

Митохондриальные нарушения при прогрессирующих мышечных дистрофиях

Д.А. Харламов, Т.И. Баранич, О.С. Грознова

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

Mitochondrial disorders in progressive muscular dystrophies

D.A. Kharlamov, T.I. Baranich, O.S. Groznova

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

В обзоре литературы приводятся данные о роли митохондриальных нарушений в патогенезе различных прогрессирующих мышечных дистрофий. Описываются изменения при миодистрофиях Дюшенна, конечностно-поясных, лицелопаточно-плечевой (Ландузи—Дежерина). Обзор основан как на клинических, так и на экспериментальных исследованиях, проведенных на моделях животных. Наряду с участием митохондрий в патогенезе заболеваний описываются пути лечения миодистрофий, основанные на компенсации энергетических нарушений, преодолении окислительного стресса и нарушений функции митохондрий. Изучение митохондрий при различных заболеваниях мышц дает в руки врачей методы лечения, не приводящие к излечению, но позволяющие компенсировать нарушения, вызванные мутациями генетического аппарата.

Ключевые слова: дети, прогрессирующие мышечные дистрофии, миодистрофия Дюшенна, конечностно-поясная мышечная дистрофия, лице-лопаточно-плечевая мышечная дистрофия, митохондрия, окислительный стресс, патогенез, лечение.

The literature review gives data on the role of mitochondrial disorders in the pathogenesis of different progressive muscular dystrophies. It describes changes in Duchenne, limb-girdle, facial scapulohumeral (Landuzi—Degerina) muscular dystrophies. The review is based on both clinical and experimental animal studies. Along with the implication of mitochondria in the pathogenesis of the diseases, it describes muscular dystrophy treatment options compensating for energy disorders and overcoming oxidative stress and mitochondrial dysfunction. Mitochondrial studies in different muscle diseases hand physicians treatment modalities that fail to lead to recovery, but compensate for disorders caused by mutations in the genetic apparatus.

Key words: children, progressive muscular dystrophies, Duchenne muscular dystrophy, limb-girdle muscular dystrophy, facial scapulohumeral muscular dystrophy, mitochondrion, oxidative stress, pathogenesis, treatment.

Нервно-мышечные заболевания, в частности, обусловленные генетическими дефектами миопатии являются наиболее частыми и нередко фатальными наследственными заболеваниями человека. Только при одном заболевании — прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна заболеваемость составляет 1 на 3500 живорожденных мальчиков.

К сожалению, до сих пор не разработаны специфические методы лечения подавляющего большинства заболеваний этой группы. В связи с этим большой интерес вызывают методы неспецифического, общего для всех миопатий воздействия на мышечные волокна. Эти методы позволяют компенсировать вызванные мутациями генов нарушения и сохра-

нить функциональное состояние мышц на достаточном для поддержания жизнедеятельности пациентов уровне как можно дольше. Исследования указанных воздействий представляют не только практический, но и научный интерес в области общей патологии. Открытие «одинаковых патологических явлений для всех заболеваний» представляет собой «важнейшее фундаментальное положение, вытекающее из исследований на внутриклеточном, молекулярном уровне, которое может и должно стать основным атрибутом общей теории патологии» [1].

Большой интерес в исследованиях патогенетических механизмов миопатий привлекают энергетические клеточные органеллы — митохондрии. В этом обзоре мы приведем данные исследований роли митохондрий при некоторых прогрессирующих мышечных дистрофиях.

Свидетельством универсальности роли митохондрий в патогенезе различных заболеваний мышц является исследование, проведенное J. Müller-Höcker и соавт. [2]. Гистохимическим методом были исследованы материалы 646 мышечных биопсий. Активация белка, свидетельствующая о слабом сопряжении в митохондриях, была выявлена фокально или диффузно

© Коллектив авторов, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 1:28–33

Адрес для корреспонденции: Харламов Дмитрий Алексеевич — к.м.н., в.н.с. отделения психоневрологии и эпилептологии НИКИ педиатрии и детской хирургии, руководитель Центра нервно-мышечной патологии Грознова Ольга Сергеевна — к.м.н., в.н.с. отделения патологии сердечно-сосудистой системы того же учреждения
125412 Москва, Талдомская ул., д. 2

Баранич Татьяна Ивановна — асп. каф. гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

