это нарушение у пациентов с миопатией Бетлема, мерозиндефицитной врожденной мышечной дистрофией, конечностно-поясной мышечной дистрофией типа 2А, мышечной дистрофией Дюшенна и синдромом Ли.

L. Merlini и соавт. [26] сообщили о 6 пациентах с миодистрофией Ульриха и мутациями в генах, кодирующих коллаген VI. В возрасте 5–9 лет дети получали 3–5 мг/кг в сутки циклоспорина А в течение

1—3,2 года. У 5 из 6 пациентов значительно выросла мышечная сила, но не улучшились моторные функции, а состояние дыхательной функции ухудшилось у всех пациентов. Лечение циклоспорином А скорректировало митохондриальную дисфункцию, усилило регенерацию мышц и уменьшило количество апоптотических ядер. Результаты этого исследования показывают, что длительное лечение данным препаратом улучшает характеристики мышц конечностей, но не дыхательных мышц, а также хорошую переносимость препарата пациентами. Данные результаты предполагают использование циклоспорина А или неиммуносупрессивных циклоспоринов, как можно раньше у пациентов при миодистрофии Ульриха с небольшими нарушениями диафрагмальных функций.

В связи с выраженными нежелательными побочными эффектами циклоспорина были предприняты попытки разработать лекарственные средства, не вызывающие иммуносупрессию. Таким препаратом является ингибитор циклофилина Debio 025. Он был разработан на основе циклоспорина А, но в отличие от него не проявляет сродство к кальциневрину. Известно, что Debio 025 ингибирует переходную пору внутренней мембраны митохондрий в головном мозге [27]. Этот препарат представляет собой существенный шаг к эффективной терапии врожденной мышечной дистрофии Ульриха и миопатии Бетлема, так как не подвергает пациентов потенциально вредному воздействию иммуносупрессии [28].

Врожденная мышечная дистрофия с гигантскими митохондриями

Врожденная мышечная дистрофия с митохондриальными структурными аномалиями, также называемая врожденной мышечной дистрофией с гигантскими митохондриями (мегакониальная врожденная мышечная дистрофия), клинически характеризуется ранним началом истощения мышц и тяжелой умственной отсталостью. При биопсии мышц выявляются характерные увеличенные митохондрии, которые преобладают на периферии волокон, но редки в центре мышечного волокна.

На основании сходства с данными биопсии мышечной дистрофией, вызванной рецессивной мутацией в гене *CHKB*, кодирующем β -холинкиназу, I. Nishino и соавт. [29] секвенировали данный ген у 15 пациентов, страдающих врожденной мышечной дистрофией с гигантскими митохондриями, и у всех пациентов выявили биаллельные мутации. В мышцах 3 пациентов с нонсенс-мутациями активность холинкиназы была угнетена, уровень фосфатидилхолина понижен, а уровень фосфатидилэтаноламина не изменен. Митохондрии в центре мышечных волокон подвергались аутофагии и не обладали цитохром С-оксидазной активностью. Своеобразный характер распределения увеличенных митохондрий на мышеч-

ных срезах, возможно, связан с компенсаторными механизмами после уничтожения функционально-дефектных митохондрий [17].

Мегакониальная врожденная мышечная дистрофия, связанная с мутациями гена *CHKB*, до последнего времени была описана у малого количества пациентов в японской, турецкой, британской и французской родословных [16, 17, 19]. Р. Gutiérrez Ríos и соавт. [18] представили описание первого американского больного врожденной мышечной дистрофией, характеризующейся наличием в мышцах гигантских митохондрий, смещенных на периферию волокон, а также определили возможные происхождение и последствия митохондриальных изменений. У пациента — двухлетний афроамериканский мальчик со слабостью и задержкой психомоторного развития, впервые была выявлена новая мутация в гене *CHKB* и изолированная недостаточность цитохром С-оксидазы. Предполагается, что данное расстройство влияет на ассоциированные с митохондриями мембраны и ослабляет в них метаболизм фосфолипидов, вызывая как нарушение размера, так и смещение митохондрий на периферию мышечного волокна.

