

Мышечная дистрофия Дюшенна – молекулярный патогенез и противовоспалительная фармакотерапия ингибиторами NF-κB

Гремякова Т. А., Савва Н. Н.

ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы», г. Москва, Россия; Фонд помощи хосписам «Вера»

РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Департамента здравоохранения г. Москвы, Фонд развития паллиативной помощи «Детский паллиатив», РФ, г. Москва.

Гремякова Т. А. – доктор медицинских наук (ORCID ID: 0000–0001–7317–3971; Researcher ID: E-3212–2019). Место работы и должность: ведущий специалист организационно-методического отдела по паллиативной медицине ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы». Адрес: Россия, 121099, г. Москва, 2-й Николощеповский переулок, д. 4. Телефон: 8-495-640-99-55, 8-965-372-57-72, электронный адрес: tg.fundvera@gmail.com

Савва Н. Н. – кандидат медицинских наук. Место работы и должность: доцент РНИМУ им. Н. И. Пирогова, заместитель главного внештатного специалиста по паллиативной помощи – детский специалист по паллиативной помощи Департамента здравоохранения г. Москва, директор по научно-методической работе Благотворительного фонда развития паллиативной помощи «Детский паллиатив», РФ, г. Москва. Адрес: Россия, 107023, г. Москва, ул. Электrozаводская, д.27, стр. 6. Телефон: 8-800-600-49-29, электронный адрес: nsavva@mail.ru

Аннотация

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – нейромышечное заболевание, которое развивается вследствие мутации гена, кодирующего белок цитоскелета мышечных волокон дистрофин. У пациентов с МДД развивается прогрессирующее повреждение и дегенерация мышц, потеря способности самостоятельно передвигаться, респираторные нарушения и кардиомиопатии. Существующие в настоящее время методы лечения и ухода за больными носят паллиативный (симптоматический) характер, но и это значительно улучшило качество и продолжительность жизни больных. Цель исследования – охарактеризовать роль транскрипционного ядерного фактора NF-κB в патогенезе МДД, эффективность существующих и разрабатываемых противовоспалительных препаратов в отношении МДД, мишенью которых является NF-κB. Обсуждаются современные достижения и перспективные направления патогенетической терапии МДД. В обзоре рассматриваются глюкокортикоиды, полиненасыщенные жирные кислоты и их модификации, биологически активные соединения лекарственных растений.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, дистрофин, мишени лекарственных препаратов, ингибирование NF-κB, глюкокортикоиды, полиненасыщенные жирные кислоты.

Abstract

Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a progressive degenerative muscle disease due to mutations in the gene encoding cytoskeleton muscle protein dystrophin. As the patient ages, there is progressive muscle weakness, respiratory insufficiency, musculoskeletal deformities, and cardiomyopathy. The current methods of treatment and care for patients are symptomatic, hence this has also significantly improved the quality of life and survival. This review is devoted to the characterization of role of NF-κB nuclear transcription factor in MDD pathogenesis, existing and developing anti-inflammatory targeted drugs inhibiting NF-κB. The article discusses the current achievements and some promising directions of pathogenetic therapy of MDD. Review is devoted to glucocorticoids, polyunsaturated fatty acids, herbal biologically active compounds.

Keywords: Duchenne Muscular Dystrophy, dystrophin, development of targeted drugs, inhibition of NF-κB, glucocorticoids, polyunsaturated fatty acids.

Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) это нейромышечное заболевание из группы «дистрофинопатий», сцепленное с X-хромосомой и наследуемое по рецессивному типу, в котором 30% случаев вызывается спонтанной мутацией. Распространенность МДД составляет 1:3600–1:6000 мальчиков, рожденных живыми. Прогноз в отношении жизни неблагоприятный, летальный [1].

МДД развивается вследствие мутации гена, кодирующего белок дистрофин, что приводит к недостаточной выработке или полному отсутствию дистрофина – белка цитоскелета мышечных волокон, отвечающего за их прочность, стабильность, регенерацию и функциональную активность. При МДД наблюдается прогрессирующее повреждение и дегенерация мышц, что сопровождается мышечной слабостью, потерей мышечной массы, задержкой моторного развития или регрессом двигательных

навыков, развитием респираторных нарушений, кардиомиопатий. Обездвиженность пациента и слабость мышечного каркаса вызывают вторичный сколиоз, остеопороз и переломы костей, вывихи и контрактуры суставов. Клинические проявления со стороны скелетной мускулатуры и сердца могут различаться в каждом конкретном случае, но смерть, как правило, наступает из-за нарушения функции дыхания или работы сердца [2].

Существующая патогенетическая терапия МДД включает глюкокортикоиды (замедляет деградацию мышц), но их использование не влияет на смертельный исход МДД и имеет много побочных эффектов [2]. Паллиативная помощь сочетает психосоциальное и медицинское сопровождение (симптоматический контроль, физическую терапию, ортопедическое лечение, респираторную поддержку, в т. ч. аппаратами искусственной вентиляции легких, профилактику и лечение кардиомиопатий). Благодаря этим мерам качество жизни и ее продолжительность увеличились.

Крайне актуальна разработка лечения, воздействующего на генетические механизмы МДД. Пациенты определенных генетических подгрупп МДД уже начинают использовать подобную терапию (например, экзондис 51, аталурен). Общие недостатки методов генотерапии – избирательность их действия и ограниченность типа и спектра мутаций, в отношении которых они эффективны.

Разрабатываемые современные методы лечения больных МДД, независимо от подлежащей генетической мутации, направлены на (1) снижение выраженности механизмов формирования дистрофического поражения мышечной ткани, (2) модулирование экспрессии утrophина и (3) восстановление экспрессии белка дистрофина. Среди первой группы стратегий – ингибирование воспаления, стимулирование роста и регенерации мышц, уменьшение

фиброза и восстановление функций митохондрий.

