

## ГЕНО-КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЫШЕЧНОЙ СИСТЕМЫ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

ДЕЕВ Р.В.<sup>1,2</sup>, МАВЛИКЕЕВ М.О.<sup>2</sup>, БОЗО И.Я.<sup>1,3</sup>, ПУЛИН А.А.<sup>4</sup>, ЕРЕМИН И.И.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Институт стволовых клеток человека, Москва, Россия

<sup>2</sup> Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>4</sup> Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

### ЖУРНАЛ:

ГЕНЫ И КЛЕТКИ

Издательство: Институт стволовых клеток человека (Москва)

ISSN: 2313-1829

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

МЫШЕЧНЫЕ ДИСТРОФИИ, МИОДИСТРОФИЯ ДЮШЕННА, КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ, ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ, КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, MUSCULAR DYSTROPHY, DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY, CELL THERAPY, GENE THERAPY, CLINICAL TRIALS

### АННОТАЦИЯ:

Генетические заболевания, приводящие к первичному поражению скелетной мышечной ткани, могут быть обусловлены дисфункцией более чем 30 генов. Сегодня не существует эффективных способов их этиотропного и патогенетического лечения. Исследователи сосредотачивают свои усилия на поиске новых терапевтических средств, относящихся к генным и клеточным технологиям, а также использованию малых молекул. В мире проведен большой пул доклинических исследований, а также выполнены несколько десятков клинических исследований. К сожалению, испытанные технологии пока не привели к существенному прогрессу в лечении пациентов с данными заболеваниями. Вместе с тем, полученные данные позволяют определить наиболее целесообразные направления дальнейших разработок - совмещение методик коррекции генома с клеточной доставкой исправленного генома в скелетную мышечную ткань. Настоящий обзор призван дать общие представления об этиологии генетических заболеваний мышц скелета, основных направлениях биотехнологических разработок и результатах выполненных клинических исследований.

### ОПИСАНИЕ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ:

Gene and cell-based therapy of muscle system hereditary disorders: state-of-art

Deev R.V.<sup>1,2</sup>, Mavlikeev M.O.<sup>2</sup>, Bozo I.Ya.<sup>1,3</sup>, Pulin A.A.<sup>4</sup>, Eremin I.I.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Human Stem Cell Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

<sup>3</sup> A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

<sup>4</sup> A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Genetic disorders primarily affecting skeletal muscles can be caused by dysfunction of more than 30 genes. To date there is no effective etiotropic and pathogenetic treatment of such disorders. Investigators focus on search for new therapeutic agents based on gene and cell technologies, small molecules as well. There are numerous preclinical and several dozens of clinical studies in the world. Unfortunately tested technologies did not lead to significant advance in treatment of patients with such disorders. At the same time resulting data allow to determine the most feasible directions of future development - combining of genome correction methods with cell delivery of corrected genome to skeletal muscles. This review is intended to give general information about etiology of skeletal muscles genetic disorders, the main directions of biotechnological development and results of the clinical studies.

### СПИСОК ЦИТИРУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. River F., Meyer P., Walther-Louvie U. и др. Врожденные мышечные дистрофии: классификация и диагностика. *Нервно-мышечные болезни* 2014; 1: 6-19.

Контекст: *...Наследственные заболевания мышечной системы относятся к миопатиям - сборной*

когорте болезней, характеризующейся первичным поражением скелетной мышечной ткани [1].

2. **Leung D.G., Wagner K.R.** Therapeutic Advances in Muscular Dystrophy. *Ann. Neurol.* 2013; 74(3): 404-11.  
Контекст: ...Одновременное использование нескольких классификационных критериев позволяет выделить: а) по времени дебюта - врожденные болезни и развивающиеся после рождения; б) по типу наследования - для заболеваний с менделевским типом наследования - аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, X-сцепленные; в) по топографии пораженных мышц - поясно-конечностные, лице-плече-лопаточные, орофарингиальные и др., которые в совокупности составляют группу прогрессирующих мышечных дистрофий [2].
3. **Nigro V., Savarese M.** Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta Myol.* 2014; 33(1): 1-12.  
Контекст: ...VI типа, мерозин - а-субъединица ламинина и др.); 2) белков базальной мембраны и сарколеммы (ин-тегрины  $\alpha 7$ ,  $\alpha 9$ ); 3) белков сарколеммы (дистрофин, дисферлин, саркогликан и др.); 4) ферментов саркоплазмы (гликозилтрансферазы и др.); 5) эндоплазматической сети мышечного волокна (селенопротеин N1); 6) кариолеммы (ламина А/С, эмерин и др.); 7) митохондрий (холинкиназа р) [1, 3-6].
4. **Mahmood O.A., Jiang X.M.** Limb-girdle muscular dystrophies: Where next after six decades from the first proposal. *Mol. Med. Rep.* 2014; 9(5): 1515-32.  
Контекст: ...VI типа, мерозин - а-субъединица ламинина и др.); 2) белков базальной мембраны и сарколеммы (ин-тегрины  $\alpha 7$ ,  $\alpha 9$ ); 3) белков сарколеммы (дистрофин, дисферлин, саркогликан и др.); 4) ферментов саркоплазмы (гликозилтрансферазы и др.); 5) эндоплазматической сети мышечного волокна (селенопротеин N1); 6) кариолеммы (ламина А/С, эмерин и др.); 7) митохондрий (холинкиназа р) [1, 3-6].
5. **Rocha C.T., Hoffman E.P.** Limb-Girdle and Congenital Muscular Dystrophies: Current Diagnostics, Management, and Emerging Technologies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010; 10(4): 267-76.  
Контекст: ...VI типа, мерозин - а-субъединица ламинина и др.); 2) белков базальной мембраны и сарколеммы (ин-тегрины  $\alpha 7$ ,  $\alpha 9$ ); 3) белков сарколеммы (дистрофин, дисферлин, саркогликан и др.); 4) ферментов саркоплазмы (гликозилтрансферазы и др.); 5) эндоплазматической сети мышечного волокна (селенопротеин N1); 6) кариолеммы (ламина А/С, эмерин и др.); 7) митохондрий (холинкиназа р) [1, 3-6].
6. **Kinter J., Sinnreich M.** Molecular targets to treat muscular dystrophies. *Swiss Med. Wkly.* 2014; 144:w13916. doi: 10.4414/sm.w.2014.13916.  
Контекст: ...VI типа, мерозин - а-субъединица ламинина и др.); 2) белков базальной мембраны и сарколеммы (ин-тегрины  $\alpha 7$ ,  $\alpha 9$ ); 3) белков сарколеммы (дистрофин, дисферлин, саркогликан и др.); 4) ферментов саркоплазмы (гликозилтрансферазы и др.); 5) эндоплазматической сети мышечного волокна (селенопротеин N1); 6) кариолеммы (ламина А/С, эмерин и др.); 7) митохондрий (холинкиназа р) [1, 3-6].
7. **Allamand V., Guicheney P.** Merosin-deficient congenital muscular dystrophy, autosomal recessive (MDC1A, MIM#156225, LAMA2 genecoding for alpha2 chain of laminin). *Eur. J. Hum. Genet.* 2002; 10(2): 91-4.
8. **Bonnemann C.** The collagen VI-related myopathies: muscle meets its matrix. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7: 379-90.  
Контекст: ...В общей и очень приближенной схеме структурные и функциональные нарушения в мышцах включают несколько этапов: гибель дискретных мышечных волокон (некротическая стадия), что связывают с повреждением мембраны волокна, и выходом протеолитических ферментов (например, кальпаина) [43]; воспаление - как ответ организма на некроз; реактивная репаративная регенерация - постнатальный рабдомиогенез; замещение погибших объемов мышечного органа соединительной и жировой тканями, что в некоторых случаях приводит к визуальному увеличению мышц - ложной или истинной гипертрофии, а позднее - к их атрофии и субтотальной утрате функций [8, 44]; вовлечение в этот процесс дыхательной и глоточной мускулатуры, а также миокарда является предиктором фатального исхода болезни.
9. Muscle disease: pathology and genetics/edited by Hans H. Goebel, Caroline A. Sewry, Roy O. Weller. Second edition. 2013.
10. Muscular dystrophy, congenital, due to ITGA7 deficiency/<http://omim.org/entry/613204?search=613204S.highlight=613204>.
11. Muscular dystrophy, limb-girdle, type IC/. <http://www.omim.org/entry/607801>.
12. Rippling muscle disease. <http://www.omim.org/entry/606072>.
13. Creatine phosphokinase, elevated serum. <http://www.omim.org/entry/123320>.
14. Caveolin 3. <http://www.omim.org/entry/601253>.
15. Cardiomyopathy, familial hypertrophic. <http://www.omim.org/entry/192600>.
16. **Шнайдер Н.А., Николаева Т.Я., Борова Е.Н.** и др. Конечностно-поясная мышечная дистрофия с аутосомно-доминантным типом наследования: пельвиофemorальная форма Лейдена-Мебуса. *Нервно-мышечные болезни* 2014; 1: 46-61.

17. Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (limb-girdle), type C, 9. <http://www.omim.org/entry/613818>.
18. Kirschner J., Lochmuller H. Sarcoglycanopathies. *Handb. Clin. Neurol.* 2011; 101: 41-6.
19. Sandona D., Betto R. Sarcoglycanopathies: molecular pathogenesis and therapeutic prospects. *Expert Rev. Mol. Med.* 2009; 11: e28.
20. Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2Q. <http://omim.org/entry/613723>.
21. Epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. <http://omim.org/entry/226670>.
22. Epidermolysis bullosa simplex with pyloric atresia. <http://omim.org/entry/612138>.
23. Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2A. <http://omim.org/entry/253600>.
24. Cardiomyopathy, dilated, 1X. <http://www.omim.org/entry/611615>.
25. Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 4. <http://www.omim.org/entry/253800>.
26. Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital without mental retardation), type B, 4. <http://www.omim.org/entry/613152>.
27. Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (limb-girdle), type C, <http://www.omim.org/entry/611588>.
28. Muscular dystrophy, limb-girdle, type 2R. <http://www.omim.org/entry/615325>.
29. Cardiomyopathy, dilated, 1I. <http://www.omim.org/entry/604765>.
30. Myopathy, myofibrillar, 1. <http://www.omim.org/entry/601419>.
31. Scapuloperoneal syndrome, neurogenic, Kaeser type. <http://www.omim.org/entry/181400>.
32. van Spaendonck-Zwarts K.Y., van Hessem L., Jongbloed J.D. et al. Desmin-related myopathy: a review and meta-analysis. *Clin. Genet.* 2011; 80: 354-66. ▶
33. Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with brain and eye anomalies), type A, 5. <http://www.omim.org/entry/613153>.
34. Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (congenital with or without mental retardation), type B, 5. <http://www.omim.org/entry/606612>.
35. Muscular dystrophy-dystroglycanopathy (limb-girdle), type C, <http://www.omim.org/entry/607155>.
36. Selenoprotein N, 1. <http://www.omim.org/entry/606210>.
37. Rigid Spine with Muscular Dystrophy Type 1 (RSMD1): SEPN1 Gene Deletion/Duplication. <http://geneticslab.emory.edu/tests/DSEP1>.
38. LAMIN A/C. <http://omim.org/entry/150330>.
39. Emery-Dreifuss muscular dystrophy 1, X-linked. <http://www.omim.org/entry/300384>.
40. Zhang M., Chen J., Si D. et al. Whole exome sequencing identifies a novel EMD mutation in a Chinese family with dilated cardiomyopathy. *BMC Med. Genet.* 2014; 15: 77 DOI: 10.1186/1471-2350-15-77
41. Muscular dystrophy, congenital, megaconial type. <http://www.omim.org/entry/602541>.
42. Oliveira J., Negrao L., Fineza I. et al. New splicing mutation in the choline kinase beta (CHKB) gene causing a muscular dystrophy detected by whole-exome sequencing. *J. Hum. Genet.* 2015; 60(6): 305-12.
43. Miller J.B., Girgenrath M. The role of apoptosis in neuromuscular diseases and prospects for anti-apoptosis therapy. *Trends Mol. Med.* 2006; 12: 279-86.  
 Контекст: ...В общей и очень приблизительной схеме структурные и функциональные нарушения в мышцах включают несколько этапов: гибель дискретных мышечных волокон (некротическая стадия), что связывают с повреждением мембраны волокна, и выходом протеолитических ферментов (например, кальпаина) [43]; воспаление - как ответ организма на некроз; реактивная репаративная регенерация - постнатальный рабдомиогистогенез; замещение погибших объемов мышечного органа соединительной и жировой тканями, что в некоторых случаях приводит к визуальному увеличению мышц - ложной или истинной гипертрофии, а позднее - к их атрофии и субтотальной утрате функций [8, 44]; вовлечение в этот процесс дыхательной и глоточной мускулатуры, а также миокарда является предиктором фатального исхода болезни.
44. Сапрыкин В.П., Турбин Д.А. Основы морфологической диагностики заболеваний скелетных мышц: М. 1997.  
 Контекст: ...В общей и очень приблизительной схеме структурные и функциональные нарушения в мышцах включают несколько этапов: гибель дискретных мышечных волокон (некротическая стадия), что связывают с повреждением мембраны волокна, и выходом протеолитических ферментов (например, кальпаина) [43]; воспаление - как ответ организма на некроз; реактивная репаративная регенерация - постнатальный рабдомиогистогенез; замещение погибших объемов мышечного органа соединительной и жировой тканями, что в некоторых случаях приводит к визуальному увеличению мышц - ложной или истинной гипертрофии, а позднее - к их атрофии и субтотальной утрате функций [8, 44]; вовлечение в этот процесс дыхательной и глоточной мускулатуры, а также миокарда является предиктором фатального исхода болезни.
45. Therapeutic Strategies. <http://www.jain-foundation.org/scientific-resources/therapeutic-strategies>.  
 Контекст: ...Потенциально возможные терапевтические стратегии для коллекции поясно-конечностной мышечной дистрофии 2B [45] Таким образом, все методы могут быть

разделены на три группы: предотвращающие синтез дефектного белка и деградацию мышечного волокна; стимулирующие репаративную регенерацию мышечной ткани; и - воздействующие на сопутствующие процессы - воспаление, фиброз и проч.

46. Сукач А.Н. Перспективы использования генной и клеточной терапии для лечения мышечных дистрофий. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2006; 2(4): 44-50.  
Контекст: ...Кроме этого, ранее в качестве перспективных терапевтических агентов рассматривались и различные виды клеток, некоторые авторы до сих пор склонны расценивать их как самостоятельные терапевтические агенты [46, 47].
47. Mackenzie T.C., Flake A.W. Multilineage differentiation of human MSC after in utero transplantation. *Cytotherapy* 2001; 3(5): 403-5.  
Контекст: ...Кроме этого, ранее в качестве перспективных терапевтических агентов рассматривались и различные виды клеток, некоторые авторы до сих пор склонны расценивать их как самостоятельные терапевтические агенты [46, 47].
48. Nijagal A., Le T., Wegorzewska M., Mackenzie T.C. A mouse model of in utero transplantation. *J. Vis. Exp.* 2011; (47). pii: 2303. doi: 10.3791/2303.  
Контекст: ...Потенциально возможным исключением в этом смысле может являться трансплантация in utero [48, 49].
49. Cerletti M., Negri T., Cozzi F. et al. Dystrophic phenotype of canine X-linked muscular dystrophy is mitigated by adenovirus-mediated utrophin gene transfer. *Gene Ther.* 2003; 10: 750-7.  
Контекст: ...Потенциально возможным исключением в этом смысле может являться трансплантация in utero [48, 49].
50. Zucconi E., Valadares M.C., Vieira N.M. et al. Ringo: Discordance between the molecular and clinical manifestation in a golden retriever muscular dystrophy dog. *Neuromuscul. Disord.* 2010; 20: 64-70.  
Контекст: ...В этой связи доставка биофар-мацевтического средства в каждое пораженное волокно становится едва ли не самой сложной задачей этиотропного лечения наследственных поражений мышечной системы [50, 51], особенно, если учесть, что по оценкам специалистов ожидание успешного терапевтического эффекта возможно при трансфекции (для генной терапии) не менее 20-40% всех мышечных волокон [46].
51. Tinsley J.M., Potter A.C., Phelps S.R. et al. Amelioration of the dystrophic phenotype of mdx mice using a truncated utrophin transgene. *Nature* 1996; 384: 349-53.  
Контекст: ...В этой связи доставка биофар-мацевтического средства в каждое пораженное волокно становится едва ли не самой сложной задачей этиотропного лечения наследственных поражений мышечной системы [50, 51], особенно, если учесть, что по оценкам специалистов ожидание успешного терапевтического эффекта возможно при трансфекции (для генной терапии) не менее 20-40% всех мышечных волокон [46].
52. Gilbert R., Nalbantoglu J., Petrof B.J. et al. Adenovirus-mediated utrophin gene transfer mitigates the dystrophic phenotype of mdx mouse muscles. *Hum. Gene Ther.* 1999; 10: 1299-310.  
Контекст: ...В частности, небесперспективным для пациентов с МДД является увеличение уровня ортолога дис-трофина утрофина (utrophin1) в мышечных волокнах больных пациентов, чтобы компенсировать отсутствие дистрофина [52, 53].
53. Sonnemann K.J., Heun-Johnson H., Turner A.J. et al. Functional substitution by TAT-utrophin in dystrophin-deficient mice. *PLoS Med.* 2009; 6: e1000083.  
Контекст: ...В частности, небесперспективным для пациентов с МДД является увеличение уровня ортолога дис-трофина утрофина (utrophin1) в мышечных волокнах больных пациентов, чтобы компенсировать отсутствие дистрофина [52, 53].
54. Miura P., Jasmin B.J. Utrophin upregulation for treating Duchenne or Becker muscular dystrophy: how close are we? *Trends Mol. Med.* 2006; 12: 122-9.  
Контекст: ...У mdx-мышей (модель МДД) показано, что повышение уровня утрофина в дистрофичных мышечных волокнах может восстановить присутствие на сарколемме участников дистрофин-ассоциированного белкового комплекса и снизить фенотипическое выражение миодистрофии [54, 55].
55. Gauthier-Rouviere C., Bonet-Kerrache A. RhoA leads to upregulation and relocalization of utrophin in muscle fibers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009; 384: 322-8.  
Контекст: ...У mdx-мышей (модель МДД) показано, что повышение уровня утрофина в дистрофичных мышечных волокнах может восстановить присутствие на сарколемме участников дистрофин-ассоциированного белкового комплекса и снизить фенотипическое выражение миодистрофии [54, 55].
56. Khurana T.S., Davies K.E. Pharmacological strategies for muscular dystrophy. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2009; 2: 379-90.  
Контекст: ...Исследователи оценили в эксперименте эффективность внутрибрюшинно-го введения рекомбинантных молекул утрофина и мини-утрофина [56].
57. Courdier-Fruh I., Briquet A. Utrophin is a calpain substrate in muscle cells. *Muscle Nerve* 2006; 33: 753-9.