Другие случаи врожденных мышечных дистрофий с нарушением митохондрий

Н. Kondo и соавт. [30] сообщили о первом клиническом случае сочетания синдрома Ли (Leigh) с врожденной мышечной дистрофией Фукуямы. У новорожденного мальчика отмечался выраженный молочно-кислый ацидоз. В клинической картине наблюдались пониженное питание, мышечная слабость, гипотония, сердечная дисфункция и гидроцефалия. Ребенок умер в возрасте 17 мес. Результаты магнитно-резонансной томографии мозга указывали на некоторые специфические признаки как синдрома Ли СЛ, так и миодистрофии Фукуямы. Была обнаружена мутация, характерная для болезни Фукуямы. Отмечено снижение активности митохондриальных дыхательных комплексов I и II; секвенирование митохондриальной ДНК не выявило мутации. Клинические наблюдения с дефицитом указанных комплексов I и II описываются достаточно редко, возможно в этих случаях имеет место мутация ядерных генов.

М. Kurihara и соавт. представили описание [31] двух сибсов с мерозинположительной врожденной мышечной дистрофией, не относящейся к дистрофии типа Фукуямы, которые были рождены от здоровых родителей. Пациентами были девочка 16 лет с миопатией, кардиомиопатией, тяжелой умственной отсталостью и эпилепсией и ее младший брат 10 лет с миопатией, тяжелой умственной отсталостью и эпилепсией. Показатели уровня селена в сыворотке крови детей были снижены до 25 и 55 мкг/л соответственно (при норме 97—147 мкг/л). Результаты мышечных биопсий были схожи с наблюдаемыми при селендефицитной миопатии: нарушение распре-

деления митохондрий, а также гигантские митохондрии. После назначения селена рег ос в течение 3 мес у пациентов явно улучшилась походка. Причины улучшения остались не ясными, однако нарушение метаболизма селена может играть роль в развитии врожденной мышечной дистрофии и умственной отсталости.

Митохондриальные дисфункции при врожденных структурных миопатиях

Врожденные структурные миопатии — гетерогенная группа генетически детерминированных заболеваний с разными типами наследования и многообразием вариантов течения. Для патологических процессов, лежащих в основе этих заболеваний, характерным является отсутствие некрозов мышечных волокон и последующего развития миодистрофического процесса. При этом функциональная недостаточность мышечной ткани проявляется на фоне формирования специфических патологических структур (часто дающих название нозологической форме) в мышечных волокнах. Общими клиническими проявлениями врожденных структурных миопатий, как правило, являются ранний дебют (с рождения или с первых месяцев жизни), генерализованная мышечная гипотония, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов, атрофия мышц и аномалии скелета [9].

Митохондриальные дисфункции при стержневых миопатиях

Стержневые миопатии — болезнь центрального стержня (centralcore disease) и многостержневая миопатия (multiminicore disease) — генетически гетерогенные заболевания, которые совместно являются наиболее частыми врожденными структурными миопатиями. Общей определяющей морфологической особенностью стержневых миопатий служит наличие области сниженной окислительной активности ферментов в мышечных волокнах первого типа, определяемой при гистохимическом анализе, в сочетании с дезорганизацией саркомеров и почти полным истощением митохондрий [32, 33]. Генетически стержневые миопатии являются в большинстве случаев следствием мутаций в генах, кодирующих два белка саркоплазматического ретикулума: обеспечивающий работу канала высвобождения кальция рианодинорный рецептор (RyR1) и селенопротеин N (SEPN1), функции которого малоизучены [32]. Мутации в гене *RyR1* встречаются намного чаще, чем мутации в гене *SEPN1*. Патогенез заболеваний, обусловленных доминантными мутациями *RyR1*, хорошо изучен, в то время как данных, касающихся патогенеза рецессивных *RyR1* и *SEPN1* мутаций, недостаточно [33]. Существует предположение, что нарушение функции кальция, регулирующего биоэнергетическую функцию митохондрий, вносит вклад в развитие мышечной слабости при стержневых миопатиях [34].