в 28% биоптатов независимо от основного заболевания. Наиболее часто она была обнаружена при митохондриальных миопатиях и мышечной дистрофии Дюшенна. В меньшей степени она была представлена при нейрогенной атрофии. В 92% всех случаев ослабления сопряжения наблюдалась пролиферация митохондрий. С другой стороны, в 20% всех случаев с митохондриальной пролиферацией, включавших 19 случаев диффузной митохондриальной миопатии и 3 — прогрессирующей наружной офтальмоплегии, не была обнаружена активация фермента АТФ-азы. Приведенные результаты показывают, что ослабление сопряжения окислительного фосфорилирования тесно, но не обязательно связано с пролиферацией митохондрий. Оно наблюдается при митохондриальных миопатиях, но также и при других заболеваниях мышц с различным патогенезом.

Прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна

Наибольший интерес у исследователей вызывает прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, вызываемая мутацией в гене, ответственном за синтез белка дистрофина. Ген располагается в коротком плече хромосомы X (Xp21.2).

Из ранних работ следует отметить статью А. Afifi и соавт. [3], посвященную возможности определения носительства мутантного гена болезни Дюшенна посредством электронной микроскопии. Авторы описали нарушения митохондрий, выявленные при исследовании материалов мышечной биопсии у 5 женщин-носительниц. Массивные субсарколеммальные скопления внешне нормальных митохондрий были отмечены в 4 биоптатах. В этих скоплениях присутствовали плотные осмиофильные тельца и липидные капли. Саркоlemma над такими агрегатами была значительно растянута. Среди массы нормальных митохондрий имелось некоторое количество больших митохондрий, кристы которых были удалены друг от друга, что приводило к уменьшению плотности пространства между кристами. В некоторых волокнах субсарколеммальные митохондриальные агрегаты состояли в основном из митохондрий с паракристаллическими включениями. Некоторые из них были удлинены и истончены, каждая содержала от 2 до 4 паракристаллических включений. Среди митохондрий были рассеяны липидные капли и гликоген. Митохондриальные скопления были более обильны в субсарколеммальных областях, а некоторые находились между миофибриллами. Расширенные цистерны саркоплазматического ретикулама были обнаружены у трех носительниц. Некоторые из них располагались между миофибриллами в непосредственной близости от Z-полосок и нередко были связаны с митохондриями. М. Cullen и J. Fulthorpe [4] высказали мнение, что процесс агрегации миофибрилл при дистрофическом процессе связан с дефектами митохондрий, Z-полосок и саркоплазматического ретикулама.

В 1985 г. было проведено исследование [5] активности митохондриальной моноаминоксидазы при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна у 14 больных мальчиков. Результаты исследования показали, что при миодистрофии Дюшенна наблюдается снижение активности моноаминоксидазы в митохондриях с одновременным повышением активности этого фермента в окружающей митохондрии среде, что, возможно, обусловлено нарушением проницаемости мембран митохондрий скелетных мышц при мышечной дистрофии Дюшенна.

В последнее время проводится большое количество экспериментальных исследований, направленных в конечном итоге на поиски подходов к лечению заболевания.

Работа Le Borgne и соавт. [6] посвящена выявлению метаболических изменений, происходящих в клетках пациента с миодистрофией Дюшенна, особенно с точки зрения гомеостаза левокарнитина, метаболизма жирных кислот на уровне митохондрий и пероксисом, а также оценке их влияния на структуру и функцию мембраны миоцитов. В своем исследовании авторы сравнили структурные и функциональные характеристики клеток пациентов с миодистрофией Дюшенна и контрольных клеток: при использовании меченого L-карнитина было выявлено существенное снижение захвата и внутриклеточного уровня L-карнитина в клетках больных. С этими изменениями связано снижение митохондриального метаболизма, что заметно при анализе матричной РНК (мРНК), участвующей в кодировании митохондриальных белков. L-карнитин может увеличивать активность митохондрий и частично восстанавливать митохондриальное окисление жирных кислот. Анализ митохондриальных ферментов показал заметное снижение количества мРНК, кодирующей ферменты, участвующие в митохондриальном β -окислении. Добавление L-карнитина не модифицирует экспрессию ни митохондриальной, ни пероксисомной мРНК. Вероятно, добавка L-карнитина может улучшить ферментативную транспортную активность внутри митохондрий и через митохондриальную мембрану. Данные исследования свидетельствуют о том, что в клетках с дефицитом дистрофина имеет место снижение уровня L-карнитина. Описанные биохимические изменения оказывают влияние на структуру клеточной мембраны, так как они связаны с изменениями состава фосфолипидов и распределения холестерина в мембране.