- Контекст: *...Изучение механизма транскрипционного контроля утrophина позволило выявить новые мишени для фармакологического воздействия [57].*
58. [Ljubicic V., Burt M., Jasmin B.J.](#) The therapeutic potential of skeletal muscle plasticity in Duchenne muscular dystrophy: phenotypic modifiers as pharmacologic targets. *FASEB J.* 2014; 28(2): 548-68.
- Контекст: *...Некоторые авторы сообщают об иных подходах для увеличения уровня утrophина, основанных на применении RhoA, херегулина и L-аргинина и ингибирование кальпаина [57, 58], хотя не один из этих способов и не привел в эксперименте к существенному увеличению уровня утrophина.*
59. [Quenneville S.P., Chapdelaine P., Rousseau J.](#) et al. Nucleofection of Muscle-Derived Stem Cells and Myoblasts with C31 Integrase: Stable Expression of a Full-Length-Dystrophin Fusion Gene by Human Myoblasts. *Mol. Ther.* 2004; 10: 679-87. ➔
- Контекст: *...Были изучены и другие соединения, относящиеся к категории малых молекул, однако их потенциальная эффективность для коррекции дефицита определенных белков остается дискуссионной [59]. 2.1.2.*
60. [Zhang G., Ludtke J.J., Thioudellet C.](#) et al. Intraarterial delivery of naked plasmid DNA expressing full-length mouse dystrophin in the mdx mouse model of duchenne muscular dystrophy. *Hum. Gene Ther.* 2004; 15(8): 770-82.
- Контекст: *...Невирусный генный трансфер (плазмидный вектор) несмотря на известную низкую эффективность, при внутривенном введении приводил к 10% увеличению синтеза дистрофина у mdx-мышей, с продолжительностью эффекта не менее 6 мес. [60].*
61. [Romero N.B., Braun S., Benveniste O.](#) et al. Phase I study of dystrophin plasmid-based gene therapy in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *Hum. Gene Ther.* 2004; 15(11): 1065-76.
- Контекст: *...Кроме того, показана трансфекция и синтез дис-трофина частью мышечных волокон - 6% волокон имели восстановленный дистрофин в сарколемме, 26% волокон продемонстрировали частичное восстановление [61].*
62. [Fassati A., Bresolin N.](#) Retroviral vectors for gene therapy of Duchenne muscular dystrophy. *Neurol. Sci.* 2000; 21(5 Suppl): S925-7. ➔
- Контекст: *...Вирусный генный трансфер, особенно с применением интегрирующихся в геном векторов, приводит к длительной или постоянной экспрессии трансгена, что наиболее предпочтительно в ситуации с наследственными заболеваниями [62].*
63. [Berardi E., Annibaldi D., Cassano M.](#) et al. Molecular and cell-based therapies for muscle degenerations: a road under construction. *Front Physiol.* 2014; 8(5): 119.
- Контекст: *...Имеются многочисленные сведения об успешной коррекции нарушений функции дистрофина у модельных животных при использовании генотерапевтических конструкций, изготовленных на платформе аденовирусов, аденоассоциированных вирусов (AAV) [2, 6, 63, 64].*
64. [Gregorevic P., Chamberlain J.S.](#) Gene therapy for muscular dystrophy -a review of promising progress. *Exp. Opin. Biol. Ther.* 2003; 3(5): 803-14.
- Контекст: *...Имеются многочисленные сведения об успешной коррекции нарушений функции дистрофина у модельных животных при использовании генотерапевтических конструкций, изготовленных на платформе аденовирусов, аденоассоциированных вирусов (AAV) [2, 6, 63, 64].*
65. [Rodino-Klapac L.R., Janssen P.M.L., Montgomery C.L.](#) et al. A translational approach for limb vascular delivery of the microdystrophin gene without high volume or high pressure for treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J. Transl. Med.* 2002; 5: 45.
- Контекст: *...Так, для коррекции мио-патии Дюшенна в эксперименте применён оптимизированный ген дистрофина - «мини-дистрофин» («микро-дистрофин») [65-67].*
66. [Wang B., Li J., Fu F.H. Xiao X.](#) Systemic human minidystrophin gene transfer improves functions and life span of dystrophin and dystrophin/utrophin-deficient mice. *J. Orthop. Res.* 2009; 27(4): 421-6.
- Контекст: *...Так, для коррекции мио-патии Дюшенна в эксперименте применён оптимизированный ген дистрофина - «мини-дистрофин» («микро-дистрофин») [65-67].*
67. [Dickson G., Roberts M.L., Wells D.J., Fabb S.A.](#) Recombinant micro-genes and dystrophin viral vectors. *Neuromuscul. Disord.* 2002; 12(Suppl 1): S40-4.
- Контекст: *...Так, для коррекции мио-патии Дюшенна в эксперименте применён оптимизированный ген дистрофина - «мини-дистрофин» («микро-дистрофин») [65-67].*
68. [Rodino-Klapac L.R., Montgomery C.L., Bremer W.G.](#) et al. Persistent expression of FLAG-tagged micro dystrophin in nonhuman primates following intramuscular and vascular delivery. *Mol. Ther.* 2010; 18(1): 109-17. ➔
- Контекст: *...В частности у приматов - от 5 мес. до 7 лет, причем при таргетном эндовас-кулярном введении на ранних этапах дистрофин экспрессировали более 80% волокон [67-69].*
69. [Rodino-Klapac L.R., Montgomery C.L., Mendell J.R., Chicoine L.G.](#) AAV-mediated gene therapy to the isolated limb in rhesus macaques. *Methods Mol. Biol.* 2011; 709: 287-98.



- Контекст: ...В частности у приматов - от 5 мес. до 7 лет, причем при таргетном эндовас-кулярном введении на ранних этапах дистрофин экспрессировали более 80% волокон [67-69].
70. [Lostal W., Bartoli M., Bourg N.](#) et al. Efficient recovery of dysferlin deficiency by dual adeno-associated vector-mediated gene transfer. *Hum. Mol. Genet.* 2010; 19(10): 1897-907.
- Контекст: ...В результате естественной способности AAV векторов к конкатемеризации происходит объединение двух частей кДНК и экспрессия полноразмерного белка дисферлина [70].
71. [Pryadkina M., Lostal W., Bourg N.](#) et al. A comparison of AAV strategies distinguishes overlapping vectors for efficient systemic delivery of the 6.2 kb Dysferlin coding sequence. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2015; 2: 15009.
- Контекст: ...Оптимизировав данную технологию, авторы считают ее готовой для апробации в клинических исследованиях [71].
72. [Nathwani A.C., Rosales C., McIntosh J.](#) et al. Long-term safety and efficacy following systemic administration of a self-complementary AAV vector encoding human FIX pseudotyped with serotype 5 and 8 capsid proteins. *Mol. Ther.* 2011; 19: 876-85.
- Контекст: ...Показана краткосрочная и долгосрочная безопасность системного введения AAV, а также определенная тропность некоторых их серотипов к мышечной и другим тканям [72, 73].
73. [Kotterman M.A., Schaffer D.V.](#) Engineering adeno-associated viruses for clinical gene therapy. *Nat. Rev. Genet.* 2014; 15: 445-51.
- Контекст: ...Показана краткосрочная и долгосрочная безопасность системного введения AAV, а также определенная тропность некоторых их серотипов к мышечной и другим тканям [72, 73].
74. [Strimpakos G., Corbi N., Pisani C.](#) et al. Novel Adeno-Associated Viral Vector Delivering the Utrophin Gene Regulator Jazz Counteracts Dystrophic Pathology in mdx Mice. *J. Cell. Physiol.* 2014; 229(9): 1283-91.
- Контекст: ...Продемонстрировано, что доставка AAV активатора промотора атрофина (artificial zinc finger transcription factor «Jazz») способствует компенсации состояния мышечной ткани в эксперименте [74]. 2.1.3.
75. [Liu J., Harper S.Q.](#) RNAi-based Gene Therapy for Dominant Limb Girdle Muscular Dystrophies. *Curr. Gene Ther.* 2012; 12(4): 307-14.
- Контекст: ...Малые интерферирующие РНК Применение малых интерферирующих РНК для предотвращения синтеза дефектных белков считается целесообразным у пациентов с доминантными формами миопатий [75].
76. [Aartsma-Rus A., Bremmer-Bout M., Janson A.A.](#) et al. Targeted exon skipping as a potential gene correction therapy for Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul. Disord.* 2002; 12(Suppl 1): S71-7.
- Контекст: ...Экзон-скиппинг Метод пропуска поврежденных экзонов (exon skipping) предполагает «достройку» обходного параллельного пути для рамки считывания, минуя поврежденный экзон, что приводит к синтезу укороченного белка, который тем не менее может сохранить свою функциональность [76, 77].
77. [Siva K., Covello G., Denti M.A.](#) Exon-Skipping Antisense Oligonucleotides to Correct Missplicing in Neurogenetic Diseases. *Nucleic Acid Ther.* 2014; 24(1): 69-86.
- Контекст: ...Экзон-скиппинг Метод пропуска поврежденных экзонов (exon skipping) предполагает «достройку» обходного параллельного пути для рамки считывания, минуя поврежденный экзон, что приводит к синтезу укороченного белка, который тем не менее может сохранить свою функциональность [76, 77].
78. [Chen H.C., Cheng S.C.](#) Functional roles of protein splicing factors. *Biosci. Rep.* 2012; 32: 345-59.
- Контекст: ...Разработана технология создания и введения антисмысловых нуклеотидов, комплементарных пре-мРНК [77, 78].
79. [McCloy G., Moulton H.M., Iversen P.L.](#) et al. Antisense oligonucleotide-induced exon skipping restores dystrophin expression in vitro in a canine model of DMD. *Gene Ther.* 2006; 13(19): 1373-81.
- Контекст: ...Так, у mdx-мышей, золотистых ретриверов и спаниелей с мио-патией Дюшенна/Беккера была продемонстрирована эффективность экзон-скиппинга при прямом внутривенном введении терапевтической конструкции [79-82].
80. [Walmsley G.L., Arechavala-Gomez V., Fernandez-Fuente M.](#) et al. A duchenne muscular dystrophy gene hot spot mutation in dystrophin-deficient cavalier king charles spaniels is amenable to exon 51 skipping. *PLoS One* 2010; 5(1): e8647. ▶▶
- Контекст: ...Так, у mdx-мышей, золотистых ретриверов и спаниелей с мио-патией Дюшенна/Беккера была продемонстрирована эффективность экзон-скиппинга при прямом внутривенном введении терапевтической конструкции [79-82].
81. [Bish L.T., Sleeper M.M., Forbes S.C.](#) et al. Long-term restoration of cardiac dystrophin expression in golden retriever muscular dystrophy following rAAV6-mediated exon skipping. *Mol. Ther.* 2012; 20(3): 580-9.