В 2011 г. было проведено международное рабочее совещание, посвященное миопатиям, связанным с мутациями гена *RyR1* [35]. F. Protasi (Италия) на примере злокачественной гипертермии, вызываемой мутацией гена *RyR1*, в эксперименте показал, что набухание и разрушение митохондрий в скелетных мышцах являются первыми структурными изменениями, наблюдаемыми у молодых взрослых мышей (возраст 2 мес). Эти изменения изначально наступают в областях, называемых «ранними стержнями», а затем поражают другие регионы, приводя к укорочению саркомеров и утрате митохондрий и саркоплазматического ретикулума. Похожие нарушения отмечаются у человека при болезни центрального стержня, при которой разрушение митохондрий и саркоплазматического ретикулума приводит к накоплению в ограниченных участках ионов кальция, формированию контрактур мышечных волокон и к прогрессирующему ухудшению функции сократительного аппарата скелетной мышцы.

M. Duchen (Великобритания) сообщил о нарушении регуляции ионов кальция и функций митохондрий как механизме развития заболеваний мышц. Показано, что митохондрии также накапливают ионы кальция в ответ на местное повышение их уровня.

Митохондрии с нарушенными функциями удаляются из клетки в процессе аутофагии, который может быть активирован путем окислительного стресса. Перегрузки ионами кальция могут увеличить уровень свободных радикалов, в то время как нарушение окислительного фосфорилирования или открытие указанной выше поры внутренней мембраны вызывает снижение митохондриального потенциала и удаление митохондрий посредством аутофагии. Таким образом, возможно несколько различных механизмов патофизиологии при миопатиях, связанных с мутацией гена *RyR1*. Выявление и дифференциация между этими механизмами станет важным шагом в определении новых терапевтических стратегий.

С целью обнаружения новых патогенетических механизмов J. Dowling и соавт. [36] проанализировали две модели *RyR1*-зависимых миопатий: рыба Данио и культивированные мышечные трубки (миотубы) от пациентов с *RyR1*-зависимыми миопатиями. Анализ экспрессии генов у рыб Данио обнаружил существенные нарушения процессов, связанных с клеточным стрессом. Последующие исследования были сосредоточены на окислительном стрессе у соответственно ослабленных Данио и в культивированных миотубах. Были продемонстрированы повышенная окислительная активность, наличие окислительных стресс-маркеров, чрезмерная продукция митохондриями оксидантов и снижение выживаемости в условиях окисления. Воздействие антиоксиданта N-ацетилцистеина снизило окислительный стресс и повысило выживаемость мышечных тру-

бок при *RyR1*-зависимых миопатиях *ex vivo*, а также привело к значительному восстановлению функции мышц у ослабленных Данио, тем самым подтверждая свою эффективность *in vivo*. Эти данные позволяют сделать вывод, что окислительный стресс — важный патофизиологический механизм *RyR1*-зависимых миопатий, применение N-ацетилцистеина возможно является успешным методом лечения.

Митохондриальная дисфункция при центрально-ядерной миопатии

Центрально-ядерная миопатия представляет собой спектр генетически обусловленных заболеваний, характеризующихся общим морфологическим фенотипом, заметно уменьшенными мышечными волокнами с центральным расположением ядер, что делает их похожими на миотубулы — незрелые фетальные мышечные волокна. Нозологический спектр заболевания включает в себя [37]:

1) X-сцепленную миотубулярную миопатию, которая является тяжелой врожденной структурной миопатией, вызванной мутацией в гене, кодирующем белок миотубуларин 1 (*MTM1*);

2) менее частую аутосомно-доминантную форму, или собственно центрально-ядерную миопатию, связанную с мутацией в гене динамина 2 (*DNM2*) или амфифизина 2 (*BIN1*), который обеспечивает взаимодействие с динамином.