Одно из наиболее актуальных и перспективных направлений первой группы – создание противовоспалительных препаратов-ингибиторов NF-κB для ранней предсимптомной патогенетической терапии больных МДД сразу после постановки диагноза вне зависимости от типа генетической мутации, что позволяет в перспективе изменить траекторию развития данного заболевания.

Цель данной работы – осветить роль NF-κB в патогенезе МДД и представить данные научной и медицинской литературы в отношении существующих и разрабатываемых противовоспалительных препаратов для лечения МДД, ингибирующих NF-κB. В данной работе обсуждаются препараты, в отношении которых есть опубликованные данные клинических или доклинических исследований их эффективности для терапии МДД.

Молекулярный патогенез МДД

Несмотря на многочисленные исследования, патогенез МДД недостаточно изучен, а терапия малоэффективна. На молекулярном и клеточном уровне дефицит дистрофина приводит к повреждению и разрывам мембран, «протеканию» Ca^{2+} каналов и нарушению внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} , к сбою циклов дегенерации/регенерации, развитию хронического воспаления, и фиброза [3]. Внутриклеточный приток ионов Ca^{2+} усиливает образование реакционноспособного кислорода, приводящего к развитию окислительного стресса [4], что еще более усугубляет дисбаланс внутриклеточных ионов Ca^{2+} , нарушает функционирование митохондрий и активирует ядерный фактор транскрипции NF-κB (Nuclear Factor-κB, ядерный фактор каппа бета) и TGF-β

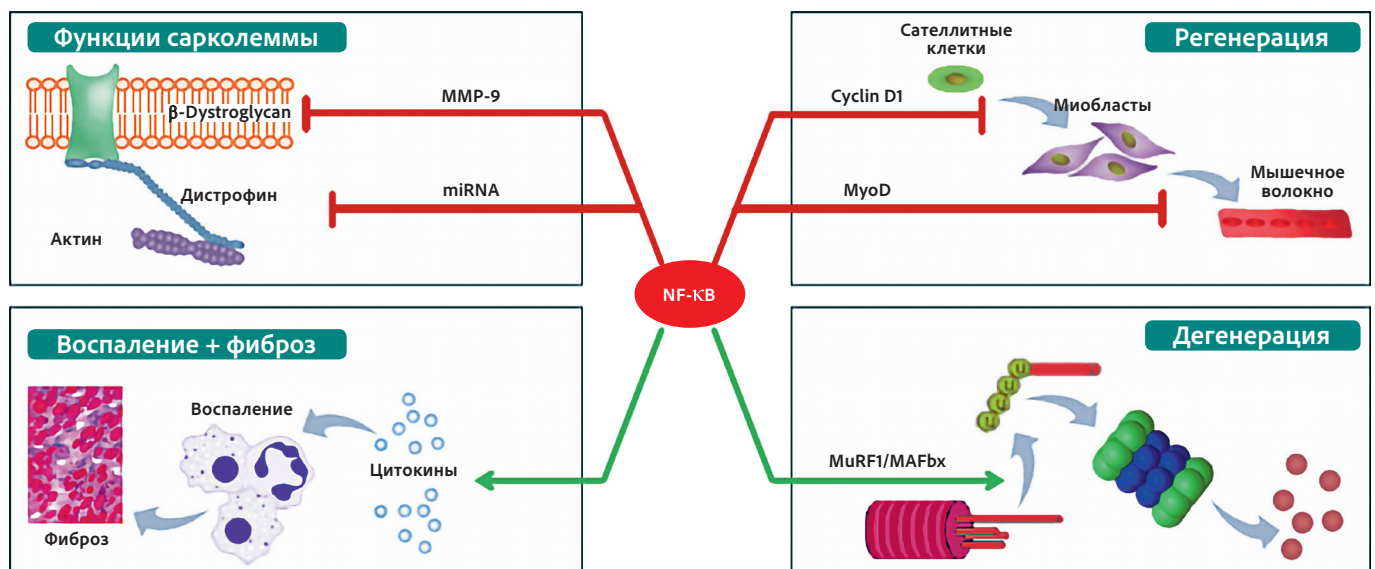


Рис. 1. Роль активированного NF-κB в патогенезе МДД [11].

(Transforming Growth Factor beta, трансформирующий фактор роста бета), опосредующих развитие воспаления. Воспалительный ответ развивается вследствие активации провоспалительного пути NF- κ B и повышения уровня интерферона гамма (IFN- γ), фактора некроза опухоли альфа (Tumor Necrosis factor alpha, TNF- α), интерлейкина-1 (IL-1). Дистрофические мышцы инфильтрируются Т-клетками, макрофагами и нейтрофилами [5]. Таким образом, начальное повреждение мышечных волокон усугубляется так называемым вторым «хитом» заболевания – эндогенным хроническим воспалительным процессом. Иммунные клетки и цитокины вызывают дальнейшее повреждение сарколеммы, что в результате приводит не к восстановлению мелких повреждений мембран, а к некрозу мышечных волокон. В конечном счете, развивается фиброз и тяжелая мышечная дисфункция [6, 7, 8] (рис. 1).

Транскрипционный ядерный фактор NF- κ B и основы противовоспалительной терапии при МДД

Транскрипционный ядерный фактор NF- κ B играет ведущую роль в патогенезе многих заболеваний, сопровождающихся хроническими воспалительными

процессами (МДД, рассеянный склероз, неспецифический язвенный колит, атеросклероз, ревматоидный артрит, др.). [8]. Он экспрессируется во всех органах и тканях, участвуя в регуляции клеточного выживания, апоптоза, роста и дифференцировки. Сигнальный путь NF- κ B регулирует как физиологические (дифференцировка, рост и обмен веществ), так и патологические (кахексия, атрофия и дистрофия) аспекты биологии скелетных мышц [9]. Он влияет на врожденные и адаптивные иммунные функции и служит основным медиатором воспалительного ответа (рис. 1) [10].

