

**БИОХИМИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ДИСФЕРЛИН-АССОЦИИРОВАННЫХ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЙ**

© А.С. Захаров, Н.В. Короткова, Н.Д. Мжаванадзе, А.А. Никифоров

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,  
Рязань, Российская Федерация

Дисферлин (Fer1L1) является трансмембранным кальций-связывающим белком семейства ферлин-1-подобных белков, в состав которого наряду с самим дисферлином входят миоферлин Fer1L3, отоферлин Fer1L2, а также другие ферлины Fer1L4, Fer1L5 и Fer1L6. Дисферлин синтезируется во всех клетках организма, но наиболее активно – в симпластах поперечнополосатой мышечной ткани. Весь спектр выполняемых им функций до конца не выяснен, но достоверно известны следующие: участие в репарации сарколеммы и внутриклеточных везикулярных систем после повреждений, генерация и обеспечение правильного функционирования системы Т-трубочек сарколеммы, регуляция эндо- и экзоцитоза и воспаления, участие в фагоцитозе. Мутации в гене дисферлина приводят к развитию нервно-мышечных заболеваний аутосомно-рецессивного типа наследования, называемых дисферлинопатиями: миопатия Миоши, конечностно-поясная мышечная дистрофия типа 2В и мышечная дистрофия с первичным поражением мышц переднего фасциального ложа голени. При заболеваниях указанной группы происходит нарушение экспрессии мРНК и/или функции белка дисферлина в скелетной мышечной ткани, что обусловлено мутациями в гене *DYSF* (*dystrophy-associated fer-1-like*). Дисферлинопатии – заболевание редкое, характеризующееся неуклонным прогрессирующим и инвалидизацией пациентов, в связи с чем актуальным в настоящее время является изучение биохимических аспектов заболевания с целью разработки терапии. В представленной статье рассматриваются вопросы строения дисферлина, его функций в норме, а также биохимические основы патогенеза дисферлинопатий.

**Ключевые слова:** дисферлин; семейство ферлинов; репарация сарколеммы; функционирование Т-трубочек.

**BIOCHEMICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF DYSFERLIN-  
ASSOCIATED MUSCULAR DYSTROPHY**

A.S. Zakharov, N.V. Korotkova, N.D. Mzhavanadze, A.A. Nikiforov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Dysferlin is a transmembrane calcium-binding protein of the ferlin-1-like protein family, which includes myoferlin Fer1L3, otoferlin Fer1L2 and other ferlins Fer1L4, Fer1L5, and Fer1L6 along with dysferlin itself. Dysferlin is synthesized in all cells of the body, but most actively – in the symplasts of striated muscle tissue. The full range of functions performed by this protein is not fully clarified, but the following have been clearly shown: participation in the post-injury repair of sarcolemma and intracellular vesicular systems, generation and maintenance of the correct functioning of the sarcolemmal T-tubule system, regulation of endo- and exocytosis and

inflammation, participation in phagocytosis. Mutations in the dysferlin gene lead to the development of a number of neuromuscular diseases of the autosomal recessive type of inheritance called dysferlinopathies: Miyoshi myopathy, limb-girdle muscular dystrophy type 2B, and distal anterior compartment myopathy. These diseases are characterized by the impaired expression of mRNA and/or the function of the protein dysferlin in skeletal muscles, which is caused by mutations in the *DYSF* (*dystrophy-associated fer-1-like*) gene. Although rare, dysferlinopathy is characterized by continuous progression causing severe disability, which explains the importance of research and development of appropriate treatments, including gene therapy. The article presents information on the structure of dysferlin, the mechanisms of its normal functions, as well as the biochemical basis of the pathogenesis of dysferlinopathies.

**Keywords:** *dysferlin; ferlin family; sarcolemma repair; T-tubule function.*

### Строение дисферлина

На сегодняшний день известны 15 изоформ дисферлина, которые имеют массу от 222 до 241 кДа и от 1954 до 2119 аминокислотных остатков в своём составе. Структура дисферлина, по данным последних исследований и международных баз данных белков включает 7 кальций-связывающих C2-доменов (называемых с C2A по C2G), 2Fer-домена (FerA и FerB), 2 DysFC, 2 DysFN-домена и 1 трансмембранный C-концевой домен [1,2].

C2-домены являются кальций-связывающими и обеспечивают взаимодействие дисферлина с фосфолипидами клеточных мембран. По литературным данным, наиболее активным является C2A-домен [3,4].