Кроме отличительного признака — мышечных волокон с центральными ядрами, другой отличительной морфологической особенностью при атипичных X-сцепленных миотубулярных миопатиях является наличие субсарколеммальных базофильных колец, напоминающих ожерелье («necklace fibers»). При электронной микроскопии видно, что эти структуры состоят из косо ориентированных миофибрилл малого диаметра в окружении митохондрий, саркоплазматического ретикулума и гранул гликогена [38]. *MTM1* функционирует, в частности, в качестве десминсвязывающего белка; *MTM1* играет важную роль в регуляции десмина, белка цитоскелета, а также гомеостаза митохондрий в скелетных мышцах. Дефекты в организации миофибрилл и нарушения митохондриальных функций являются общими чертами в патогенезе центрально-ядерных и связанных с десмином (десминопатии) миопатий [39]. Выявляемые при электронной микроскопии нарушения митохондрий в виде рваных красных волокон и увеличенные митохондрии, а также дисфункция дыхательной цепи митохондрий были зарегистрированы при миофибриллярных миопатиях — десминопатиях [40].

Нарушения митохондрий и саркоплазматического ретикулума наблюдаются в передней большеберцовой мышце гетерозиготных мышей, нокаутированных по гену *K1-Dnm2* и развивающих наиболее частые аутосомно-доминантные формы центрально-ядер-

ной миопатии [41]. Сообщается также о нарушении функций митохондрий в мышцах у мышей при делециях микро РНК *miR-133a-1* и *miR-133a-2*, которые приводят к взрослой форме центрально-ядерной миопатии (с морфологическими изменениями, напоминающими центрально-ядерную миопатию у человека) [42].

Для понимания механизмов, лежащих в основе заболевания, крайне важно определить, в какой степени основным поврежденным типом клеток требуется белок *DNM2*. Исходя из этого, E. Tinelli и соавт. [43] использовали абляцию клеточно-специфического гена для изучения последствий утраты *DNM2* клетками мышечной ткани. Установлено, что функционирующий ген *DNM2* необходим для правильного развития мышц. Утрата *DNM2* скелетной мышечной тканью приводит к снижению мышечной массы и числа мышечных волокон, изменению распределения их размеров, нарушениям нервно-мышечных синапсов и изолированной дегенерации внутримышечных периферических нервных волокон. Интересно, что отсутствие экспрессии гена *DNM2* в мышцах приводит к увеличению липидных капель и митохондриальным дефектам. Эти данные обеспечивают необходимую основу для дальнейших исследований функции и дисфункции гена *DNM2* в скелетных мышцах в норме и при патологии.

Врожденная миопатия с гигантскими митохондриями

Роль митохондрий в дифференцировке мышц была недавно оценена при исследовании мышечной биопсии ребенка с необычной и неклассифицированной врожденной миопатией [44]. Хорошо известно, что митохондрии способны менять свою форму, размер, местоположение и количество внутри живой клетки. Деление митохондрий является чрезвычайно важным процессом, потому что выживаемость клеток зависит от наличия достаточного числа митохондрий в каждой из них. Функционирование этих органелл особенно важно для нормального развития эмбриональных клеток. A. Fidziańska и Z. Glinka изучили морфологические и ультраструктурные особенности незрелых мышечных клеток с появлением аномальных гигантских митохондрий у ребенка с необычной врожденной миопатией. Были проанализированы биоптаты двуглавой мышцы плеча и четырехглавой мышцы бедра. Ультраструктурные особенности незрелых мышечных клеток проявились в присутствии первичных и зрелых мышечных трубок, сосуществующих с аномальными гигантскими митохондриями. Это позволило сделать вывод о том, что повреждение митохондриального механизма слияния/деления на ранней стадии развития может привести к замедленному созреванию мышечных клеток.