На *mdx*-модели мышей с МДД активация NF- κ B в скелетных мышцах была продемонстрирована еще до наступления их дистрофического повреждения [12]. Ингибирование процессов окислительного стресса, перекисного окисления липидов и активации NF- κ B у *mdx*-мышей значительно улучшало функциональные, морфологические и биохимические параметры животных [10, 13, 14]. Активация NF- κ B в скелетных мышцах у больных МДД происходит с младенчества независимо от вида мутации [15]. Последствия этой активации представлены на рис. 2.

NF- κ B в клетках функционирует преимущественно как гетеродимер p65 и p50, в котором p65 содержит домен трансаактивации, а p50 участвует в распознавании NF- κ B специфичных элементов ДНК [16]. Активация NF- κ B приводит к транслокации транскрипционного фактора p50/p65 в ядро, с последующей регуляцией

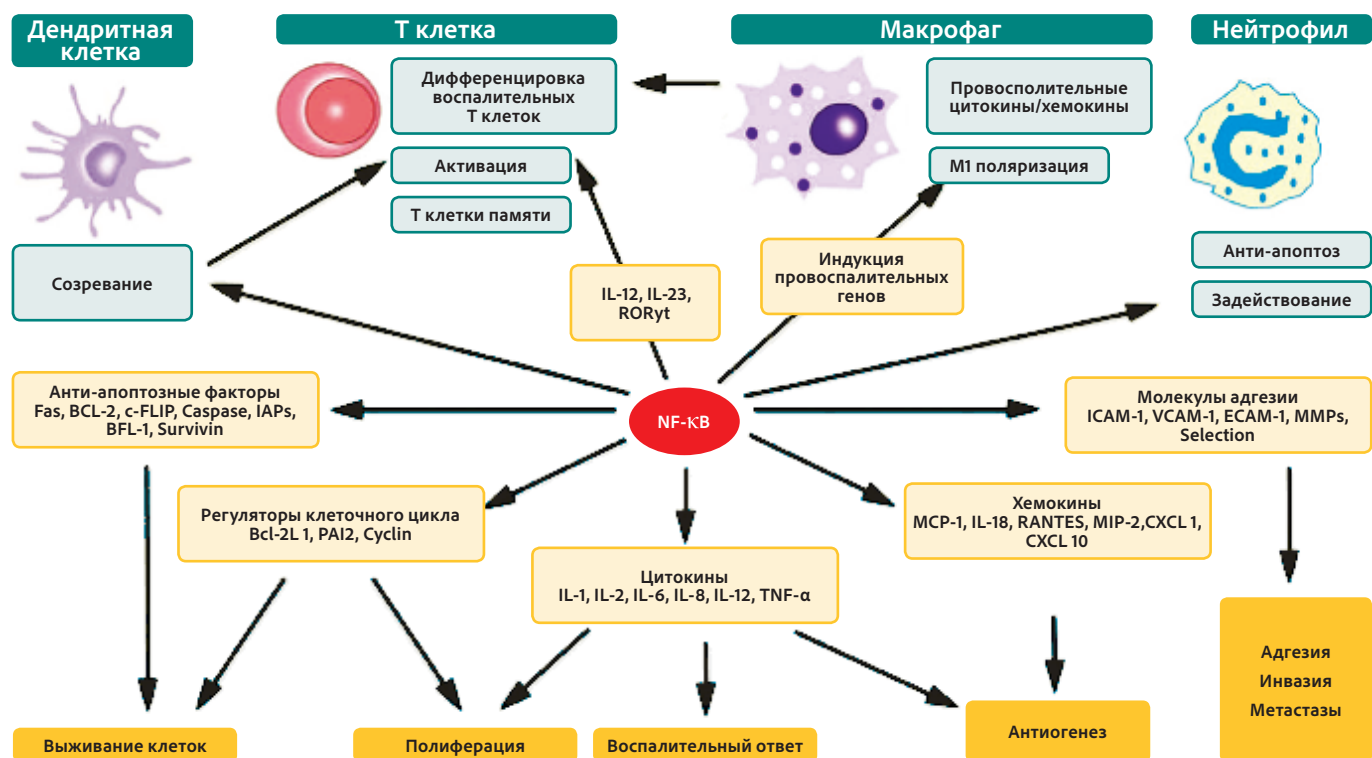


Рис. 2. Гены-мишени NF- κ B, вовлеченные в формирование и развитие воспалительного процесса. NF- κ B является индуцибельным транскрипционным фактором. После активации он, в свою очередь, активирует транскрипцию ряда генов и таким образом регулирует воспаление. NF- κ B вызывает воспаление не только напрямую, увеличивая синтез воспалительных цитокинов, хемокинов и адгезинов, но также регулируя клеточную пролиферацию, апоптоз, морфогенез и дифференцировку [8].

экспрессии генов, участвующих в воспалении (TNF α и IL-1 β), внеклеточного матрикса (MMP9), обеспечивающего гомеостаз мышечного белка (Murf1), регенерации мышц (MyoD) [17]. Так как хроническая активация NF- κ B – ключевой фактор воспаления и дегенерации мышц при МДД [15], у пациентов постоянно повышена активность NF- κ B в иммунных клетках и мышечных волокнах, особенно в скелетных мышцах при их механическом напряжении [13]. Этим частично объясняется непропорциональная мышечная дегенерация и фиброз при МДД (больше в мышцах задних поверхностей ног) [18, 19], хотя недостаток дистрофина имеется в каждой мышце. Напротив, бедренные и экстраокулярные мышцы относительно сохранены, так как механическая нагрузка и активация NF- κ B в них, по-видимому, меньше [18, 19].

У пациентов с МДД и животных с моделью МДД поражаются скелетная, сердечная и дыхательная мускулатура, что приводит к двигательным и респираторным нарушениям, развитию кардиомиопатии. Кардиомиопатия часто сопровождается аритмией, одной из причин которой, как показывают исследования на животных, является нарушение обмена кальция в кардиомиоцитах [20, 21] в результате патологического действия NF- κ B, влияющего на экспрессию генов, регулирующих обмен кальция и сердечную функцию [9].