Первичная структура C2A-домена включает 101 аминокислоту, часть из которых образует 8 противоположно направленных бета-складчатых участков вторичной структуры, которые вместе с оставшимися аминокислотами 3 петли, формируют вершины C2A-домена. C2A имеет 2 кальций-связывающих участка с разным сродством к ионам кальция [3,5]. В участке связывания с высоким сродством расположены аминокислотные остатки Асп-18, Иле-19/Арг-19 (зависит от конкретной изоформы белка) и Асп-21 из первой петли, а также Асн-40 из второй петли. В состав участка связывания кальция с низким сродством входят аминокислоты Асп-71, Гис-72 и Глу-73 из 3 петли [2,5]. Функционирование кальций-связывающих участков можно объяснить следующим образом: для правильной ориентации и связывания

иона кальция необходимо его связывание с б-ю донорами электронов. Частью этих доноров являются карбонильные и гидроксильные атомы кислорода перечисленных аминокислот, остальными же донорами являются атом кислорода фосфатных групп фосфолипидов мембран [3].

Также в связывании C2A-домена с клеточными мембранами участвуют аминокислотные остатки Met-75 3-й петли (в качестве «заякоривающего» аминокислотного остатка) и аминокислотные остатки Иле-19 (как формирующие гидрофобные взаимодействия с радикалами жирных кислот для изоформ дисферлина 1-7 и 15) или Арг-19 и Арг-20 (как связывающиеся боковыми радикалами с отрицательно заряженными фосфатными группами фосфолипидов для изоформ дисферлина 8-14) [2]. Подтверждением этому служат результаты исследований, согласно которым мутантные по аминокислоте Met-75 дисферлины перестают связывать липиды как в присутствии кальция, так и независимо от него, а нормальные дисферлины лучше связываются с липидами в случае присутствия положительно заряженного фосфатидилхолина [5-7]. Остальные кальций-связывающие домены дисферлина имеют сходное строение, но меньшую активность.

Внутренний FerA-домен дисферлина представлен 4-мя альфа-спиральными участками, объединёнными в 2 группы по 2 спирали, между которыми находится связующая последовательность аминокислот. В отличие от FerA доменов других белков семейства ферлинов, данный домен

в дисферлине может кальций-опосредованно связывать отрицательно заряженные фосфолипиды и кальций-независимо связывать нейтральные фосфолипиды (фосфатидилхолин) [8,9]. Кроме того, наличие большого количества альфа-спиралей с подвижной линкерной последовательностью делает данный домен схожим структурно с белками SNARE (soluble NSF attachment receptor; белки, осуществляющие слияние с клеточной мембраной или органеллой-мишенью). В совокупности со способностью связывать фосфолипиды мембран этот факт позволяет предполагать участие данного домена в слиянии мембран либо непосредственно, либо в комплексе с соседними SNARE-протеинами.

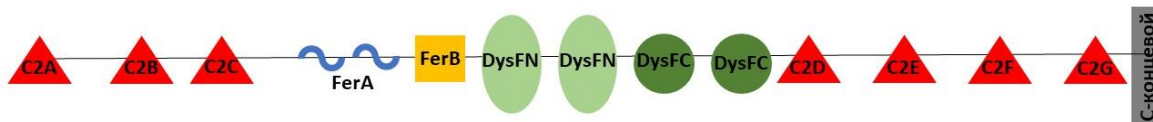


Рис. 1. Доменная структура дисферлина на основе данных баз SMART и UniProt

### Участие дисферлина в репарации клеточных мембран после повреждения

Как уже говорилось ранее, дисферлин участвует в процессе регенерации мембран, в случае мышечной ткани – сарколеммы. В настоящее время, наиболее популярной теорией репарации сарколеммы является теория «мембранных заплаток», заключающаяся в агрегации друг с другом мембранных пузырьков (секреторных везикул, лизосом, энларгеосом, эндосом), их доставке к месту повреждения и слиянием с сарколеммой (рис. 2). Об участии дисферлина и многих других белков в репарации сарколеммы написано много научных работ, но все они в той или иной степени противоречат друг другу. В представленном обзоре авторы излагают своё видение данной проблемы на основе имеющихся данных следующим образом:

1) Повреждение мембраны сопровождается резким поступлением кальция внутрь клетки, что приводит к увеличению содержания его уровня в цитоплазме и активации кальций-зависимых белков.