Митохондриальные нарушения при других врожденных структурных миопатиях

Нами был описан клинический случай врожденной миопатии с диспропорцией типов мышечных волокон, при которой была отмечена выраженная деструкция митохондрий (деформация, вакуолизация и деформация крист). Примечательно, что у пациентки хороший эффект имело применение энерготропной терапии, включавшей в себя комплекс, состоящий из левокарнитина, коэнзима Q_{10} , витаминов группы В. Отмечалось увеличение мышечной силы, ранее не ходившая девочка стала ходить без посторонней помощи [45].

Значительные вариации размера, числа и формы митохондрий, наряду с патологическим накоплением гликогена, обнаруживаются и у пациентов с типичной или тяжелой формой немалиновой миопатии [46].

Энерготропная терапия врожденных миопатий

На основании изложенных данных нами было предположено, что комплекс препаратов, влияющих на митохондриальные функции, может быть полезен для лечения детей с врожденными миопатиями. Были обследованы 65 детей (30 — с врожденными мышечными дистрофиями, 35 — с врожденной структурной миопатией «центрального стержня»). Применялись следующие препараты: левокарнитин в дозе 20–30 мг/кг в сутки, коэнзим Q_{10} 30–60 мг/сут, комплекс витаминов B_1 , B_6 , B_{12} , лимонтар 10 мг/кг в сутки (по янтарной кислоте). Анализ динамики двигательных показателей продемонстрировал клиническое улучшение у 60% пациентов с болезнью центрального стержня и у всех пациентов с врожденными мышечными дистрофиями [47].

ЛИТЕРАТУРА

1. Allison W.S., Scheffler I. (eds.): Mitochondrial Function. Part A, Volume 456: Mitochondrial Electron Transport Complexes and Reactive Oxygen Species (Methods in Enzymology). Amsterdam: Academic Press 2009; 592.
2. Rowland L.P., Blake D.M., Hirano M. et al. Clinical syndromes associated with raggedred fibers. Rev Neurol 1991; 147: 467–473.
3. DiMauro S., Bonilla E., Davidson M. et al. Mitochondria in neuromuscular disorders. Biochim Biophys Acta 1998; 1366: 199–210.
4. Gimeno A., Trueba J.L., Blanco M. et al. Mitochondrial functions in five cases of human neuromuscular disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1973; 36: 806–812.
5. Sperl W., Skladal D., Gnaiger E. et al. High-resolution respirometry of permeabilized skeletal muscle fibers in the diagnosis of neuromuscular disorders. Mol Cell Biochem 1997; 174: 71–78.
6. Jongpipitvanich S., Sueblinvong T., Norapacsunton T. Mitochondrial respiratory chain dysfunction in various neuromuscular diseases. J Clin Neurosci 2005; 12: 426–428.
7. Харламов Д.А., Сухоруков В.С. Влияние митохондрий на клинические проявления наследственных миопатий. Рос вестн перинатол и педиатр 2013; 4: 78–82. (Kharlamov D.A., Sukhorukov V.S. Impact of the mitochondria on the clinical manifestations of congenital myopathies. Ros vestn perinatol i pediatri 2013; 4: 78–82.)