Необходимый уровень ингибирования NF- κ B, при котором будет наблюдаться клинический эффект у пациентов с МДД, в настоящее время неизвестен. У mdx-мышей блокирование одной аллели субъединицы p65 NF- κ B (то есть уменьшение количества NF- κ B на 50%) значительно снижало выраженность патологического процесса. Данный факт свидетельствует о том, что даже частичное ингибирование NF- κ B может быть клинически значимым для улучшения состояния и функционирования мышц [22].

Эти результаты легли в основу разработки патогенетической противовоспалительной терапии МДД. Разработка линейки лекарственных препаратов данной группы в настоящее время подходит к завершающей стадии клинических исследований. На данном этапе особую значимость приобретает учет возрастной динамики экспрессии NF- κ B, как мишени для терапии у пациентов МДД.

Исследования показали, что у детей с МДД наибольший процент некроза мышечной ткани выявляется в течение первых 4 лет жизни со статистически значимой отрицательной корреляцией с возрастом. Число положительных NF- κ B волокон и ДНК-связывающей активности NF- κ B являются высокими в течение первых двух лет жизни и также статистически значимо снижаются с возрастом [5]. Учитывая, что активность NF- κ B повышена уже у новорожденных, максимальна в первые годы жизни, а к 10 годам почти не выявляется [15], терапия ингибиторами NF- κ B наиболее перспективна в самом раннем возрасте сразу после постановки диагноза.

Глюкокортикоиды

В настоящее время глюкокортикоиды (преднизон, дефлазакорт) являются единственной рекомендованной фармакотерапией для пациентов с МДД [2]. Терапевтический эффект глюкокортикоидов связывают с их противовоспалительным действием за счет инактивации NF- κ B в цитоплазме клеток путем взаимодействия с ядерными рецепторами, с последующим увеличением экспрессии I κ B α [23, 24]. Показано, что внутривенное введение гидрокортизона здоровому человеку увеличивает уровень I κ B α и уменьшает транслокацию NF- κ B в ядра периферических моноцитов и связывание с ДНК [25]. К сожалению, длительный прием рекомендованных глюкокортикоидов, наряду с противовоспалительным действием, вызывает развитие серьезных побочных эффектов со стороны различных органов и систем (замедление роста, задержка полового развития, ожирение, изменения в поведении, гипертензия, гипергликемия, остеопороз, переломы, подавление функций надпочечников, катаракта и др.) [26]. Кроме того, сами глюкокортикоиды индуцируют атрофию мышц путем активации экспрессии гена Murf1, задействованного в протеасомной деградации белков скелетных мышц, а также путем ингибирования экспрессии гена MyoD, необходимого для регенерации и формирования скелетных мышц. Это приводит к развитию хронической миопатии, трудно отличимой от исходной мышечной дистрофии [17].

При назначении глюкокортикоидной терапии приходится также учитывать возможность вариабельности клинического ответа и разной переносимости препаратов больными [27], в основе чего лежит генетический полиморфизм, влияющий на эффективность лечения и степень развития побочных эффектов. Выявлено, что в регуляции чувствительности к глюкокортикоидам у некоторых пациентов с МДД задействован полиморфизм внутриклеточного глюкокортикоидного рецептора (GRL) с вовлечением аминокислоты в позиции 363 (N363) [28, 29].

Побочные эффекты рекомендованных к применению глюкокортикоидов приводят к отказу от их назначения или прекращению их использования у примерно половины пациентов с МДД в США и Европе [30, 31]. Разработка новых глюкокортикоидов ориентирована на снижение их побочных эффектов. Heier [32] с соавторами предложили новый пероральный глюкокортикоидный препарат, VBP15 (Ваморолон), Δ 9,11 модификацию преднизона, что сохраняет возможность его связывания с глюкокортикоидными рецепторами, но препятствует их димеризации, обеспечивая таким образом выраженные противовоспалительные свойства (ингибирование NF- κ B) и большую безопасность в сравнении с преднизоном и дефлазакортом. Авторы показали, что VBP15, в отличие от преднизона и дефлазакорта, имеет свойства антагониста минералокортикоидных рецепторов, как эплеренон (используется в кардиотерапии МДД) [33, 34] (рис. 3).

	тип действия	Преднизолон	Дефлазакорт	Ваморолон	Эплеренон
GR-зависимые	NF-κB	Противовоспалительный	Противовоспалительный	Противовоспалительный	Неактивный/слабый
	GRE	Активация	Активация	Неактивный/слабый	Неактивный/слабый
MR-прямые	MRE	Активация	Неактивный/слабый	Антагонист	Антагонист

Рис. 3. Сводные данные о профилях активности исследуемых препаратов в отношении их воздействия на NF-κB (ядерный фактор-κB), GRE (эффекты, опосредуемые через глюкокортикоидные рецепторы) и MRE (эффекты, опосредуемые через минералокортикоидные рецепторы) [33, 34].
Лекарственный эффект в сравнении с преднизолоном: — положительный; — отрицательный.

В исследованиях *in vitro* на мышинной модели МДД VBP15 защищал и стимулировал репарацию клеток скелетных мышц, а также ослаблял патологический фенотип заболевания [32]. В дополнение к ингибированию NF-κB он стабилизировал клеточные мембраны в противоположность дестабилизирующему действию преднизолона [32, 35].

VBP15 в настоящее время находится в третьей стадии клинических исследований, он продемонстрировал безопасность и хорошую переносимость даже в высоких дозах. Выявлено, что побочные эффекты (резистентность к инсулину, костная резорбция, супрессия надпочечников) развиваются реже и менее выражены, чем у других глюкокортикоидов. Противовоспалительный эффект и стабилизация плазматических мембран клинически проявлялись дозозависимым снижением активности сывороточной креатинкиназы.