С-концевой трансмембранный домен, согласно базам данных UniProt и SMART (рис. 1), имеет высоко консервативную последовательность неполярных аминокислот -Иле-Иле-Лей-Фен-Иле-Иле-Лей-Фен-Иле-Лей-Лей-Лей-Фен-Лей-Ала-Иле-Фен-Иле-, которая может обеспечивать гидрофобные взаимодействия с неполярными радикалами жирных кислот фосфолипидного бислоя, «заякоривая» С-конец белка в мембране [1,2]. Функции центральных доменов FerB, DysFN, DysFC в настоящее время не изучены, но предполагается, что они поддерживают правильную конформацию белковой молекулы, необходимую для поддержания его способности связывать кальций С2-доменами.

2) Повышение концентрации кальция в цитоплазме ведёт к активации аннексина А1, формирующего комплекс с одним из своих лигандов – белком S100A11. Отличительной особенностью комплекса является создание в результате его встраивания в мембраны органелл так называемых «сайтов контакта мембран», которые необходимы:

а) для формирования мультивезикулярных телец – структур поздних эндосом, которые могут выполнять как роль мест расщепления поглощённого материала, так и роль экзосом. В свою очередь, экзосомы в процессе экзоцитоза встраивают свою мембрану с цитоплазматической мембраной, тем самым транспортируя мембраны к месту повреждения цито-/сарколеммы;

б) для агрегации мембранных везикул друг с другом, создавая большую «заплатку» из везикул-«лоскутов» для последующего встраивания в повреждённый участок цитолеммы;

в) аннексин А1 может инициировать транспорт везикул к сарколемме по системе Т-трубочек. Процесс может осуществ-

ляться следующим образом: входящий в результате повреждения сарколеммы кальций активирует кальций-зависимые изоформы аденилатциклазы (например, изоформы I, III, VIII) и активирует протеинкиназу А; протеинкиназа создаёт белковый комплекс с белком АКАР-15- и аннексином А1, который прикрепляет мембрану везикулы к белкам семейства кинезина-2 (KIF3A, KIF3B, KIF3C, KIF17), доставляющего везикулы по микротрубочкам от центра клетки к сарколемме.

3) Для слияния мембранных везикул с сарколеммой необходимо разрушение подмембранной сети актиновых микрофиламентов, являющихся механическим барьером для данного процесса. В условиях повреждённой сарколеммы и резко возросших концентраций внутриклеточного кальция роль дезорганизатора актиновой сети выполняет фермент кальпаин-3. При нормальной концентрации внутриклеточного кальция кальпаин находится в неактивном состоянии в комплексе с титином в N2MA-сайтах саркомера, при резком возрастании уровня кальция кальпаин аутоактивируется и активирует саркоплазматический пул кальпаина-3. Активированный кальпаин-3 способен расщеплять высокомолекулярный белок цитоскелета талин, необходимый для полимеризации и пространственной организации актиновых микрофиламентов в местах их контакта друг с другом. С расщеплением талина распадается и подмембранная актиновая сеть.

4) После распада актиновых микрофиламентов аннексин А2, локализующийся в сарколемме и в мембранных везикулах, кальций-независимым образом в мономерном или гомодимерном состоянии «прикрепляет» мембраны везикул к сарколемме подобно мосту, облегчая дальнейший процесс слияния мембран.

5) Финальный этап репарации сарколеммы, слияние везикулярных мембран с сарколеммой, происходит благодаря дисферлину. В активированном и связанном с кальцием состоянии дисферлин может

обеспечивать слияние мембран двумя разными способами:

а) С2-домены дисферлина кальций-зависимо связывают НЗ-домены белков семейства t-SNARE синтаксина-4 и SNAP-23 внутри сарколеммы и стимулирует образование гетеродимеров синтаксин-4/SNAP-23, формирующих комплекс, необходимый для слияния мембран. Данный комплекс впоследствии взаимодействует с белками семейства v-SNARE синаптобревином и VAMP-2 внутри мембран везикул, что и вызывает слияние мембран друг с другом;

б) С2-домены дисферлина в совокупности с его FerA-доменами могут непосредственно кальций-зависимым образом связывать фосфолипиды мембран везикул, сближая их с сарколеммой и запуская слияние.

б) Доставку дисферлина к сарколемме обеспечивают преимущественно кавеолиновые везикулы. Дисферлин опосредованно через убиквитинлигазу MG53, так же известную как Trim-72, связывается с белком кавеолином-3 и в сарколемме в наибольшем количестве обнаруживается именно в участках, содержащих кавеолин-3.

7) Репарация сарколеммы может происходить за счёт различных мембранных везикул (мультивезикулярных телец, лизосом, энларгеосом и т.п.), как из новообразующегося, так и из уже накопленного пула, т.к. дисферлин способен напрямую кальций-независимо связывать альфа-тубулин, неподвижно прикрепляя ранее образованные везикулы к микротрубочкам цитоскелета.