8. Katsetos C.D., Koutzaki S., Melvin J.J. Mitochondrial dysfunction in neuromuscular disorders. Semin Pediatr Neurol 2013; 20: 3: 202–215.
9. Сухоруков В.С., Харламов Д.А. Врожденные миопатии. М: ООО Пресс-Арт 2010; 155. (Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A. Congenital myopathies. Moscow: OOO Press-Art, 2010; 155.)
10. Влодавец Д.В. Клиническое значение митохондриальных изменений, обоснование применения энерготропной терапии и оценка ее эффективности при врожденных миопатиях у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2009; 27. (Vlodavets D.V. The clinical significance of mitochondrial changes, rationale for the use of energotropic therapy and evaluation of its effectiveness in children with congenital myopathies: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2009; 27.)
11. Angelin A., Bonaldo P., Bernardi P. Altered threshold of the mitochondrial permeability transition pore in Ullrich congenital muscular dystrophy. Biochim Biophys Acta 2008; 1777: 893–896.
12. Merlini L., Angelin A., Tiepolo T. et al. Cyclosporin A corrects mitochondrial dysfunction and muscle apoptosis in patients with collagen VI myopathies. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 5225–5229.
13. Bernardi P., Bonaldo P. Dysfunction of mitochondria and sarcoplasmic reticulum in the pathogenesis of collagen VI muscular dystrophies. Ann N Y Acad Sci 2008; 1147: 303–311.
14. Sabatelli P., Palma E., Angelin A. et al. Critical evaluation of the use of cell cultures for inclusion in clinical trials of patients affected by collagen VI myopathies. J Cell Physiol 2012; 227: 2927–2935.
15. Bernardi P., Bonaldo P. Mitochondrial dysfunction and defective autophagy in the pathogenesis of collagen VI muscular dystrophies. Cold Spring Harb Perspect Biol 2013; 5: a011387.
16. Mitsuhashi S., Ohkuma A., Talim B. et al. A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. Am J Hum Genet 2011; 88: 845–851.
17. Mitsuhashi S., Nishino I. Megaconial congenital muscular dystrophy due to loss-of-function mutations in choline kinase β . Curr Opin Neurol 2013; 26: 536–543.
18. Gutiérrez Ríos P., Kalra A.A., Wilson J.D. et al. Congenital megaconial myopathy due to a novel defect in the choline kinase β gene. Arch Neurol 2012; 69: 657–661.
19. Quinlivan R., Mitsuhashi S., Sewry C. et al. Muscular dystrophy with large mitochondria associated with mutations in the CHKB gene in three British patients: Extending the clinical and pathological phenotype. Neuromuscul Disord 2013; 23: 549–556.
20. Kaplan J.-Cl., Hamroun D. The 2014 version of the gene table of monogenic neuromuscular disorders (nuclear genome). Neuromuscular Disorders 2013; 23: 1081–1111.
21. Gualandi F., Urciolo A., Martoni E. et al. Autosomal recessive Bethlem myopathy. Neurology 2009; 73: 22: 1883–1891.
22. Grumati P., Coletto L., Sabatelli P. et al. Autophagy is defective in collagen VI muscular dystrophies, and its