Если VBP15 как новое химическое соединение с расширенным профилем терапевтических и сниженным профилем побочных эффектов подтвердит результаты предыдущих клинических и доклинических исследований, лечение больных МДД можно будет начинать на более ранних, чем в настоящее время, стадиях болезни. Возможно, даже с рождения. Это лечение будет иметь не паллиативный, а патогенетический характер с возможностью изменения траектории заболевания и качества жизни больных. Подтвержденная эффективность и безопасность

VBP15 может послужить серьезным основанием для изменения диагностики и прогноза заболевания, а также внедрения неонатального скрининга мальчиков на наличие МДД.

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и их химические модификации

В качестве еще одного лекарственного препарата, изменяющего течение МДД, предлагается другой ингибитор NF-κB – бифункциональная молекула, в которой ковалентно связаны салициловая кислота и докозагексаеновая кислота (конъюгат). Препарат замедляет прогрессирование МДД, предлагается разработчиками в качестве монотерапии (для перорального применения) или в комбинации с генотерапией и клеточной терапией. Конъюгат ингибирует активированный NF-κB при внутриклеточном расщеплении молекулы до биоактивных компонентов [14, 15, 36, 37].

В доклинических исследованиях ранее было показано, что салициловая кислота предотвращает опосредованную NF-κB атрофию мышц и уменьшает катаболизм белка в мышцах [38, 39, 40]. Однако ее токсичность в дозах, необходимых для ингибирования NF-κB, исключала возможность клинического использования для этой цели как монопрепарата. [41].

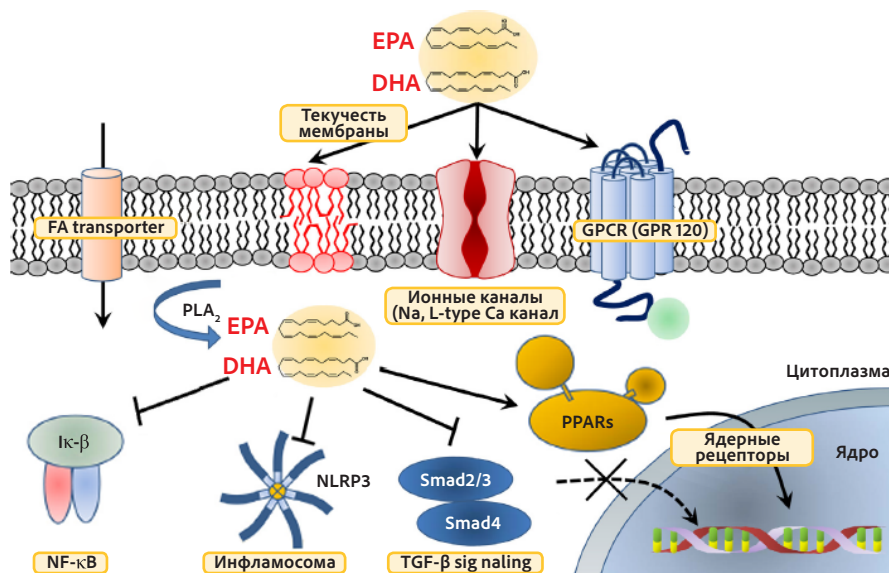


Рис. 4. Предполагаемый молекулярный механизм защиты сердечной мышечной ткани омега-3-ПНЖК [42], которые модулируют свойства клеточной мембраны при их включении в фосфолипидный бислой и контролируют мембранные ионные каналы. Кроме того, омега-3-ПНЖК оказывают противовоспалительный и противифиброзный эффекты, меняя трансдукцию сигнальных путей NF-κB, NLRP3 инфламмосомы, PPARα/g, GPR120 и TGF-β.

EPA – эйкозапентаеновая кислота;
DHA – докозагексаеновая кислота;
NF-κB – ядерный фактор-κB;
NLRP3 – семейство NOD-подобных рецепторов с пуриновым доменом 3;
PPARα/g – рецептор, активируемый увеличением пероксисом a/g;
GPR120 – G-рецептор, связанный с белком 120;
TGF-β – трансформирующий фактор роста-β.

Кардиопротекторные свойства второго компонента конъюгата – омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), таких как эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота, известны давно. Результаты крупномасштабных рандомизированных клинических исследований показали, что диетическое потребление омега-3 ПНЖК улучшает прогноз пациентов с сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда. Механизмы, лежащие в основе кардиопротекторного действия омега-3-ПНЖК до конца неизвестны, но клинический эффект доказан (рис. 4) [42].

Установлено, что омега-3-ПНЖК включаются в фосфолипидный бислой клеточных мембран, влияют на их текучесть, формирование липидных микродоменов и трансмембранную передачу сигналов. Они также модулируют функции мембранных ионных каналов, таких как каналы Na^+ и Ca^{2+} L-типа, предотвращая фатальные аритмии. Омега-3-ПНЖК препятствуют превращению арахидоновой кислоты в провоспалительные эйкозаноиды. Кроме того, ряд ферментативно окисленных метаболитов, полученных из омега-3-ПНЖК, идентифицированы как противовоспалительные ингибиторы NF- κ B и TGF- β , способные потенцировать благоприятные эффекты самих омега-3-ПНЖК в отношении сердечно-сосудистых заболеваний [42].

По данным разработчиков, бифункциональная молекула демонстрирует большую эффективность, чем его отдельные компоненты, предположительно из-за одновременной внутриклеточной доставки салицилата и докозагексаеновой кислоты [36] (рис. 5). [36].

На МДД-модели золотистых ретриверов показано, что бифункциональная молекула существенно снижала р65-зависимые воспалительные реакции NF- κ B и активность провоспалительных генов,

модулируемых р65 [43]. Длительное применение конъюгата меняло течение заболевания: происходило снижение усталости скелетных мышц после повторных сокращений и увеличение массы скелетной мускулатуры [43]. В другом доклиническом исследовании отмечено уменьшение воспаления и фиброза, что сопровождалось усилением выносливости животных к физическим нагрузкам, улучшением функционирования диафрагмы, снижением фиброза сердечной мышцы [42, 44].