- Контекст: ...Так, у *mdx*-мышей, золотистых ретриверов и спаниелей с мио-патией Дюшенна/Беккера была продемонстрирована эффективность экзон-скиппинга при прямом внутривенном введении терапевтической конструкции [79-82].
82. **Vulin A., Barthelemy I., Goyenvalle A. et al.** Muscle function recovery in golden retriever muscular dystrophy after AAV1-U7 exon skipping. *Mol. Ther.* 2012; 20(11): 2120-33.  
Контекст: ...Так, у *mdx*-мышей, золотистых ретриверов и спаниелей с мио-патией Дюшенна/Беккера была продемонстрирована эффективность экзон-скиппинга при прямом внутривенном введении терапевтической конструкции [79-82].
83. **Aartsma-Rus A.** Exon skipping for the therapy of Duchenne muscular dystrophy. <http://www.humgen.nl/lab-aartsma-rus/Interview%20with%20Dr.%20Annemieke%20Aartsma-Rus.pdf>.  
Контекст: ...Для предотвращения быстрого выведения из кровотока, конструкции наделяют способностью образовывать комплексы с альбуминами плазмы крови [83].
84. **Hoffman E.P., Connor E.M.** Orphan drug development in muscular dystrophy: Update on two large clinical trials of dystrophin rescue therapies. *Discov. Med.* 2013; 16: 233-9.  
Контекст: ...Несмотря на схожесть механизма действия, судя по всему *Drisapersen* не подтвердил высоких ожиданий в клинических исследованиях [84].
85. **Peltz S.W., Morsy M., Welch E.M., Jacobson A.** Ataluren as an agent for therapeutic nonsense suppression. *Annu. Rev. Med.* 2013; 64: 407-25 ▶▶  
Контекст: ...Несмотря на доказанную в экспериментах эффективность, в ходе клинических исследований результаты оказались неубедительными, хотя положительный эффект и был показан у 1/3 пациентов [84-86]. 2.1.5.
86. **de Semir D., Aran J.M.** Targeted gene repair: The ups and downs of a promising gene therapy approach. *Curr. Gene Ther.* 2006; 6: 481-504.  
Контекст: ...Несмотря на доказанную в экспериментах эффективность, в ходе клинических исследований результаты оказались неубедительными, хотя положительный эффект и был показан у 1/3 пациентов [84-86]. 2.1.5.
87. **Немудрый А.А., Валетдинова К.Р., Медведев С.П., Закиян С.М.** ^стемы редактирования геномов TALEN и CRISPR/Cas инструменты открытий. *Acta Naturae* 2014; 6(3): 27-49.  
Контекст: ...Коррекция генома Известно несколько технологий коррекции генома, которые имеют потенциальные медицинские приложения [87].
88. Phase 1 Dose Escalation Study of Autologous T-cells Genetically Modified at the CCR5 Gene by Zinc Finger Nucleases in HIV-Infected Patients. NCT01044654. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01044654?term=NCT01044654&rank=1>.  
Контекст: ...Помимо значительного вклада в биоинженерию бактерий, растений и др. организмов, конструкции были испытаны в клинических исследованиях у пациентов с ВИЧ, являющихся гетерозиготами по мутации A32 в гене белка-рецептора CCR5 [88, 89].
89. Autologous T-Cells Genetically Modified at the CCR5 Gene by Zinc Finger Nucleases SB-728 for HIV (Zinc-Finger). NCT00842634. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00842634>.  
Контекст: ...Помимо значительного вклада в биоинженерию бактерий, растений и др. организмов, конструкции были испытаны в клинических исследованиях у пациентов с ВИЧ, являющихся гетерозиготами по мутации A32 в гене белка-рецептора CCR5 [88, 89].
90. **Tebas P., Stein D., Tang W.W. et al.** Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(10): 901-10.  
Контекст: ...Опубликованные результаты свидетельствуют о безопасности методики и потенциальной пользе, приносимой пациентам [90].
91. Dose Escalation Study of Cyclophosphamide in HIV-Infected Subjects on HAART Receiving SB-728-T. NCT01543152. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01543152>.  
Контекст: ...В настоящее время исследования продолжаются уже по программе I / II фазы [91 - 93].
92. Study of Autologous T-cells Genetically Modified at the CCR5 Gene by Zinc Finger Nucleases in HIV-Infected Subjects. NCT01252641. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01252641>.  
Контекст: ...В настоящее время исследования продолжаются уже по программе I / II фазы [91 - 93].
93. Repeat Doses of SB-728mR-T After Cyclophosphamide Conditioning in HIV-Infected Subjects on HAART. NCT02225665. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02225665>.  
Контекст: ...В настоящее время исследования продолжаются уже по программе I / II фазы [91 - 93].
94. **Ousterout D.G., Kabadi A.M., Thakore P.I. et al.** Correction of Dystrophin Expression in Cells From Duchenne Muscular Dystrophy Patients Through Genomic Excision of Exon 51 by Zinc Finger Nucleases. *Mol. Ther.* 2015; 23(3): 523-32.

- Контекст: ...Созданы конструкции, обеспечивающие синтез функционального дистрофина в клетках, полученных от пациентов с мутацией в 51 экзоне [94]; в доклинической стадии исследования установлена их безопасность и потенциальная эффективность.
95. Ding Q., Lee Y.K., Schaefer E.A. et al. A TALEN genome-editing system for generating human stem cell-based disease models. *Cell Stem Cell*. 2013; 12(2): 238-51.
- Контекст: ...Технология TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nucleases, эффекторные нуклеазы, подобные активаторам транскрипции) имеющая ряд преимуществ перед ZFN [87], в частности - TALENs показывают меньшую неспецифичность к последовательностям ДНК и цитотоксичность по сравнению с ZFNs [95].
96. Ousterout D.G., Perez-Pinera P., Thakore P.I. et al. Reading Frame Correction by Targeted Genome Editing Restores Dystrophin Expression in Cells From Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *Mol. Ther.* 2013; 21(9): 1718-26.
- Контекст: ...Разработана конструкция для таргетной коррекции у пациентов с мутацией в 51 экзоне [96], однако о дальнейших исследованиях с ней пока не сообщается.
97. Yin H., Xue W., Chen S. et al. Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype. *Nat. Biotechnol.* 2014; 32: 551-3. ▶▶
- Контекст: ...Cas, обладающего нуклеазной активностью) позволило начать широко отрабатывать в доклинических исследованиях возможности коррекции болезней, в первую очередь предполагающих клеточную форму доставки исправленного генома путем трансплантации при гематологических (включая он-когематологические осложнения при HIV-инфекции) и метаболических заболеваниях [97-100].
98. Chandrakasan S., Malik P. Gene Therapy for Hemoglobinopathies: The State of the Field and the Future. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2014; 28(2): 199-216. ▶▶
- Контекст: ...Cas, обладающего нуклеазной активностью) позволило начать широко отрабатывать в доклинических исследованиях возможности коррекции болезней, в первую очередь предполагающих клеточную форму доставки исправленного генома путем трансплантации при гематологических (включая он-когематологические осложнения при HIV-инфекции) и метаболических заболеваниях [97-100].
99. Ye L., Wang J., Beyer A.I. et al. Seamless modification of wild-type induced pluripotent stem cells to the natural CCR5A32 mutation confers resistance to HIV infection. *PNAS USA* 2014; 111(26): 9591-6.
- Контекст: ...Cas, обладающего нуклеазной активностью) позволило начать широко отрабатывать в доклинических исследованиях возможности коррекции болезней, в первую очередь предполагающих клеточную форму доставки исправленного генома путем трансплантации при гематологических (включая он-когематологические осложнения при HIV-инфекции) и метаболических заболеваниях [97-100].
100. Finotti A., Breda L., Lederer C.W. et al. Recent trends in the gene therapy of p-thalassemia. *J. Blood Med.* 2015; 6: 69-85.
- Контекст: ...Cas, обладающего нуклеазной активностью) позволило начать широко отрабатывать в доклинических исследованиях возможности коррекции болезней, в первую очередь предполагающих клеточную форму доставки исправленного генома путем трансплантации при гематологических (включая он-когематологические осложнения при HIV-инфекции) и метаболических заболеваниях [97-100].
101. Yang H., Wang C.S., Shivalila A.W. et al. One-step generation of mice carrying reporter and conditional alleles by CRISPR/Casmediated genome engineering. *Cell* 2013; 154: 1370-9.
- Контекст: ...Коррекция мутации на уровне зиготы приводила к рождению различных по степени экспрессии дистрофина mdx-мышей - от 2 до 100% мышечных волокон экспрессировали белок [101, 102].
102. Long C., McAnally J.R., Shelton J.M. et al. Prevention of muscular dystrophy in mice by CRISPR/Cas9-mediated editing of germline DNA. *Science* 2014; 345(6201): 1184-8. ▶▶
- Контекст: ...Коррекция мутации на уровне зиготы приводила к рождению различных по степени экспрессии дистрофина mdx-мышей - от 2 до 100% мышечных волокон экспрессировали белок [101, 102].
103. Li H.L., Fujimoto N. Sasakawa N. Precise Correction of the Dystrophin Gene in Duchenne Muscular Dystrophy Patient Induced Pluripotent Stem Cells by TALEN and CRISPR-Cas9. *Stem Cell Reports* 2015; 4(1): 143-54. ▶▶
- Контекст: ...Перспективными для одновременной коррекции и доставки исследователи считают клетки с индуцированной плюрипотентностью (индуцированные плюрипотентные клетки, Induced pluripotent stem cells, iPS) [103]. 2.1.6.
104. Oshimura M., Katoh M. Transfer of human artificial chromosome vectors into stem cells. *Reproductive biomedicine online* 2008. 16(1): 57-69.
- Контекст: ...Искусственные хромосомы Создание искусственных хромосом человека (Human Artificial Chromosome, HAC) по методике «Top-down» [104] или «Bottom-up» [105] стало существенной вехой в разработке способов коррекции генома.



105. Kim J.H., Kononenko A., Erliandri I. et al. Human artificial chromosome (HAC) vector with a conditional centromere for correction of genetic deficiencies in human cells. *PNAS USA* 2011; 108(50): 20048-53.  
Контекст: *...Искусственные хромосомы Создание искусственных хромосом человека (Human Artificial Chromosome, HAC) по методике «Top-down» [104] или «Bottom-up» [105] стало существенной вехой в разработке способов коррекции генома.*
106. Лисковых М.А., Куприна Н., Ларионов В., Томилин А.Н. Искусственные хромосомы для генотерапии и тканезамещения. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия* 2012; VII(4): 8-20.  
Контекст: *...В данном случае в лабораторных условиях изготавливается носитель генетической информации, обладающий всеми необходимыми свойствами хромосомы живой клетки - центромерой и теломе-рами, но несущей информационную кассету, содержащую терапевтические гены и гены, необходимые для регулирования HAC. При попадании в клетку она способна к репликации и передаче в дочерние клетки в случае деления [106].*
107. Hoshiya H., Kazuki Y., Abe S. et al. A highly stable and nonintegrated human artificial chromosome (hAC) containing the 2.4 Mb entire human dystrophin gene. *Mol. Ther.* 2009; 17(2): 309-17.  
Контекст: *...М. Oshimura и G. Cossu (2009-2012) адаптировали данную технологию для коррекции патологии у mdx-мышей и др. моделей [107-109].*
108. Tedesco F.S., Hoshiya H., D'Antona G. et al. Stem cell-mediated transfer of a human artificial chromosome ameliorates muscular dystrophy. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3(96): 96ra78.  
Контекст: *...М. Oshimura и G. Cossu (2009-2012) адаптировали данную технологию для коррекции патологии у mdx-мышей и др. моделей [107-109].*
109. Tedesco F.S., Gerli M.F., Perani L. et al. Transplantation of genetically corrected human iPSC-derived progenitors in mice with limb-girdle muscular dystrophy. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4(140): 140ra89.  
Контекст: *...М. Oshimura и G. Cossu (2009-2012) адаптировали данную технологию для коррекции патологии у mdx-мышей и др. моделей [107-109].*
110. Yuryeva K., Liskovykh M., Ponomartsev S. et al. Human artificial chromosomes (HAC) as vectors for gene therapy. 3rd International Conference Genetics of Aging and Longevity, 2014: p60.  
Контекст: *...По методике V. Lariонов [101] был создан прототип HAC, несущей ген дисферлина [110, 111].*
111. Isaev A., Eremin I., Pulin A. et al. Development of Human Artificial Chromosomes for Gene Cell Therapy of Muscular Dystrophie. ASGCT 18 Annual meeting, New Orleans, 2015: [http://www.abstracts2view.com/asgct/view.php?nu=ASGCT15L1\\_404](http://www.abstracts2view.com/asgct/view.php?nu=ASGCT15L1_404).  
Контекст: *...По методике V. Lariонов [101] был создан прототип HAC, несущей ген дисферлина [110, 111].*
112. Ceafalan L.C., Popescu B.O., Hinescu M.E. Cellular Players in Skeletal Muscle Regeneration. *BioMed Res. Int.* 2014; 2014: DOI: 10.1155/2014/957014  
Контекст: *...Спектр клеток в тканевой нише поперечно-полосатого мышечного волокна весьма широк, особенно когда ткань находится в состоянии реактивных изменений - после начала процесса деградации или после травмы [112, 113].*
113. Одинцова И.А., Чепурненко М.Н., Комарова А.С. Миоса-теллитоциты -камбиальный резерв поперечнополосатой мышечной ткани. *Гены и Клетки* 2014; IX(1): 6-14.  
Контекст: *...Спектр клеток в тканевой нише поперечно-полосатого мышечного волокна весьма широк, особенно когда ткань находится в состоянии реактивных изменений - после начала процесса деградации или после травмы [112, 113].*
114. Rinaldi F., Perlingeiro R.C.R. Stem Cells for Skeletal Muscle Regeneration: Therapeutic Potential and Roadblocks. *Transl. Res.* 2014; 163(4): 409-17.  
Контекст: *...Среди клеточных элементов в этом тканевом регионе могут быть обнаружены: одноклеточные клетки рабдомиогенной линии - гетерогенная линия миосателлитоцитов; клетки, мигрирующие с током крови; циркулирующие стволовые клетки - производные стромы костного мозга; интерстициальные клетки-предшественницы скелетной мышечной ткани; клетки-предшественницы, ассоциированные с сосудистой стенкой - «миогенные эндотелиальные клетки» - SK-34, пероциты и др. [64, 113-115].*
115. Tedesco F.S., Dellavalle A., Diaz-Manera J.J. et al. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells. *Clin. Invest.* 2010; 120(1): 11-9.  
Контекст: *...Среди клеточных элементов в этом тканевом регионе могут быть обнаружены: одноклеточные клетки рабдомиогенной линии - гетерогенная линия миосателлитоцитов; клетки, мигрирующие с током крови; циркулирующие стволовые клетки - производные стромы костного мозга; интерстициальные клетки-предшественницы скелетной мышечной ткани; клетки-предшественницы, ассоциированные с сосудистой стенкой - «миогенные эндотелиальные клетки» - SK-34, пероциты и др. [64, 113-115].*
116. Сабурин И.Н. Трансплантация миобластов и стромальных клеток костного мозга человека в скелетные мышцы мыши. Авто-реф. дисс. канд. биол. Наук. М., 2003: 22. ▶▶  
Контекст: *...Опыт применения клеточной трансплантации как в доклинических, так и в*