В исследовании J. Percival и соавт. [7] была использована модель болезни Дюшенна у мышей. При проведении неинвазивной спектроскопии было показано, что дефицит дистрофина нарушает локализацию субсарколеммального пула митохондрий, снижает эффективность работы митохондрий и ограничивает максимальную митохондриальную мощность,

генерирующую аденозинтрифосфат. В митохондриях исследуемой модели наблюдалось значительное разобщение окислительного фосфорилирования и снижение способности синтеза АТФ, его содержание в мышечной ткани уменьшено.

Важным при болезни Дюшенна, во многом определяющим продолжительность жизни, является поражение сердечной мышцы. Кальциевые каналы L-типа — основной путь поступления кальция в кардиомиоциты, что крайне важно для их сокращения. Н. Viola [8] в своей работе попытался выявить влияние изменений тока в кальциевых каналах L-типа на функцию митохондрий у мышей с дефицитом дистрофина. Изменения тока в кальциевых каналах L-типа и гомеостаза кальция играют роль в развитии кардиомиопатии при миодистрофии Дюшенна. На изменения тока в кальциевых каналах L-типа и на функцию митохондрий могут влиять белки цитоскелета всей клетки. Активация кальциевых каналов L-типа агонистом дигидропиридина BayK (—) вызвала значительно большее увеличение уровня цитозольного Ca^{2+} у мышей с дефицитом дистрофина, чем в желудочковых миоцитах «дикого типа». В соответствии с повышенным содержанием цитозольного Ca^{2+} уровень остаточного митохондриального Ca^{2+} , восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (NADH) и митохондриального супероксида был значительно выше у мышей с дефицитом дистрофина по сравнению с «диким типом». Активация канала BayK (—) привела к дальнейшему увеличению уровня митохондриального Ca^{2+} , NADH и супероксида в миоцитах мышей с дефицитом дистрофина. В митохондриях, выделенных из сердца 8-недельных мышей, активность клеточного дыхания и комплексов митохондриальной электронно-транспортной цепи была схожа с активностью митохондрий «дикого типа». Это позволяет сделать заключение, что функция митохондрий при повышенном уровне остаточного Ca^{2+} в неповрежденных миоцитах модели мышей с миодистрофией и активация кальциевых каналов L-типа способствуют изменениям в митохондриальной обработке кальция, что может вести к развитию кардиомиопатии.

В ответ на повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} митохондрии могут подвергаться так называемой «модуляции проницаемости» из-за повышенной проницаемости переходной поры канала внутренней мембраны митохондрий [9]. Митохондриальная дисфункция в связи с преждевременным открытием этой поры была обнаружена при некоторых миопатиях, в том числе при врожденной мышечной дистрофии Ульриха [10], конечностно-поясной миодистрофии [11] и при мышечной дистрофии Дюшенна у мышей с дефицитом дистрофина [12], что подтверждает универсальный характер участия митохондрий в патологических процессах при миопатиях.

Идея о том, что Ca^{2+} -зависимая митохондриальная дисфункция, связанная с нарушением проницаемости мембраны митохондрий, является первичным звеном мышечной дистрофии Дюшенна, была выдвинута еще в 1976 г. [13]. В последнее время она подтверждается частичным восстановлением пораженных мышц, наблюдаемым после ингибирования митохондриального циклофилина D [14, 15].

Имеются предложения использовать исследование митохондриальных дисфункций в качестве клеточных биомаркеров для мониторинга дистрофиопатий и ответа на фармакологическое лечение [16].

Продолжаются поиски методов лечения миопатий. При изучении круглого червя *Caenorhabditis elegans* [17] в качестве модели мышечной дистрофии Дюшенна было установлено, что циклоспорин А (CsA) в низких дозах снижает проявления мышечной дистрофии и действует, по крайней мере частично, через митохондриальный циклофилин D. Это послужило основанием для выдвижения гипотезы о том, что циклоспорин А влияет на модуляцию митохондриальной проницаемости через ингибирование циклофилина D. Анализ структуры и функции митохондрий выявил сильнейшую фрагментацию митохондрий, которая появляется до того, как могут быть обнаружены признаки дегенерации. Более того, задержка митохондриальной фрагментации путем блокировки способствующего делению гена *drp-1* уменьшает проявления дегенерации мышц и улучшает способность к передвижению у нематод с дистрофией. Таким образом, митохондрии играют ключевую роль в начале процесса дегенерации мышц и могут быть мишенью выбора для разработки новых методов терапии миодистрофии Дюшенна.