- reactivation rescues myofiber degeneration. *Nat Med* 2010; 16: 1313–1320.
23. Angelin A., Tiepolo T., Sabatelli P. et al. Mitochondrial dysfunction in the pathogenesis of Ullrich congenital muscular dystrophy and prospective therapy with cyclosporins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 991–996.
 24. Telfer W.R., Busta A.S., Bonnemann C.G. et al. Zebrafish models of collagen VI-related myopathies. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 2433–2444.
 25. Hicks D., Lampe A.K., Laval S.H. et al. Cyclosporine A treatment for Ullrich congenital muscular dystrophy: A cellular study of mitochondrial dysfunction and its rescue. *Brain* 2009; 132: Pt 1: 147–155.
 26. Merlini L., Sabatelli P., Armaroli A. et al. Cyclosporine A in Ullrich Congenital Muscular Dystrophy: Long-Term Results. *Oxid Med Cell Longev* 2011; 2011: 139194.
 27. Hansson M.J., Mattiasson G., Mansson R. et al. The nonimmunosuppressive cyclosporin analogs NIM811 and UNIL025 display nanomolar potencies on permeability transition in brain-derived mitochondria. *J Bioenerg Biomembr* 2004; 36: 407–413.
 28. Tiepolo T., Angelin A., Palma E. et al. The cyclophilin inhibitor Debio 025 normalizes mitochondrial function, muscle apoptosis and ultrastructural defects in Col6a1^{-/-} myopathic mice. *Br J Pharmacol* 2009; 157: 6: 1045–1052.
 29. Nishino I. New congenital muscular dystrophy due to CHKB mutations. *Rinsho Shinkeigaku* 2013; 53: 11: 1112–1113.
 30. Kondo H., Tanda K., Tabata C. et al. Leigh syndrome with Fukuyama congenital muscular dystrophy: A case report. *Brain Dev* 2013; doi: 10.1016/j.braindev.2013.09.005.
 31. Kurihara M., Kumagai K., Nakae Y. et al. Two sibling patients with non-Fukuyama type congenital muscular dystrophy with low serum selenium levels—therapeutic effects of oral selenium administration. *No To Hattatsu* 2000; 32: 4: 346–351.
 32. Herasse M., Parain K., Marty I. et al. Abnormal distribution of calcium-handling proteins: A novel distinctive marker in core myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66: 57–65.
 33. Jungbluth H., Sewry C.A., Muntoni F. Core myopathies. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 239–249.
 34. Munteanu I., Zhou H., Hargreaves I. et al. Investigating mitochondria in cell culture models of core myopathies. *Neuromuscular Disorders* 2012; 22: 7–35.
 35. Jungbluth H., Dowling J.J., Ferreira A. et al. 182nd ENMC International Workshop: RYR1 related myopathies. 15–17 April 2011, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders* 2012; 22: 453–462.
 36. Dowling J.J., Arbogast S., Hur J. et al. Oxidative stress and successful antioxidant treatment in models of RYR1-related myopathy. *Brain* 2012; 135: Pt 4: 1115–1127.
 37. Sewry C.A., Jimenez-Mallebrera C., Muntoni F. Congenital myopathies. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 569–575.
 38. Bevilacqua J.A., Bitoun M., Biancolana V. et al. Necklace fibers, a new histological marker of late-onset MTM1-related centronuclear myopathy. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 283–291.
 39. Hnia K., Tronchère H., Tomczak K.K. et al. Myotubularin controls desmin intermediate filament architecture and mitochondrial dynamics in human and mouse skeletal muscle. *J Clin Invest* 2011; 121: 70–85.
 40. Wanschit J., Nakano S., Goudeau B. et al. Myofibrillar (desmin-related) myopathy: Clinico-pathological spectrum in 3 cases and review of the literature. *Clin Neuropathol* 2002; 21: 220–231.
 41. Durieux A.C., Vignaud A., Prudhon B. et al. A centronuclear myopathy-dynamin 2 mutation impairs skeletal muscle structure and function in mice. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 4820–4836.
 42. Liu N., Bezprozvannaya S., Shelton J.M. et al. Mice lacking microRNA 133a develop dynamin2-dependent centronuclear myopathy. *J Clin Invest* 2011; 121: 3258–3268.
 43. Tinelli E., Pereira J.A., Suter U. Muscle-specific function of the centronuclear myopathy and Charcot-Marie-Tooth neuropathy-associated dynamin 2 is required for proper lipid metabolism, mitochondria, muscle fibers, neuromuscular junctions and peripheral nerves. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 21: 441–729.
 44. Fidziańska A., Glinka Z. Did giant mitochondria delay muscle maturation? An uncommon congenital myopathy. *Muscle Nerve* 2012; 46: 1: 125–129.
 45. Suchorukov V., Kharlamov D., Vlodavets D. et al. Mitochondrial disorders in a child with congenital fiber type disproportion. *Acta myologica* 2010; 29: 230.
 46. Gineste C., De Winter J.M., Kohl C. et al. In vivo and in vitro investigations of heterozygous nebulin knock-out mice disclose a mild skeletal muscle phenotype. *Neuromuscular Disorders* 2013; 23: 357–369.
 47. Влодавец Д.В., Сухоруков В.С., Харламов Д.А., Белоусова Е.Д. Использование метаболической терапии при лечении врожденных миопатий у детей. *Вестн педиатр фармакол и нутрициол* 2008; 3: 20–24. (Vlodavets D.V., Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A., Belousova E.D. Metabolic therapy in the treatment of congenital myopathies in children. *Vestn pediatr farmakol i nutritsiol* 2008; 3: 20–24.)

Поступила 25.03.14