клинических исследованиях, включал в себя эмпирические попытки стабилизировать процесс миодегенерации без надлежащего теоретического обоснования - с использованием клеток немиогенной линии; клеток миогенной линии - аллогенных и аутогенных одноядерных предшественников мышечных волокон («миобластов» - в терминологии зарубежных исследователей), гетерогенного фетального клеточного материала [116].

117. Соколова А.В., Зенин В.В., Михайлов В.М. Структура ней-ромышечных соединений и дифференцировка поперечнополосатых мышечных волокон у мышей mdx после клеточной терапии стволовыми клетками костного мозга. *Цитология* 2010; 52(5): 399-406. ▶▶
- Контекст: ...После генерации новых мышечных волокон последние должны вступать в закономерные взаимодействия с двигательными нервными окончаниями и формированием нервномышечных соединений с функциональными ацетил-холиновыми рецепторами [117].
118. Киясов А.П., Титова М.А. Способ стимуляции крове-творения в облученном организме. Авторское свидетельство № 1797189, 1990.
- Контекст: ...А.П. Киясов и соавт. в 1990 г., трансплантировал летально облученным мышам клеточную взвесь, полученную из скелетной мышечной ткани, установил феномен восстановления кроветворения у экспериментальных животных [118].
119. Jackson K.A., Mi T., Goodell M.A. Hematopoietic potential of stem cells isolated from murine skeletal muscle. *PNAS USA* 1999; 96(25): 14482-6.
120. McKinney-Freeman S.L., Jackson K.A., Camargo F.D. et al. Muscle-derived hematopoietic stem cells are hematopoietic in origin. *PNAS USA* 2002; 99(3): 1341-6.
- Контекст: ...Эта находка позволила предположить, что среди одноядерных клеток мышечной тканевой ниши имеются клетки, обладающие или гемопоэтическими дифференцировочными потенциалами или бипотентные клетки-спутники, способные при определенных условиях к кроветворению, что в дальнейшем было подтверждено экспериментами с радиационными химерами [120, 121], и к рабдомиогистогенезу2.
121. Ferrari G., Cusella-De Angelis G., Coletta M. Muscle Regeneration by Bone Marrow-Derived Myogenic Progenitors. *Science* 1998; 279(5356): 1528-30. ▶▶
- Контекст: ...Эта находка позволила предположить, что среди одноядерных клеток мышечной тканевой ниши имеются клетки, обладающие или гемопоэтическими дифференцировочными потенциалами или бипотентные клетки-спутники, способные при определенных условиях к кроветворению, что в дальнейшем было подтверждено экспериментами с радиационными химерами [120, 121], и к рабдомиогистогенезу2.
122. Gussoni E., Soneoka Y., Strickland C.D. et al. Dystrophin expression in the mdx mouse restored by stem cell transplantation. *Nature* 1999; 401(6751): 390-4.
- Контекст: ...В период 1998-1999 гг несколько научных групп показали, что местное введение неадгезивной фракции клеток костного мозга мышей доноров приводит к тому, что часть из них участвует в раб-домиогистогенезе [122, 123].
123. Gussoni E., Bennett R.R., Muskiewicz K.R. et al. Long-term persistence of donor nuclei in a Duchenne muscular dystrophy patient receiving bone marrow transplantation. *J. Clin. Invest.* 2002; 110(6): 807-14.
- Контекст: ...В период 1998-1999 гг несколько научных групп показали, что местное введение неадгезивной фракции клеток костного мозга мышей доноров приводит к тому, что часть из них участвует в раб-домиогистогенезе [122, 123].
124. Kang P.B., Lidov H.G., White A.J. et al. Inefficient dystrophin expression after cord blood transplantation in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2010; 41(6): 746-50.
- Контекст: ...Анализ экспрессии дистрофина через 2,5 года после алло-генной трансплантации ГСК пуповинной крови показал, что без дополнительных лечебных мероприятий, обеспечивающих репопуляцию мышечной тканевой ниши или слияние с мышечными волокнами, данная методика неэффективна [124].
125. Marchesi C., Belicchi M., Meregalli M. et al. Correlation of Circulating CD133+ Progenitor Subclasses with a Mild Phenotype in Duchenne Muscular Dystrophy Patients. *PLoS One* 2008; 3(5): e2218.
- Контекст: ...Исследование на большой группе пациентов с миодистрофией Дюшенна доказало, что у них среди циркулирующих клеток крови существенно повышен уровень CD133 + CXCR4+CD34-, причем наблюдалась обратная корреляция с возрастом больного, а значит и степенью тяжести заболевания (декомпенсация) [125, 126].
126. Abdel-Salam E., Abdel-Meguidr I.E., Shatla R., Korraa S.S. Stromal cell-derived factors in Duchenne muscular dystrophy. *Acta Myol.* 2010; 29(3): 398-403.
- Контекст: ...Исследование на большой группе пациентов с миодистрофией Дюшенна доказало, что у них среди циркулирующих клеток крови существенно повышен уровень CD133 + CXCR4+CD34-, причем наблюдалась обратная корреляция с возрастом больного, а значит и степенью тяжести заболевания (декомпенсация) [125, 126].
127. Meregalli M., Farini A., Belicchi M., Torrente Y. CD133(+) Cells for the Treatment of Degenerative Diseases: Update and Perspectives. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2013; 777: 229-43.

- Контекст: *...Эта находка позволила предположить существенный вклад CD133+ популяции клеток, являющихся, как известно, чрезвычайно близкими к гемопоэтическим предшественникам, в тканевый гомеостаз мышцы и предложить проверить их эффективность в клинических исследованиях [127].*
128. [Thanabalasundaram G., Arumalla N., Taylor H.D., Khan W.S.](#) Regulation of differentiation of mesenchymal stem cells into musculoskeletal cells. *Curr. Stem Cell Res. Ther.* 2012; 7(2): 95-102.  
Контекст: *...Б) «Условномиогенные» клетки Одним из самых активно исследуемых направлений остается применение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК; стромаль-ные клетки) для коррекции различных заболеваний, включая поражения скелетных мышц [114, 128].*
129. [Farini A., Razini P., Erratico S.](#) et al. Cell based therapy for duchenne muscular dystrophy. *J. Cell. Physiol.* 2009; 221(3): 526-34.  
Контекст: *...Имеются данные экспериментов *in vitro* о возможностях их дифференцировки в миогенном направлении [129].*
130. [De Angelis L., Berghella L., Coletta M.](#) et al. Skeletal myogenic progenitors originating from embryonic dorsal aorta coexpress endothelial and myogenic markers and contribute to postnatal muscle growth and regeneration. *J. Cell Biol.* 1999; 147: 869-78.  
Контекст: *...Мезоангиобласты - относительно недавно описанный вид клеток мезодермального происхождения, который впервые был выделен как особая субпопуляция в парааортальных тканях у мышей [130].*
131. [Minasi M.G., Riminucci M., De Angelis L.](#) et al. The mesoangioblast: a multipotent, self-renewing cell that originates from the dorsal aorta and differentiates into most mesodermal tissues. *Dev.* 2002; 129: 2773-83.  
Контекст: *...Установлено, что они не только обладают рабдо-миогенным дифференцировочным потенциалом, но и характеризуются свойством самоподдержания и клоногенности в культуре, экспрессируют *Sca-1, Flk-1, CD34, Mif-5, M-кадгерин* [131, 132].*
132. [Cossu G., Bianco P.](#) Mesoangioblasts-vascular progenitors for extravascular mesodermal tissues. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2003; 13(5): 537-42.  
Контекст: *...Установлено, что они не только обладают рабдо-миогенным дифференцировочным потенциалом, но и характеризуются свойством самоподдержания и клоногенности в культуре, экспрессируют *Sca-1, Flk-1, CD34, Mif-5, M-кадгерин* [131, 132].*
133. [Sampaolesi M., Torrente Y., Innocenzi A.](#) et al. Cell therapy of alpha-sarcoglycan null dystrophic mice through intra-arterial delivery of mesoangioblasts. *Science* 2003; 301: 487-92. ➡  
Контекст: *...Привнесение таким образом в мышечные волокна генетического материала дало возможность корректировать клинические проявления миодистрофии как у мелких лабораторных животных, так и у собак [133, 134].*
134. [Sampaolesi M., Blot S., D'Antona G.](#) et al. Mesoangioblast stem cells ameliorate muscle function in dystrophic dogs. *Nature* 2006; 444: 574-9.  
Контекст: *...Привнесение таким образом в мышечные волокна генетического материала дало возможность корректировать клинические проявления миодистрофии как у мелких лабораторных животных, так и у собак [133, 134].*
135. [Tedesco F.S., Hoshiya H., D'Antona G.](#) et al. Stem cell mediated transfer of a human artificial chromosome ameliorates muscular dystrophy. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3(96): 96ra78.
136. Cell Therapy Of Duchenne Muscular Dystrophy by intra-arterial delivery of HLA-identical allogeneic mesoangioblasts. 2011000176-33. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000176-33/IT>.  
Контекст: *...Полученные результаты стали обоснованием начала соответствующего клинического исследования [136].*
137. [Dellavalle A., Sampaolesi M., Tonlorenzi R.](#) et al. Pericytes of human skeletal muscle are myogenic precursors distinct from satellite cells. *Nat. Cell Biol.* 2007; 9: 255-67.  
Контекст: *...Небезосновательной представляется точка зрения о том, что мезоангиобласты на самом деле, по крайней мере у человека, тождественны перицитам3 [137].*
138. [Caplan A.](#) All MSCs are pericytes? *Cell Stem Cell* 2008; 3: 229-30.  
Контекст: *...Последние, как показано, склонны к рабдо-миогенной дифференцировке *in vivo* в реактивно измененном микроокружении [137-139].*
139. [Morgan J., Muntoni F.](#) Mural cells paint a new picture of muscle stem cells. *Nat. Cell Biol.* 2007; 9: 249-51.  
Контекст: *...Последние, как показано, склонны к рабдо-миогенной дифференцировке *in vivo* в реактивно измененном микроокружении [137-139].*
140. [Студицкий А.Н.](#) Трансплантация мышц у животных. М.: Медицина, 1977: 248.  
Контекст: *...Впервые наличие последних могло быть предположено после знаменитых опытов А.Н. Студицкого (1953) по ортото-пической пересадке гомогенизированных*