В работе К. Baltgalvis и соавт. [18] изучалось изменение активности митохондриальных ферментов цитратсинтазы, β -гидроксиацил-КоА дегидрогеназы, цитохромоксидазы в мышцах мышей с дефицитом дистрофина. При длительной низкоинтенсивной физической нагрузке активность указанных ферментов была почти на 25% выше у мышей, получивших нагрузку, по сравнению с малоподвижными животными. Наряду с этим при длительной мышечной активности у мышей улучшились показатели мышечной силы, уменьшилась утомляемость. Признаков разрушения мышц при физической нагрузке не было получено. Авторы считают, что у модели мышей с мышечной дистрофией сохранена способность к митохондриальной адаптации. Проведенные исследования дают основания для разработки методов лечебной физкультуры, которая позволит замедлить прогрессирование функциональных нарушений при мышечной дистрофии Дюшенна.

Митохондрии являются основными внутриклеточными фотоакцепторами, и тот факт, что мышечная ткань содержит исключительно большое количество

митохондрий, позволяет предположить, что низкоинтенсивная лазерная (световая) терапия может быть очень успешна при поражениях мышц. Лазерная терапия предлагается для лечения пациентов с травмами мышц, при переутомлении и при миодистрофии Дюшенна [19].

Подтверждают роль митохондрий в патогенезе миодистрофии Дюшенна и серии работ по успешному применению «энерготропных» препаратов для лечения этого заболевания. Проведены исследования эффективности идебенона при дистрофинопатии. Этот препарат является близким к убихинону (коэнзим Q₁₀), улучшает функции дыхательной цепи митохондрий и уменьшает повреждающее действие окислительного стресса. В экспериментальной работе [20] на мышцах с дефицитом дистрофина было показано кардиопротективное действие идебенона, улучшение переносимости физической нагрузки. Во второй фазе двойного слепого рандомизированного, плацебо-контролируемого клинического исследования [21] были определены переносимость и эффективность терапии идебенонем у детей с миодистрофией Дюшенна. Наблюдался 21 мальчик, препарат назначался в дозе 450 мг в сутки, продолжительность курса составляла 12 мес. Повысилась пиковая радиальная систолическая деформация левого желудочка и значительно увеличилась максимальная скорость выдоха. Терапия хорошо переносилась. При совместном применении идебенона и кортикостероидов положительное влияние идебенона на респираторную функцию снижается [22]. Это требует дальнейшего тщательного исследования.

Конечностно-поясные мышечные дистрофии

Конечностно-поясные мышечные дистрофии — генетически гетерогенная группа нервно-мышечных расстройств с изолированным или преимущественным поражением плечевого и тазового поясов.

L. Bisceglia и соавт. [23] наблюдали 19 членов четырех поколений итальянской семьи с аутосомно-доминантной конечностно-поясной мышечной дистрофией. Клинические исследования показали вариабельность экспрессивности с точки зрения возраста начала заболевания и его тяжести. Четверым пациентам с тяжелым течением заболевания была проведена мышечная биопсия, и в двух случаях признаки мышечной дистрофии сочетались с субсарколеммальным накоплением митохондрий и наличием множественных делеций митохондриальной ДНК. Сканирование генома с использованием микросателлитных маркеров выявило дефект в хромосоме 3 (3p23—p25).