По результатам второй фазы клинических исследований у мальчиков с МДД в возрасте 4–7 лет без стероидной терапии, течение болезни, биохимические показатели крови и функциональные тесты у принимавших конъюгат отличались от контроля и от возрастных стандартов заболевания. Отмечено статистически значимое уменьшение уровня мышечных ферментов-маркеров МДД (АЛТ, АСТ, ЛДГ, КФК, С-реактивного белка); существенное улучшение состояния мышц нижних конечностей – по данным МРТ [15, 36]. В ходе клинических исследований снижалась тахикардия как проявление сердечной недостаточности до нормальных возрастных значений. Серьезных побочных эффектов не отмечено [15, 42].

Конъюгат также позиционируется разработчиками в качестве патогенетической противовоспалительной терапии больных МДД вне зависимости от подлежащей генетической мутации. При подтверждении эффективности в клинических исследованиях третьей фазы он может использоваться сразу после постановки диагноза, потенцируя эффективность генотерапии, где успешность применения ряда генных препаратов зависит от выраженности воспаления в мышцах [44]. В настоящее время идет третья фаза клинических исследований.

Биологически активные соединения лекарственных растений

Бициклический дитерпеноидный лактон, является основным компонентом растения *Andrographis paniculata*, произрастающего в Юго-Восточной Азии, и используется в официальной китайской и индийской аюрведической медицине на протяжении многих лет. Традиционно он применяется для лечения ряда инфекционных заболеваний с минимальными побочными эффектами или без них. Отмечается его высокая эффективность в регулировании иммунного ответа, противовоспалительные свойства. Он эффективно подавляет развитие фиброза при хронических заболеваниях печени и почек [16, 45]. Механизм его действия реализуется путем ковалентного связывания с остатком цистеина субъединицы р50 NF- κ B, в результате чего блокируется связывание NF- κ B с белками клеточного ядра [16].

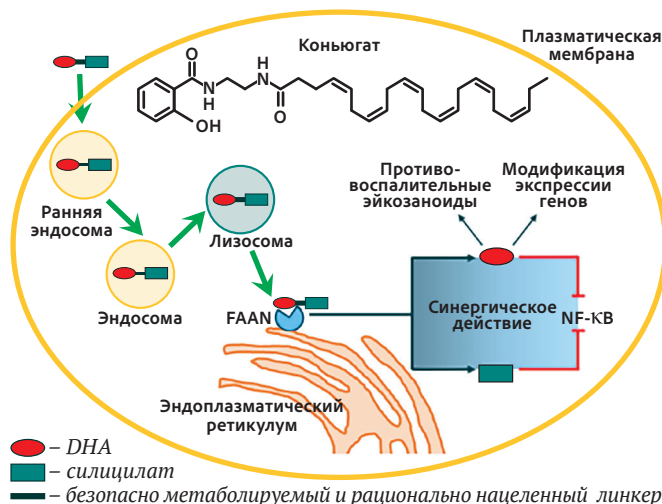


Рис. 5. Синергидность действия компонентов бифункциональной молекулы [36].

DHA – докозагексаеновая кислота;

NF- κ B – ядерный фактор- κ B;

FAAH – гидролаза амидов жирных кислот – ГАЖК.

Лечение мышей *mdx*-модели МДД данным растительным препаратом уменьшало количество внутриядерного NF-κB, снижало его активность в скелетных мышцах, уменьшало аккумуляцию фиброзных белков, увеличивало силу и выносливость животных, существенно повышало эффективность клеточной терапии [45]. Сравнение эффективности трехмесячной терапии преднизолоном с терапией данным растительным препаратом у *mdx*-мышей показало одинаковое улучшение гистологических показателей в виде уменьшения содержания коллагена в мышечных волокнах [45]. Результаты доклинических исследований этого растительного препарата показали его терапевтический эффект при МДД. Если дальнейшие клинические исследования подтвердят его эффективность, данный препарат сможет расширить линейку применяемых противовоспалительных и противофиброзных препаратов для терапии МДД.

Выводы

Изучение молекулярно-генетических механизмов развития МДД улучшило не только понимание процессов, лежащих в развитии данного заболевания, но и дало толчок к поиску терапевтических мишеней и разработке различных стратегий его лечения. Патогенетическая противовоспалительная терапия мышечной дистрофии Дюшенна ингибиторами NF-κB обещает быть эффективной в качестве моно- и комбинированной терапии при многочисленных патофизиологических последствиях нарушения синтеза дистрофина в мышечных клетках. Ожидается, что данная группа препаратов сможет использоваться всеми пациентами с МДД независимо от типа генетической мутации с минимумом или отсутствием побочных эффектов. Химически модифицированные глюкокортикоиды и омега-3 ПНЖК демонстрируют в клинических испытаниях многообещающие результаты. Перспектива появления линейки эффективных и безопасных противовоспалительных лекарств в горизонте 3–5 лет – реальное основание для пересмотра диагностики заболевания и введения неонатального скрининга, возможности раннего начала терапии. Это позволяет надеяться на то, что в ближайшем будущем улучшится качество и прогноз жизни больных с МДД.