*аутоэксплантатов скелетной мышечной ткани у птиц [140].*

141. Данилов Р.К., Клишов А.А. Миосателлиты и проблема камбиальности скелетной мышечной ткани. *Успехи современной биологии* 1982; 93(3): 409-20.  
Контекст: *...Мауро (1961), который впервые описал эти клетки после электронномикроскопического изучения у амфибий между сарколеммой и базальной мембраной мышечного волокна; в дальнейшем эти клетки были подробно охарактеризованы как in vivo, так in vitro [113, 141, 142].*
142. Данилов Р.К., Одицова И.А. Мышечная система. В: Руководство по гистологии. Т.1. СПб.: СпецЛит. 2011; 425-41.  
Контекст: *...Мауро (1961), который впервые описал эти клетки после электронномикроскопического изучения у амфибий между сарколеммой и базальной мембраной мышечного волокна; в дальнейшем эти клетки были подробно охарактеризованы как in vivo, так in vitro [113, 141, 142].*
143. Seale P., Sabourin L.A., Girgis-Gabardo A. et al. Pax7 is required for the specification of myogenic satellite cells. *Cell* 2000; 102: 777-86.  
Контекст: *...Поскольку давно показано их участие в репаративном процессе, были разработаны протоколы их выделения из мышечной ткани, в том числе с использованием селективных маркеров - Pax7 (помимо M-кадгерина, CD34, α7β1-интегрина, CXCR4, синдекана-3, -4), а также протоколы экспансии in vitro и обратной трансплантации [143, 144].*
144. Collins C.A., Olsen I., Zammit P.S. et al. Stem Cell function, selfrenewal, and behavioral heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell* 2005; 122: 289-301.  
Контекст: *...Поскольку давно показано их участие в репаративном процессе, были разработаны протоколы их выделения из мышечной ткани, в том числе с использованием селективных маркеров - Pax7 (помимо M-кадгерина, CD34, α7β1-интегрина, CXCR4, синдекана-3, -4), а также протоколы экспансии in vitro и обратной трансплантации [143, 144].*
145. Maier F., Bornemann A. Comparison of the muscle fiber diameter and satellite cell frequency in human muscle biopsies. *Muscle Nerve* 1999; 22: 578-83.  
Контекст: *...Следует отметить, что маркеры этих клеток у лабораторных животных и человека различаются, так для человеческих «миобластов» характерна экспрессия N-CAM [145-147].*
146. Kadi F., Charifi N., Denis C., Lexell J. Satellite cells and myonuclei in young and elderly women and men. *Muscle Nerve* 2004; 29: 120-7.  
Контекст: *...Следует отметить, что маркеры этих клеток у лабораторных животных и человека различаются, так для человеческих «миобластов» характерна экспрессия N-CAM [145-147].*
147. Montarras D., Morgan J., Collins C. et al. Direct isolation of satellite cells for skeletal muscle regeneration. *Science* 2005; 309: 2064-7.  
Контекст: *...Следует отметить, что маркеры этих клеток у лабораторных животных и человека различаются, так для человеческих «миобластов» характерна экспрессия N-CAM [145-147].*
148. Sacco A., Doyonnas R., Kraft P. et al. Self-renewal and expansion of single transplanted muscle stem cells. *Nature* 2008; 456: 502-6  
Контекст: *...Установлено, что после возвращения в тканевую нишу, они способны как включаться в рабдомиогенез, так и самоподдерживать свою популяцию [148, 149].*
149. Karpati G., Pouliot Y., Zubrzycka-Gaarn E. et al. Dystrophin is expressed in mdx skeletal muscle fibers after normal myoblast implantation. *Am. J. Pathol.* 1989; 135: 27-32.  
Контекст: *...Установлено, что после возвращения в тканевую нишу, они способны как включаться в рабдомиогенез, так и самоподдерживать свою популяцию [148, 149].*
150. Partridge T.A., Morgan J.E., Coulton G.R. et al. Conversion of mdx myofibers from dystrophin negative to positive by injection of normal myoblasts. *Nature* 1989; 337: 176-9.  
Контекст: *...В экспериментах «миобласты» трансплантировали животным с генетическими моделями различных миопатий: МДД [150-152], дисферлинопатией [153] саркогликанопатией [154] др.*
151. Arpke R.W., Darabi R., Mader T.L. et al. A New ImmunoDystrophin-Deficient Model, the NSG-Mdx Mouse, Provides Evidence for Functional Improvement Following Allogeneic Satellite Cell Transplantation. *Stem cells* 2013; 31(8): 1611-20.  
Контекст: *...В экспериментах «миобласты» трансплантировали животным с генетическими моделями различных миопатий: МДД [150-152], дисферлинопатией [153] саркогликанопатией [154] др.*
152. Arpke R.W., Darabi R., Mader T.L. et al. A new immuno- dystrophin-deficient model. the NSG-mdx(4Cv)

mouse, provides evidence for functional improvement following allogeneic satellite cell transplantation. *Stem Cells* 2013; 31(8): 1611-20.

Контекст: *...В экспериментах «миобласты» трансплантировали животным с генетическими моделями различных миопатий: МДД [150-152], дисферлинопатией [153] саркогликанопатией [154] др.*

153. Skuk D., Tremblay J.P. Cell therapy in muscular dystrophies: many promises in mice and dogs, few facts in patients. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2015; 15(9): 1307-19.

Контекст: *...В экспериментах «миобласты» трансплантировали животным с генетическими моделями различных миопатий: МДД [150-152], дисферлинопатией [153] саркогликанопатией [154] др.*

154. Partridge T., Lu Q.L., Morris G., Hoffman E. Is myoblast transplantation effective? *Nat. Med.* 1998; 4: 1208.

Контекст: *...В экспериментах «миобласты» трансплантировали животным с генетическими моделями различных миопатий: МДД [150-152], дисферлинопатией [153] саркогликанопатией [154] др.*

155. Beauchamp J.R., Morgan J.E., Pagel C.N., Partridge T.A. Dynamics of myoblast transplantation reveal a discrete minority of precursors with stem cell-like properties as the myogenic source. *J. Cell Biol.* 1999; 144: 1113-22.

Контекст: *...Так, до 90% клеток при внутримышечном введении mdx-мышам погибает в первые 24 ч., около 5% остаются в покое, и только оставшиеся 5% сливаются с мышечными волокнами, что может приводить к экспрессии дистрофина [155, 156].*

156. Asakura A., Rudnicki M.A. Side population cells from diverse adult tissues are capable of in vitro hematopoietic differentiation. *Exp. Hematol.* 2002; 30: 1339-45.

Контекст: *...Так, до 90% клеток при внутримышечном введении mdx-мышам погибает в первые 24 ч., около 5% остаются в покое, и только оставшиеся 5% сливаются с мышечными волокнами, что может приводить к экспрессии дистрофина [155, 156].*

157. Qu-Petersen Z., Deasy B., Jankowski R. et al. Identification of a novel population of muscle stem cells in mice: Potential for muscle regeneration. *J. Cell Biol.* 2002; 157: 851-64.

Контекст: *...Однако и они в полной мере доказали, что свойства данного вида клеток, а именно их неспособность преодолевать сосудистую стенку при системном введении, низкая миграционная способность при внутримышечном введении, иммуногенность при аллогенном введении ограничивает их применение. «Стволовые клетки, полученные из мышц» [Muscle-Derived Stem Cells, MDSCs, интерстициальные стволовые клетки мышц] считаются менее дифференцированными клетками чем миосателлиты-тоциты; они локализованы в межмышечной соединительной ткани - эндомизии [112, 114, 157, 158].*

158. Torrente Y., Tremblay J.P., Pisati F. et al. Intraarterial injection of muscle-derived CD34(+)Sca-1(+) stem cells restores dystrophin in mdx mice. *J. Cell Biol.* 2001; 152: 335-48.

Контекст: *...Однако и они в полной мере доказали, что свойства данного вида клеток, а именно их неспособность преодолевать сосудистую стенку при системном введении, низкая миграционная способность при внутримышечном введении, иммуногенность при аллогенном введении ограничивает их применение. «Стволовые клетки, полученные из мышц» [Muscle-Derived Stem Cells, MDSCs, интерстициальные стволовые клетки мышц] считаются менее дифференцированными клетками чем миосателлиты-тоциты; они локализованы в межмышечной соединительной ткани - эндомизии [112, 114, 157, 158].*

159. Chirieleison S.M., Feduska J.M., Schugar R.C. et al. Human Muscle-Derived Cell Populations Isolated by Differential Adhesion Rates: Phenotype and Contribution to Skeletal Muscle Regeneration in Mdx/SCID Mice. *Tissue Eng., Part A.* 2012; 18(3-4): 232-41.