Хорошо известно, что у пациентов, страдающих мышечной дистрофией, происходит апоптоз скелетных мышечных волокон. В своем исследовании I. Hadj Salem и соавт. [24] предположили, что функциональный полиморфизм генов, участвующих в митохондриальном пути апоптоза, может модулировать

интенсивность апоптоза, лежащего в основе потери мышечной массы. Этот же полиморфизм при конечностно-поясной мышечной дистрофии типа 2C способствует вариабельности фенотипов пациентов с одной и той же с.521delT мутацией в гене *SGCG*. Наличие апоптоза было подтверждено мышечной биопсией, проведенной у пациентов с указанным заболеванием. Затем было проведено генотипирование десяти потенциально функциональных однонуклеотидных полиморфизмов в генах *TP53*, *BCL-2* и *BAX*, кодирующих митохондриальный путь апоптоза. Потенциально генотипзависимые Bcl-2 и p53 белки, экспрессированные в скелетных мышцах, были исследованы при помощи вестерн-блоттинга и иммуноферментного анализа. Результаты показали, что мышечные клетки с TP53-R72R и TP53-16 bp del/del генотипами имеют повышенный уровень белка p53, который может быть более эффективен в индукции апоптоза путем активации проапоптотической экспрессии генов. Кроме того, BCL2-938 AA генотип был связан с повышенной экспрессией Bcl-2 белка в мышцах пациентов по сравнению с генотипом 938CC, в то время как нет никаких доказательств значительного различия в BAX гаплотипах. Результаты показывают, что увеличение экспрессии Bcl-2 белка, который находится в митохондриях, перинуклеарной мембране и в эндоплазматическом ретикулуме, может нейтрализовать проапоптотические пути и тем самым уменьшить потери мышечной массы.

Мутации нелизосомальной цистеинпротеазы — кальпаина-3 вызывают аутосомно-рецессивную конечностно-поясную мышечную дистрофию. I. Krametrova и соавт. [25] исследовали морфологические и биохимические доказательства митохондриальных нарушений в кальпаин-3 нокаутированных мышцах, в том числе нарушение ультраструктуры и распределения митохондрий. Морфологические нарушения в мышцах связаны с уменьшением образования *in vivo* митохондриальной АТФ, что было измерено при помощи магнитно-резонансной спектроскопии. Этот анализ показал, что активность фермента β-окисления VLCAD (ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с очень длинной углеродной цепью) была снижена в митохондриальной фракции кальпаин-3 нокаутированных мышц по сравнению с «диким типом», что, вероятно, отражает общую митохондриальную дисфункцию. Эти данные предполагают, что митохондриальные нарушения, ведущие к окислительному стрессу и дефициту энергии, являются важными патологическими чертами кальпаинопатии и, возможно, представляют собой вторичные эффекты отсутствия кальпаина-3. Кроме этого, D. Hicks и соавт. [26] подтверждают роль дисрегуляции проницаемости переходной поры канала внутренней мембраны митохондрий в миобластах при конечностно-поясной мышечной дистрофии типа 2B.

Лицелопаточно-плечевая мышечная дистрофия (болезнь Ландузи—Дежерина)

Эта форма мышечной дистрофии встречается с частотой 1–2 на 100 000 населения; вызывается мутацией в гене *DUX4*, находящемся на длинном плече хромосомы 4 (4q35); наследуется по аутосомно-доминантному типу. У большинства пациентов симптомы отмечаются в лице, руках, ногах и туловище. Проведено исследование митохондриальной функции и окислительного стресса в биоптатах мышечной ткани и в крови у больных с лицелопаточно-плечевой мышечной дистрофией и у их здоровых ровесников [27]. Показано, что уровень окислительного стресса и связанное с ним повреждение, а также уровень антиоксидантных ферментов (каталаза, медь-цинкзависимая супероксиддисмутаза и глутатионредуктаза) были выше в мышцах у пациентов, чем у здоровых. В мышцах при лицелопаточно-плечевой мышечной дистрофии были выявлены признаки недостаточности митохондриальной функции (снижение активности цитохром С оксидазы и снижение синтеза АТФ). Кроме того, у всех пациентов было значительно снижено соотношение между восстановленной и окисленной формами глутатиона и, как следствие, накопление окисленного глутатиона. Кроме того, был определен низкий уровень цинка (кофактор супероксиддисмутазы), селена (кофактор глутатионпероксидазы, участвующей в элиминации продуктов перекисного окисления липидов и катализирующей восстановление перекисей липидов) и витамина С. Выраженность системного окислительного стресса и митохондриальной дисфункции коррелировала с функциональными нарушениями мышц. Продукция митохондриями АТФ прямо коррелировала с выносливостью четырехглавых мышц и величиной максимального произвольного сокращения. Концентрация в плазме окисленного глутатиона отрицательно коррелировала с выносливостью мышц, величиной максимального произвольного сокращения и состоянием, преодолеваемым при двухминутном тесте. Приведенные данные убеждают, что антиоксиданты, способные модулировать или снижать окислительное повреждение, могут быть полезны для поддержания функций мышц при указанном заболевании.