Список литературы

- Ryder S., Leadley R. M., Armstrong N., Westwood M., de Kock S., Butt T., Jain M., Kleijnen J. The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017; 12:79–100.
- Birnkrant D. J., Bushby K., Bann C. M., Apkon S. D., Blackwell A., Brumbaugh D., Case L. E., Clemens P. R., Hadjiyannakis S., Pandya S., Street N., Tomezsko J., Wagner K. R., Ward L. M., Weber D. R. DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. 2018. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (3):251–267. doi: 10.1016/S1474–4422 (18)30024–3. Epub 2018 Feb. Получено из <http://dx.doi.org/10.1016/>.
- Blake D. J., Weir A., Newey S. E., Davies K. E. Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol. Rev.* 2002; 82:291–329.
- Allen D. G., Whitehead N. P., Froehner S. C. Absence of dystrophin disrupts skeletal muscle signaling: roles of Ca²⁺, reactive oxygen species, and nitric oxide in the development of muscular dystrophy. *Physiol. Rev.* 2016; 96:253–305.
- Messina S., Vita G. L., Aguenouz M., Sframeli M., Romeo S., Rodolico C., Vita G. Activation of NF-kappa B pathway in Duchenne muscular dystrophy: relation to age. *Acta Myol.* 2011; 30:16–23.
- Miyatake S., Shimizu-Motohashi Y., Takeda S., Aoki Y. Anti-inflammatory drugs for Duchenne muscular dystrophy: focus on skeletal muscle-releasing factors. *Drug Design, Development and Therapy.* 2016; 10:2745–2758.
- Simon G. and Davies K. E. Pharmacological advances for treatment in Duchenne muscular dystrophy. *Current Opinion in Pharmacology.* 2017; 34:36–48. www.sciencedirect.com.
- Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.-C. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target Ther.* 2017; 2: 17023–17032. Получено из www.nature.com/sigtrans; doi:10.1038/sigtrans.
- Peterson J. M., Bakkar N., Guttridge D. C. NF-kappaB signaling in skeletal muscle health and disease. *Curr. Top. Dev. Biol.* 2011; 96:85–119.
- Messina S., Altavilla D., Aguenouz M., Seminara P., Minutoli L., Monici M. C., Bitto A., Mazzeo A., Marini H., Squadrito F., Vita G. Lipid peroxidation inhibition blunts nuclear factor-kappaB activation, reduces skeletal muscle degeneration, and enhances muscle function in *mdx* mice. *Am. J. Pathol.* 2006; 168:918–926.
- Nichols A. Edasalonexent, an NF-κB Inhibitor In Development as a Potential Disease-Modifying Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy. *New Directions in Biology and Disease of Skeletal Muscle Conference.* New Orleans, June.25.2018. Catabasis Pharmaceuticals. Получено из <https://www.catabasis.com/Discovery%20and%20Development%20of%20Edasalonexent.pdf>.
- Kumar A., Boriek A. M. Mechanical stress activates the nuclear factor-kappaB pathway in skeletal muscle fibers: a possible role in Duchenne muscular dystrophy. *FASEB J.* 2003; 17 (3):386–396.
- Messina S., Bitto A., Aguenouz M., Aguenouz M., Minutoli L., Monici M. C., Altavilla D., Squadrito F., Vita G. Nuclear factor kappa-B blockade reduces skeletal muscle degeneration and enhances muscle function in *Mdx* mice. *Exp. Neurol.* 2006; 198:234–241.
- Messina S., Bitto A., Aguenouz M., Mazzeo A. Flavocoxid counteracts muscle necrosis and improves functional properties in *mdx* mice: a comparison study with methylprednisolone. *Exp. Neurol.* 2009; 220:349–358.
- Donovan J., Zimmer M., Offman E., Grant T., Jirousek M. R. (). A Novel NF-κB Inhibitor, Edasalonexent (CAT-1004), in Development as a Disease-Modifying Treatment for Patients With Duchenne Muscular Dystrophy: Phase 1 Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics in Adult Subjects. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2017; 57 (5):627–639.
- Xia Y. F., Ye B. Q., Li Y. D., Wang J. G., He X. J., Lin X., Yao X., Ma D., Slungaard A., Hebbel R. P., Key N. S., Geng J. G. Andrographolide attenuates inflammation by inhibition of NF-kappa B activation through covalent modification of reduced cysteine 62 of p50. *J. Immunol.* 2004; 173:4207–4217.
- Hanaoka B. Y., Peterson C. A., Horbinski C., Crofford L. J. Implications of glucocorticoid therapy in idiopathic inflammatory myopathies. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8 (8):448–457.