Контекст: *...Указывается, что они выживают после местной и внутриартериальной трансплантации, причем во втором случае способны мигрировать через сосудистую стенку в поврежденные мышцы, что в итоге приводит к экспрессии дистрофина в 12% волокон у mdx-мышей [159, 160].*

160. Qu Z., Balkir L., van Deutekom J.C. et al. Development of approaches to improve cell survival in myoblast transfer therapy. *J. Cell Biol.* 1998; 142: 1257-67.

Контекст: *...Указывается, что они выживают после местной и внутриартериальной трансплантации, причем во втором случае способны мигрировать через сосудистую стенку в поврежденные мышцы, что в итоге приводит к экспрессии дистрофина в 12% волокон у mdx-мышей [159, 160].*

161. Deasy B.M., Jankowski R.J., Huard J. Muscle-derived stem cells: characterization and potential for cell-mediated therapy. *Blood Cells Mol. Dis.* 2001; 27: 924-33.

Контекст: *...Часть специалистов закономерно относятся к ее существованию весьма скептически, указывая, что протоколы их выделения не обеспечивают должную чистоту эксперимента и не исключают попадания в культуру миосателлитов, а, следовательно, и надежных данных об их потенциальной клинической пригодности нет [160, 161].*



162. Mitrano T.I., Grob M.S., Carrion F. et al. Culture and characterization of mesenchymal stem cells from human gingival tissue. *J. Periodontol.* 2010; 81 (6): 917-25.  
Контекст: *...Мультипотентные клетки стромального ряда из тканей десны были выделены относительно недавно-в 2010 г. [162-165].*
163. Zhang Q.Z., Nguyen A.L., Yu W.H. et al. Human oral mucosa and gingiva: a unique reservoir for mesenchymal stem cells. *J. Dent. Res.* 2012; 91(11): 1011-8.  
Контекст: *...Мультипотентные клетки стромального ряда из тканей десны были выделены относительно недавно-в 2010 г. [162-165].*
164. Fournier B.P.J., Larjava H., Hakkinen L. Gingiva as a source of stem cells with therapeutic potential. *Stem Cells Dev.* 2013; 22(24): 3157-77.  
Контекст: *...Мультипотентные клетки стромального ряда из тканей десны были выделены относительно недавно-в 2010 г. [162-165].*
165. Зорин В.Л., Еремин И.И., Рыбко В.А. и др. Слизистая оболочка полости рта -новый источник получения миобластов. *Гены и клетки* 2014; IX(3A): 76-84.  
Контекст: *...Мультипотентные клетки стромального ряда из тканей десны были выделены относительно недавно-в 2010 г. [162-165].*
166. Chang H., Yoshimoto M., Umeda K. et al. Generation of transplantable, functional satellite-like cells from mouse embryonic stem cells. *FASEB J.* 2009; 23: 1907-19.  
Контекст: *...Недавно показана такая возможность, причем полученные in vitro Pax7+-миосателлитоподобные клетки были способны выживать после пересадки в мышцах mdx-мышей и участвовать в гистогенетических процессах [166].*
167. Darabi R., Arpke R.W., Irion S. et al. Human ES-and iPScderived myogenic progenitors restore dystrophin and improve contractility upon transplantation in dystrophic mice. *Cell stem cell* 2012; 10: 610-9.  
Контекст: *...Кроме того, имея широкий дифференцировочный потенциал, они могут быть после исправления мутации искусственно коммитированы по рабдомиогенному пути дифференцировки, в частности через индукцию Pax7 [167].*
168. Goudenege S., Lebel C., Huot N.B. et al. Myoblasts derived from normal hESCs and dystrophic hiPSCs efficiently fuse with existing muscle fibers following transplantation. *J. Am. Soc. Gene Ther.* 2012; 20: 2153-67.  
Контекст: *...Более того, после трансплантации иммунодефицитным животным с моделью миопатии Дюшенна они интегрировались с мышечными волокнами, что приводило к частичной остановке процесса деградации волокон и функциональному восстановлению мышц [168].*
169. Filareto A., Parker S., Darabi R. et al. An ex vivo gene therapy approach to treat muscular dystrophy using inducible pluripotent stem cells. *Nat. communications* 2013; 4: 1549.  
Контекст: *...Другим примером экспериментальной отработки данной технологии стала коррекция дефекта в гене дистрофина при помощи двойного нокаута и трансфекции iPSc геном утrophина [169].*
170. Tedesco F.S., Gerli M.F., Perani L. et al. Transplantation of genetically corrected human iPSc-derived progenitors in mice with limb-girdle muscular dystrophy. *Sci. transl. med.* 2012; 4:140ra89.  
Контекст: *...Пересадка клеток в мышечную ткань соответствующих нокаут-ных мышей привела к рабдомиоцитарной дифференцировке трансплантированных клеток и выработке необходимого белка [170].*
171. McPherron A.C., Lawler A.M., Lee S.J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGFbeta superfamily member. *Nature* 1997; 387: 83-90.  
Контекст: *...Мутации в гене MSTN, кодирующем миостатин, приводят к развитию миопатии с гипертрофией и гиперплазией скелетной мышечной ткани [171]; мальчик-гомозигота с такой патологией описан в 2004 г. в Германии [172].*
172. Schuelke M., Wagner K.R., Stolz L.E. et al. Myostatin mutation associated with gross muscle hypertrophy in a child. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350(26): 2682-8.  
Контекст: *...Мутации в гене MSTN, кодирующем миостатин, приводят к развитию миопатии с гипертрофией и гиперплазией скелетной мышечной ткани [171]; мальчик-гомозигота с такой патологией описан в 2004 г. в Германии [172].*
173. White T.A., LeBrasseur N.K. Myostatin and Sarcopenia: Opportunities and Challenges. A Mini-Review *Gerontol.* 2014; 60: 289-93.  
Контекст: *...Известно, что при нокауте гена MSTN животные развиваются нормально, их вес при рождении несколько меньше среднего, но к моменту полового созревания они вдвое превосходят по массе особи дикого типа, что установлено при изучении лабораторных грызунов, гончих собак, коров и овец [173].*
174. Bogdanovich S., Krag T.O., Barton E.R. et. al. Functional improvement of dystrophic muscle by myostatin blockade. *Nature* 2002; 420(6914): 418-21.  
Контекст: *...В экспериментах с mdx-мышцами антитела к миостатину приводили к 30% увеличению*

мышечной массы за 3 мес. [174].

175. Cadena S.M., Tomkinson K.N., Monnell T.E. et al. Administration of a soluble activin type IIB receptor promotes skeletal muscle growth independent of fiber type. *J. Appl. Physiol.* 2010; 109: 635-42.  
Контекст: ...Сопоставимую эффективность в эксперименте показал и ACE-031 даже у здоровых животных [175].
176. Malik V., Rodino-Klapac L. Mendell J.R. Emerging Drugs for Duchenne Muscular Dystrophy. *Exp. Opin. Emerg. Drugs* 2012; 17(2): 261-77.  
Контекст: ...Полученные данные позволили перевести исследования в клинику, где, однако не была подтверждена эффективность данного метода у больных с миодистрофией Дюшенна [176].
177. Bartoli M., Poupiot J., Vulin A. et al. AAV-mediated delivery of a mutated myostatin propeptide ameliorates calpain 3 but not alpha-sarcoglycan deficiency. *Gene Ther.* 2007; 14(9): 733-40.  
Контекст: ...Применение аденоассоциированного вируса для трансфера гена, ингибирующего миостатин пропептида у мышей с моделью саркогликанопатии и каль-паинопатии, показало неэффективность методики в первом случае и увеличение мышечной массы, силы мышц и улучшение гистологического строения мышц во втором [177].
178. Benabdallah B.F., Bouchentouf M., Rousseau J. et al. Inhibiting myostatin with follistatin improves the success of myoblast transplantation in dystrophic mice. *Cell Transplant.* 2008; 17(3): 337-50.  
Контекст: ...Так, гиперэкспрессия фоллистатина, обеспеченная нокаутом гена миостатина, плазмидным генным трансфером с электропорацией, или трансфекцией при помощи ААВ приводила к увеличению мышечной массы, активации репаративного рабдомиогенеза, а также выживанию трансплантированных миобластов у mdx-мышей [178-181].
179. Nakatani M., Takehara Y., Sugino H. et al. Transgenic expression of a myostatin inhibitor derived from follistatin increases skeletal muscle mass and ameliorates dystrophic pathology in mdx mice. *FASEB J.* 2008; 22(2): 477-87.  
Контекст: ...Так, гиперэкспрессия фоллистатина, обеспеченная нокаутом гена миостатина, плазмидным генным трансфером с электропорацией, или трансфекцией при помощи ААВ приводила к увеличению мышечной массы, активации репаративного рабдомиогенеза, а также выживанию трансплантированных миобластов у mdx-мышей [178-181].
180. Colussi C., Gaetano C., Capogrossi M.C. AAV-dependent targeting of myostatin function: Follistatin strikes back at muscular dystrophy. *Gene Ther.* 2008; 15: 1075-1076.  
Контекст: ...Так, гиперэкспрессия фоллистатина, обеспеченная нокаутом гена миостатина, плазмидным генным трансфером с электропорацией, или трансфекцией при помощи ААВ приводила к увеличению мышечной массы, активации репаративного рабдомиогенеза, а также выживанию трансплантированных миобластов у mdx-мышей [178-181].
181. Zhu J., Li Y., Lu A. et al. Follistatin improves skeletal muscle healing after injury and disease through an interaction with muscle regeneration, angiogenesis and fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2011; 179(2): 915-30.  
Контекст: ...Так, гиперэкспрессия фоллистатина, обеспеченная нокаутом гена миостатина, плазмидным генным трансфером с электропорацией, или трансфекцией при помощи ААВ приводила к увеличению мышечной массы, активации репаративного рабдомиогенеза, а также выживанию трансплантированных миобластов у mdx-мышей [178-181].
182. Haidet A.M., Rizo L., Handy C. et al. Long-term enhancement of skeletal muscle mass and strength by single gene administration of myostatin inhibitors. *PNAS USA* 2008; 105(11): 4318-22.  
Контекст: ...Эффективность однократного курса при использовании местного генного трансфера с помощью ААВ сохранялась до 2 лет [182].
183. Rodino-Klapac L.R., Janssen P.M., Shontz K.M. et al. Microdystrophin and follistatin co-delivery restores muscle function in aged DMD model. *Hum. Mol. Genet.* 2013; 22(24): 4929-37.  
Контекст: ...Двойной генный трансфер с введением генов минидистрофина и фоллистатина за счет воздействия на разные звенья патоморфогенеза болезни позволяет добиться более выраженных результатов [183].
184. Shimizu-Motohashi Y., Asakura A. Angiogenesis as a novel therapeutic strategy for Duchenne muscular dystrophy through decreased ischemia and increased satellite cells. *Front Physiol.* 2014; 5: 50.  
Контекст: ...TGFB; ингибиторов активных форм кислорода и перекисного окисления липидов - ингибиторов NF-kB; средств, улучшающих кровоснабжение мышц, включая индукторы NO и NOS, VEGF (Vascular endothelial growth factor, эндотелиального сосудистого фактора роста) и др. [176, 184]. экспериментальном лечении такого грозного заболевания как МДД, жесткие критерии эффективности в виде увеличения продолжительности жизни и т.п. пока не выдвигаются; статус создаваемых технологий пока не предполагает даже формулировать задачу на излечение от данных болезней.