При лицелопаточно-плечевой мышечной дистрофии выявлено повышение уровня адениннуклеотида транслокатора-1. Этот Ca^{2+} -зависимый белок является компонентом митохондриальной переходной поры и может быть важным фактором в развитии нарушения митохондриальной мембраны. Наряду с этим повышено содержание фактора некроза опухоли. Представлены данные об успешном применении препарата дилтиазема (блокатора кальциевых каналов) у пациентов с болезнью Ландузи—Дежерина [28]. Высказано предположение о том, что комбинация блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов фактора некроза опухоли α уменьшит влияние этих повреждающих факторов у больных.

Отечественные ученые проводят исследования, направленные на клиническую оценку митохондриальных изменений при миодистрофиях. После проведения оценки корреляционного и кластерного анализов митохондрий в группе больных с мышечными дистрофиями (Сухоруков В. С.) был сделан вывод о существовании двух креодов (устойчивых путей) патоморфологических изменений: 1) вариант изменений, связанный с выраженными некротическими повреждениями мышечных волокон при наличии специфических особенностей миодистрофий, но без проявления специфических признаков митохондриальной дисфункции; 2) вариант изменений, связанный с относительно большей сохранностью мышечной ткани, но с признаками митохондриальных изменений. Возможно, эти признаки определяют в основном компенсаторный характер митохондриальных изменений [29].