18. Porter J.D., Merriam A.P., Leahy P., Gong B., Khanna S. Dissection of temporal gene expression signatures of affected and spared muscle groups in dystrophin-deficient (mdx) mice. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12 (15):1813–1821.
19. Hu X., Blemker S. Musculoskeletal simulation can help explain selective muscle degeneration in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve.* 2015; 52:174–182.
20. Burr A.R., Molkentin J.D. Genetic evidence in the mouse solidifies the calcium hypothesis of myofiber death in muscular dystrophy. *Cell Death Differ.* 2015; 22:1402–1412.
21. Finsterer J., Cripe L. Treatment of dystrophin cardiomyopathies. *Nat. Rev. Cardiol.* 2014; 11:168–179.
22. Acharyya S., Villalta S.A., Bakkar N., Bupha-Intr T., Janssen P.M., Carathers M., Li Z.W., Beg A.A., Ghosh S., Sahenk Z., Weinstein M., Gardner K.L., Rafael-Fortney J.A., Karin M., Tidball J.G., Baldwin A.S., Guttridge D.C. Interplay of IKK/NFkappaB signaling in macrophages and myofibers promotes muscle degeneration in Duchenne muscular dystrophy. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (4):889–901.
23. de Boer W.I., Alagappan V.K., Sharma H.S. Molecular mechanisms in chronic obstructive pulmonary disease: potential targets for therapy. *Cell Biochem. Biophys.* 2007; 47 (1):131–148.
24. Saklatvala J. Glucocorticoids: do we know how they work? *Arthritis Res.* 2002; 4 (3):146–150.
25. D'Acquisto F., May M.J., Ghosh S. Inhibition of Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B): An Emerging Theme in Anti-Inflammatory Therapies. *Mol. Intervent.* 2002; 2 (1):22–35.
26. Ma J., McMillan H.J., Karaguzel G., Goodin C., Wasson J., Matzinger M.A., DesClouds P., Cram D., Page M., Konji V.N., Lentle B., Ward L.M. The time and determinants of first fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos. Int.* 2017; 28:597–608.
27. Huizenga N.A., Koper J.W., de Lange P., Pols H.A., Stolk R.P., Burger H., Grobbee D.E., Brinkmann A.O., De Jong F.H., Lamberts S.W. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with and increase sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83:144–151.
28. Bonifati D.M., Witchel S.F., Ermani M., Hoffman E.P., Angelini C., Pegoraro E. The glucocorticoid receptor N363S polymorphism and steroid response in Duchenne dystrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006; 77:1177–1179.
29. De Bosscher K., Beck I.M., Haegeman G. Classic glucocorticoids versus non-steroidal glucocorticoid receptor modulators: Survival of the fittest regulator of the immune system? *Brain Behav. Immun.* 2010; 7:1035–1042.
30. Vry J., Gramsch K., Rodger S., Thompson R., Steffensen B.F., Rahbek J., Doerken S., A. Tassoni, Beytia M.L., Guergueltcheva V., Chamova T., Tournev I., KosteraPruszczyk A., Kaminska A., Lusakowska A., Mrazova L., Pavlovskaya L., Strenkova J., Vondráček P., Garami M., Karcagi V., Herczegfalvi A., Bushby K., Lochmüller H., Kirschner J. European cross-sectional survey of current care practices for duchenne muscular dystrophy reveals regional and age-dependent differences. *J. Neuromuscul. Dis.* 2016; 3 (4):517–527.
31. Griggs R.C., Miller J.P., Greenberg C.R., Fehlings D.L., Pestronk A., Mendell J.R., R. T. Moxley 3rd, King W., Kissel J.T., Kwik V., Vanasse M., Florence J.M., Pandya S., J.S. Dubow, Meyer J.M. Efficacy and safety of deflazacort vs. Prednisone and placebo for duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2016; 87 (20):2123–2131.
32. Heier C.R., Damsker J.M., Yu Q., Dillingham B.C., Huynh T., van der Meulen J.H., Sali A., Miller, B.K., Phadke A., Scheffer L. VBP15, a novel anti-inflammatory and membrane-stabilizer, improves muscular dystrophy without side effects. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5:1569–1585.
33. Heier C.R., Yu Q., Fiorillo A.A., Tully C.B., Tucker A., Mazala D.A., Uaesoontrachoon K., Srinivassane S., Damsker J.M., Hoffman E.P., Nagaraju K., Spurney C.F. Vamorolone targets dual nuclear receptors to treat inflammation and dystrophic cardiomyopathy. <https://doi.org/10.26508/lsa.201800186> V. 2 (1) | e201800186.
34. Hoffman E. Vamorolone: clinical stage first dissociative steroidal anti-inflammatory. 2018. https://www.parentprojectmd.org/wp-content/uploads/2018/07/ACC18_02_200_Reveragen.pdf.
35. Sreetama S.C., Chandra G., Van der Meulen J.H., Ahmad M.M., Suzuki P., Bhuvanendran S., Nagaraju K., Hoffman E.P., Jaiswal J.K. Membrane stabilization by modified steroid offers a potential therapy for muscular dystrophy due to dysferlin deficit. *Mol. Ther.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.07.021> pii: S1525–0016 (18) 30368-X. [Epub ahead of print] PMID: 30166241.
36. Liu H., Ting A., Lee D., Zimmer M., Wachtel D., Dagher R., Mancini M., Donovan J., Liu F., Greene R., Keehn R., Cardinal K., Luo G., Erratico C.-A., Fonsi M., and Nichols A. In vitro and in vivo metabolite profiling and identification of edasalonexent (CAT-1004), a bioconjugate of salicylic acid (SA) and docosahexaenoic acid (DHA) using SMART linker technology. https://www.catabasis.com/NEDMDG%20%20IQ%20DMLG%20poster_Printing.pdf
37. Finkel R., Vandenborne K., Sweeney H.L., Finanger E., Tennekoon G., Shieh P., Willcocks R., Forbes S.C., William T. Triplett, Yum S., Mancini M., Fretzen A., Bista P., Nichols A., Donovan J. MoveDMD®. Positive Effects of Edasalonexent, an NF- κ B Inhibitor, in 4 to 7-Year Old Patients with Duchenne Muscular Dystrophy in Phase 2 Study with an Open-Label Extension. Presented at Action Duchenne International Conference. 2017; November 10–12, | Birmingham UK. https://www.catabasis.com/2018WMS_OLEposter_FINAL2.pdf.
38. Yin M.J., Yamamoto Y., Gaynor R.B. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I (κ)B kinase-beta. *Nature.* 1998; 396 (6706):77–80.
39. Kopp E., Ghosh S. Inhibition of NF- κ B by sodium salicylate and aspirin. *Science.* 1994; 265 (5174):956–959.
40. Cai D., Frantz J.D., Tawa N.E. Jr., Melendez P.A., Oh B.C., Lidov H.G., Hasselgren P.O., Frontera W.R., Lee J., Glass D.J., Shoelson S.E. IKKbeta/NFkappaB activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell.* 2004; 119 (2):285–298.
41. Rainsford K. Side effects and toxicology of the salicylates. In: Rainsford K, Ed. *Aspirin and related drugs*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2004; 367–554.
42. Endo J., Arita M. Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Journal Cardiology.* 2016; 67:22–27.
43. Hammers D.W., Sleeper M.M., Forbes S.C., Coker C.C., Jirousek M.R., Zimmer M., Walter G.A., Sweeney H.L. Disease modifying effects of orally bioavailable NF- κ B inhibitors in dystrophindeficient muscle. *JCI Insight.* 2016; 1:21. doi:10.1172/jci.insight.90341.
44. Fiorillo A.A., Tully C.B., Damsker J.M., Nagaraju K., Hoffman E.P., Heier C.R. Muscle miRNAome shows suppression of chronic inflammatory miRNAs with both prednisone and vamorolone. *Physiol. Genomics.* 2018; 50 (9):735–745. doi: 10.1152/physiolgenomics.00134.2017.
45. Cabrera D., Gutiérrez J., Cabello-Verrugio C., Gabriela Morales M., Mezzano S., Fadic R., Casar J.C., Hancke J.L., Brandan E. Andrographolide attenuates skeletal muscle dystrophy in mdx mice and increases efficiency of cell therapy by reducing fibrosis. *Skeletal Muscle* 2014; 4 (6): 15. <http://www.skeletalmusclejournal.com/content/4/1/6>.