185. Law P.K., Bertorini T.E., Goodwin T.G. et al. Dystrophin production induced by myoblast transfer therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1990; 336(8707): 114-5.  
Контекст: *...Считается, что пионером клеточной терапии мышечных дистрофий был Питер Лоу (Peter Low), который в 1990 г. осуществил трансплантацию миосателлитов 9-летнему мальчику с миодистрофией Дюшенна, доказав тем самым безопасность и техническую выполнимость методики [185].*
186. Skuk D., Tremblay J.P. Clarifying Misconceptions About Myoblast Transplantation in Myology. *Mol. Ther.* 2014; 22(5): 897-8.  
Контекст: *...Этот результат следует признать вполне закономерным, в связи с тем, что местная трансплантация не может решить проблему системного заболевания; кроме того, после введения клетки подвергались быстрой массивной гибели (в течение 72 ч.), также были зафиксированы и иммунологические реакции на введенные клетки, даже в тех случаях, где имела HLA-тождественность клеточного препарата [186].*
187. Treatment of Dysphagia in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy by Autologous Transplantation of Myoblasts (OPMD). NCT00773227. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00773227>.  
Контекст: *...В первую очередь они связаны с методикой введения - не менее 30 млн аллогенных «миобластов» на 1 см<sup>4</sup> мышечной ткани через 25-100 отдельных вколов (инъекции высокой плотности, «high-density injections») на фоне применения иммуносупрессии (Такролимус, FK506) [187].*
188. Perie S., Trollet C., Mouly V. et al., Autologous myoblast transplantation for oculopharyngeal muscular dystrophy: a phase I/IIa clinical study. *Mol. Ther.* 2014; 22(1): 219-25.
189. Transplantation of Myoblasts to Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Patients. NCT02196467. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02196467>.
190. Stem Cell Therapy in Limb Girdle Muscular Dystrophy. NCT02050776. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02050776?term=NCT02050776>.
191. Sharma A., Sane H., Badhe P. et al. A clinical study shows safety and efficacy of autologous bone marrow mononuclear cell therapy to improve quality of life in muscular dystrophy patients. *Cell Transplant.* 2013; 22(Suppl 1): S127-38.
192. Sharma A., Sane H., Paranjape A. et al. Autologous bone marrow mononuclear cell transplantation in Duchenne muscular dystrophy -a case report. *Am. J. Case Rep.* 2014; 15: 128-34.
193. Study Safety and Efficacy of Bone Marrow Derived Autologous Cells for the Treatment of Muscular Dystrophy. NCT01834066. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01834066?term=NCT01834066>.
194. Stem Cell Therapy in Duchenne Muscular Dystrophy. NCT02241434. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02241434?term=NCT02241434>.
195. Torrente Y., Belicchi M., Marchesi C. et al. Autologous transplantation of muscle-derived CD133+ stem cells in Duchenne muscle patients. *Cell Transplant.* 2007; 16(6): 563-77.
196. Intramuscular Transplantation of Muscle Derived Stem Cell and Adipose Derived Mesenchymal Stem Cells in Patients With Facioscapulohumeral Dystrophy (FshD). NCT02208713. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT02208713>.
197. Safety and Efficacy of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Therapy for Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. NCT01610440. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01610440?term=NCT01610440&rank=1>.
198. Allogeneic Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells for a Single Male Patient With Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). NCT02235844. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02235844?term=NCT02235844>.
199. Efficacy of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Duchenne Muscular Dystrophy. NCT02285673. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02285673?term=NCT02285673>.
200. Efficacy of Stem Cell Therapy in Ambulatory and Nonambulatory Children With Duchenne Muscular Dystrophy -Phase 1-2. NCT02484560. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02484560?term=NCT02484560>.
201. Gene Transfer Therapy for Treating Children and Adults With Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2D (LGMD2D). NCT00494195. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00494195?term=NCT00494195>.
202. Mendell J.R., Rodino-Klapac L.R., Rosales-Quintero X. et al. Limb-girdle muscular dystrophy type 2D gene therapy restores alpha-sarcoglycan and associated proteins. *Ann. Neurol.* 2009; 66(3): 290-7.
203. Gene Transfer Clinical Trial for LGMD2D (Alpha-sarcoglycan Deficiency) Using scAAVrh74.tMCK.hSGCA. NCT01976091. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01976091?term=NCT01976091>.
204. Mendell J.R., Rodino-Klapac L.R., Rosales X.Q. et al. Sustained alpha-sarcoglycan gene expression after gene transfer in limb-girdle muscular dystrophy, type 2D. *Ann. Neurol.* 2010; 68(5): 629-38.
205. Clinical Study of AAV1-gamma-sarcoglycan Gene Therapy for Limb Girdle Muscular Dystrophy Type 2C. NCT01344798. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01344798?term=NCT01344798>.
206. Herson S., Hentati F., Rigolet A. A phase I trial of adeno-associated virus serotype 1-gamma-sarcoglycan gene therapy for limb girdle muscular dystrophy type 2C. *Brain* 2012; 135(Pt 2): 483-92.
207. Safety Study of Mini-dystrophin Gene to Treat Duchenne Muscular Dystrophy. NCT00428935. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00428935?term=NCT00428935>.

208. Clinical Intramuscular Gene Transfer Trial of rAAVrh74. MCK.Micro-Dystrophin to Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. NCT02376816. [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02376816?term = NCT02376816](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02376816?term=NCT02376816).
209. Safety and Efficacy Study of Antisense Oligonucleotides in Duchenne Muscular Dystrophy. NCT00159250. [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00159250?term = NCT00159250](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00159250?term=NCT00159250).
210. Kinali M., Arechavala-Gomez V., Feng L. Local restoration of dystrophin expression with the morpholino oligomer AVI-4658 in Duchenne muscular dystrophy: a single-blind, placebo-controlled, dose-escalation, proof-of-concept study. *Lancet Neurol.* 2009; 8(10): 918-28.
211. Dose-Ranging Study of AVI-4658 to Induce Dystrophin Expression in Selected Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Patients. NCT00844597. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00844597?term=NCT00844597>.
212. Cirak S., Arechavala-Gomez V., Guglieri M. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet* 2011; 378(9791): 595-605.
213. Efficacy Study of AVI-4658 to Induce Dystrophin Expression in Selected Duchenne Muscular Dystrophy Patients. NCT01396239. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01396239?term=NCT01396239>.
214. Mendell J.R., Rodino-Klapac L.R., Sahenk Z. et al. Eteplirsen for the treatment of Duchenne muscular dystrophy. *Ann. Neurol.* 2013; 74(5): 637-47.
215. Efficacy, Safety, and Tolerability Rollover Study of Eteplirsen in Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy. NCT01540409. [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01540409?term = NCT01540409](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01540409?term=NCT01540409).
216. Safety Study of Eteplirsen to Treat Advanced Stage Duchenne Muscular Dystrophy. NCT02286947. [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02286947?term = NCT02286947](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02286947?term=NCT02286947).
217. Safety Study of Eteplirsen to Treat Early Stage Duchenne Muscular Dystrophy. NCT02420379. [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02420379?term = NCT02420379](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02420379?term=NCT02420379).
218. Confirmatory Study of Eteplirsen in DMD Patients (PROMOVI). NCT02255552. [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255552?term = NCT02255552](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02255552?term=NCT02255552).
219. A Phase I/II, Open Label, Escalating Dose, Pilot Study to Assess Effect, Safety, Tolerability and PK of Multiple SC Doses of Drisapersen in Patients With Duchenne Muscular Dystrophy and to Assess the Potential for IV Dosing as an Alternative Route of Administration. NCT01910649. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01910649>.
220. Goemans N.M., Tulinius M., van den Akker J.T. et al. Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(16): 1513-22.
221. Open Label Study of GSK2402968 in Subjects With Duchenne Muscular Dystrophy. NCT01480245. [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01480245?term = NCT01480245](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01480245?term=NCT01480245).
222. Drisapersen Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) Treatment Protocol. NCT01890798. [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01890798?term = NCT01890798](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01890798?term=NCT01890798).
223. A Study of the Safety, Tolerability & Efficacy of Longterm Administration of Drisapersen in US & Canadian Subjects. NCT01803412. [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01803412?term = NCT01803412](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01803412?term=NCT01803412).
224. Follistatin Gene Transfer to Patients With Becker Muscular Dystrophy and Sporadic Inclusion Body Myositis. NCT01519349. [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01519349?term = NCT01519349](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01519349?term=NCT01519349).
225. Clinical Intramuscular Gene Transfer of rAAV1.CMV. huFollistatin344 Trial to Patients With Duchenne Muscular Dystrophy. NCT02354781. [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term = NCT02354781](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT02354781).
226. Study Evaluating MYO-029 in Adult Muscular Dystrophy. NCT00104078. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00104078>.
227. Zhang C., Feng H.Y., Huang S.L. et al. Therapy of Duchenne muscular dystrophy with umbilical cord blood stem cell transplantation. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2005; 22(4): 399-405.  
Контекст: *...В качестве единичных кейсов имеются описания применение ядросодержащих клеток пуповинной крови после иммуноабляции; в таких случаях показана активация выработки дистрофина [227].*
228. Romero N.B., Benveniste O., Payan C. et al. Current protocol of a research phase I clinical trial of full-length dystrophin plasmid DNA in Duchenne/Becker muscular dystrophies. Part I: clinical protocol. *Neuromuscul. Disord.* 2002; 12(Suppl 1): S49-51.  
Контекст: *...Так, в частности, проверена безопасность и тенденции эффективности плазмидной доставки гена дистро-фина при внутримышечных инъекциях [228, 229].*
229. Fardeau M., Braun S., Romero N.B. et al. About a phase I gene therapy clinical trial with a full-length dystrophin gene-plasmid in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *J. Soc. Biol.* 2005; 199(1): 29-32.  
Контекст: *...Так, в частности, проверена безопасность и тенденции эффективности плазмидной доставки гена дистро-фина при внутримышечных инъекциях [228, 229].*