Изучение митохондрий при различных заболеваниях мышц дает в руки врачей методы лечения, не приводящие к излечению, но позволяющие компенсировать нарушения, вызванные мутациями генетического аппарата. Терапия, направленная на поддержание энергетических возможностей мышечной ткани, требует, наряду с рекомендациями, выработанными при экспериментальных исследованиях, индивидуального подхода в отношении как подбора препаратов, так и продолжительности курсов лечения. Несмотря на большой интерес к этим исследованиям, мы пока находимся в начале пути.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лисицын Ю.П. История медицины. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 381. (Lisitsyn Yu.P. History of Medicine. M: GEHOTAR-Media 2011; 381.)
2. Müller-Höcker J., Pongratz D., Hübner G. Activation of mitochondrial ATPase as evidence of loosely coupled oxidative phosphorylation in various skeletal muscle disorders. A histochemical fine-structural study. *J Neurol Sci* 1986; 74: 2—3: 199—213.
3. Afifi A.K., Bergman R.A., Zellweger H. A possible role for electron microscopy in detection of carriers of Duchenne type muscular dystrophy. *Journal of neurology. Neurosurgery and Psychiatry* 1973; 36: 4: 643—650.
4. Cullen M.J., Fulthorpe J.J. Stages in fibre breakdown in Duchenne muscular dystrophy. An electron-microscopic study. *J Neurol Sci* 1975; 24: 2: 179—200.
5. Бадалян Л.О., Аманова З.Н., Темин П.А. и др. Митохондриальная моноаминоксидаза при прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. *Вопр мед химии* 1985; 34: 1: 68—71. (Badalyan L.O., Amanova Z.N., Temin P.A. et al. Mitochondrial monoamine oxidase in progressive Duchenne muscular dystrophy. *Vopr med khimii* 1985; 34: 1: 68—71.)
6. Le Borgne F., Guyot S., Logerot M. et al. Exploration of lipid metabolism in relation with plasma membrane properties of Duchenne muscular dystrophy cells: influence of L-carnitine. *PLoS One* 2012; 7: 11: 49346
7. Percival J.M., Siegel M.P., Knowels G. et al. Defects in mitochondrial localization and ATP synthesis in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy are not alleviated by PDE5 inhibition. *Hum Mol Genet* 2013; 1: 22: 1: 153—167.
8. Viola H.M., Davies S.M., Filipovska A. et al. L-type Ca(2+) channel contributes to alterations in mitochondrial calcium handling in the mdx ventricular myocyte. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 15: 304: 6: 767—775.
9. Rasola A., Bernardi P. Mitochondrial permeability transition in Ca(2+)-dependent apoptosis and necrosis. *Cell Calcium* 2011; 50: 3: 222—233.
10. 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* 2007; 104: 3: 991—996.
11. Baghdiguian S., Martin M., Richard I. et al. Calpain 3 deficiency is associated with myonuclear apoptosis and profound perturbation of the I κ B α /NF- κ B pathway in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Nat Med* 1999; 5: 5: 503—511.
12. Reutenauer J., Dorchies O.M., Patthey-Vuadens O. et al. Investigation of Debio 025, a cyclophilin inhibitor, in the dystrophic mdx mouse, a model for Duchenne muscular dystrophy. *Br J Pharmacol* 2008; 55: 4: e 574—584.
13. Wrogemann K., Pena S.D. Mitochondrial calcium overload: A general mechanism for cell-necrosis in muscle diseases. *Lancet* 1976; 27: 1(7961): 672—674.
14. Millay D.P., Sargent M.A., Osinska H. et al. Genetic and pharmacologic inhibition of mitochondrial-dependent necrosis attenuates muscular dystrophy. *Nat Med* 2008; 14: 4: 442—447.
15. Wissing E.R., Millay D.P., Vуagniaux G. et al. Debio-025 is more effective than prednisone in reducing muscular pathology in mdx mice. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 11: 753—760.
16. Pellegrini C., Zulian A., Gualandi F. et al. Melanocytes-a novel tool to study mitochondrial dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Cell Physiol* 2013; 228:6: 1323—1331.
17. Giacomotto J., Brouilly N., Walter L. et al. Chemical genetics unveils a key role of mitochondrial dynamics, cytochrome c release and IP3R activity in muscular dystrophy. *Hum Mol Genet* 2013; 15: 22: 4562—4578.
18. Baltgalvis K. A., Jarrod A., Call J.A. et al. Exercise Training Improves Plantarflexor Muscle Function in mdx Mice. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 9: 1671—1679.
19. Ferraresi C., Hamblin M.R., Parizotto N.A. Low-level laser (light) therapy (LLLT) on muscle tissue: performance, fatigue and repair benefited by the power of light. *Photonics Lasers Med* 2012; 1: 4: 267—286.
20. Buyse G.M., Van der Mieren G., Erb M. et al. Long-term blinded placebo-controlled study of SNT-MC17/idebenone in the dystrophin deficient mdx mice: cardiac protection and improved exercise performance. *Eur Heart J* 2009; 30: 1: 116—124.
21. Buyse G.M., Goemans N., van den Hauwe M. et al. Idebenone as a novel, therapeutic approach for Duchenne muscular dystrophy: results from a 12 month, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Neuromuscul Disord* 2011; 21: 6: 396—405.
22. Buyse G.M., Goemans N., van den Hauwe M. et al. Effects of glucocorticoids and idebenone on respiratory function in patients with duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol* 2013; 48: 9: 912—920.
23. Bisceglia L., Zoccolella S., Torracco A. et al. A new locus on 3p23—p25 for an autosomal-dominant limb-girdle muscular dystrophy, LGMD1H. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 6: 636—641.
24. Hadj Salem I., Kamoun F., Louhichi N. et al. Impact of single-nucleotide polymorphisms at the TP53-binding and responsive promoter region of BCL2 gene in modulating the phenotypic variability of LGMD2C patients. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 7: 7479—7486.
25. Kramerova I., Kudryashova E., Wu B. et al. Mitochondrial abnormalities, energy deficit and oxidative stress are features of calpain 3 deficiency in skeletal muscle. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 17: 3194—3205.
26. Hicks D., Lampe A.K., Laval S.H. Cyclosporine A treatment for Ullrich congenital muscular dystrophy: a cellular study of mitochondrial dysfunction and its rescue. *Brain* 2009; 132: 1: 147—155.
27. Turki A., Hayot M., Carnac G. et al. Functional muscle impairment in facioscapulohumeral muscular dystrophy is correlated with oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Biol Med* 2012; 53: 5: 1068—79.
28. Lefkowitz D.L., Lefkowitz S.S. Fascioscapulohumeral muscular dystrophy: a progressive degenerative disease that responds to diltiazem. *Med Hypotheses* 2005; 65: 4: 716—721.
29. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: Медпрактика-М 2011; 288. (Sukhorukov V.S. Study of mitochondrial pathology. M: Medpraktika-M 2011; 288.)

Поступила 25.11.13