Таким образом, дисферлин выполняет в процессе репарации сарколеммы несколько важных функций:

а) формирует комплекс белков семейства SNARE, опосредуя слияние везикулярной мембраны с сарколеммой;

б) непосредственно связывает мембрану везикулы с сарколеммой при помощи С2А-домена;

в) является «кальциевым сенсором», необходимым для активации и выполнения функций, связанных с ним аннексинов,

косвенно принимая участие в формировании и транспортировке мембранных везикул к месту повреждения сарколеммы;

г) прикрепляет везикулы к микротрубочкам цитоскелета, обеспечивая формирование подмембранного пула везикул.

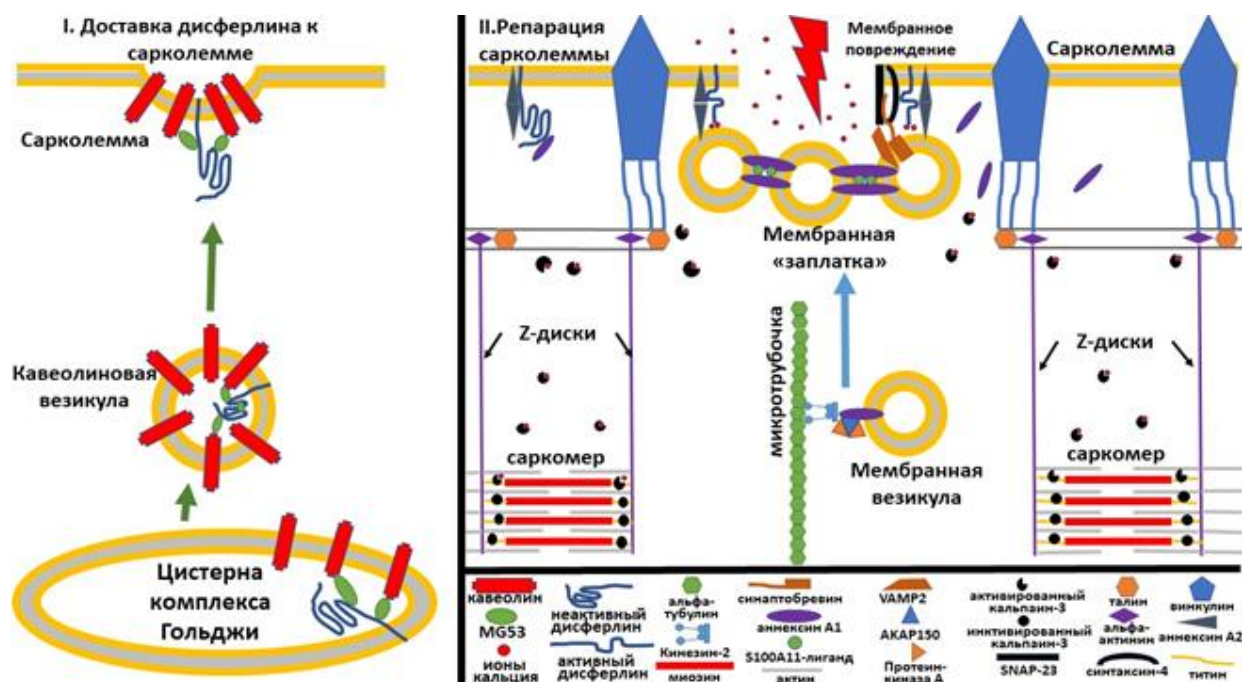


Рис. 2. Репарация сарколеммы «мембранными заплатками» и участие дисферлина в этом процессе

Точка зрения авторов об организации репаративных механизмов сарколеммы опирается на следующие факты:

1) В исследованиях на мышечных волокнах, лишённых дисферлина, наблюдается скопление большого количества мембранных везикул под сарколеммой, которые, тем не менее, не могут слиться с сарколеммой [10,11]. Вывод о том, что именно дисферлин обеспечивает слияние везикулярной мембраны с сарколеммой, так же подтверждается исследованием Codding S.J., и др. (2016), которое выявило способность дисферлина взаимодействовать с белками семейства SNARE [12].

2) Положение о том, что дисферлин играет важную роль в координации активности аннексинов, подтверждается исследованием Lennon N.J., и др. [13]. Из него мы видим, что при повышении концентрации кальция в саркоплазме и при повреждении сарколеммы дисферлин освобождает аннексин A1 из комплекса, обеспечивая его

выход в саркоплазму. Взаимодействие аннексина A2 с дисферлином сохраняется независимо от концентрации кальция или повреждения сарколеммы.

3) Участие аннексина A1 в формировании мультивезикулярных телец подтверждается рядом работ [14-17], а взаимодействие комплекса аннексин A1/АКАР-150/ПКА с кинезином-2 уже было описано для окситоцин-содержащих нейронов гипоталамуса [18]. Учитывая, что и кинезин-2, и кальций-зависимые аденилатциклазы синтезируются и в скелетных мышцах, данное взаимодействие может иметь место в поперечнополосатой мускулатуре.

4) Способность аннексина A2 кальций-независимым образом формировать гомодимерные структуры и прикреплять мембраны друг к другу описана в работе Lopez-Rodriguez J.C., и др. [19].

5) Способность кальпаина-3 расщеплять талин подтверждается исследованием Taveau M., и др. [20].

б) Участие дисферлина в прикреплении везикул к микротрубочкам может объясняться его способностью связывать альфа-тубулинкальций-независимым образом [21].

7) Ведущая роль кавеолиновых везикул в доставке дисферлина к сарколемме вытекает из исследований Hernandez-Deviez D.J., и др., которые подтверждают аномальную локализацию дисферлина в комплексе Гольджи при мутациях кавеолина-3; Saranni C., и др., подтверждающим колокализацию дисферлина с кавеолином-3 и Chuanxi G., и др., и Flix B., и др., подтверждающим опосредованное взаимодействие дисферлина с кавеолином-3 через белок MG53 [22-25].

8) Наконец, возможную роль мультивезикулярных телец, лизосом, кавеолосом и других везикул как доноров мембраны подтверждают исследования, говорящие о наличии белков LAMP, ESCRT, холестерина и пр. в месте слияния мембранных «заплаток» с цитолеммой [11,17,26].

#### **Дисферлин необходим для образования и функционирования системы Т-трубочек в мышечных волокнах**

Т-трубочки представляют собой инвагинации сарколеммы внутрь саркоплазмы, которые связывают поверхность сарколеммы с эндоплазматическим ретикулумом. По своей длине Т-трубочки могут быть разными, доходя даже до центра мышечного волокна, где располагается саркомер. Основная функция системы Т-трубочек – в ответ на возбуждающий постсинаптический потенциал с нервного волокна обеспечить входной кальциевый ток, который затем активирует рианодин-чувствительные кальциевые каналы на терминальных цистернах саркоплазматического ретикулума. Итогом данной цепочки событий является выход кальция из терминальных цистерн саркоплазматического ретикулума в саркоплазму и начало мышечного сокращения.

Дисферлин играет важную роль в формировании и регуляции активности Т-трубочек. Различные исследования показывают способность дисферлина образо-

вывать инвагинации цитолеммы, схожие по морфологии с Т-трубочками мышечных волокон, даже в клетках немышечного дифферона. Изучение дисферлино-дефицитных мышечных волокон выявляет наличие в них аномальных, дистрофически изменённых Т-трубочек. Данный факт подтверждает, что дисферлин не только может формировать Т-трубочки, но и совершенно необходим для поддержания их нормального строения и функционирования. Локализация дисферлина в уже зрелых мышечных волокнах и в ещё созревающих миотубулах существенно различается. В первом случае выявляется преимущественно сарколеммная локализация данного белка, в то время как во втором – в формирующихся Т-трубочках и в цитоплазме [27,28].

В саркоплазме, помимо аннексинов А1, А2 и кавеолина-3, дисферлин находится вместе с РНЗ-доменом фосфолипазы С (данный домен выполняет роль фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфатного сенсора). В Т-трубочках дисферлин колокализуется с такими белками, как Bin1, митоген-активируемая протеинкиназа В (Akt) и дигидропиридин-чувствительными кальциевыми каналами L-типа (L-type Ca-channels, dihydropyridine receptors, DHPR) [27-29]. Связь дисферлина с кальциевыми каналами L-типа важна для правильной регуляции водно-ионного баланса в мышечных волокнах и защите их от повреждений. Опыты на дисферлин-дефицитных волокнах показывают существенное DHPR-опосредованное увеличение концентрации ионов кальция в саркоплазме, что приводит к усугублению механического или осмотического повреждения клеток [29-31].

На основании представленных данных можно предположить модель функционирования дисферлина в Т-трубочках (рис. 3):

1) в результате внеклеточного стимула активируются рецепторы, сцепленные с Gq-белками, активация которых приводит к активации фосфолипазы С;

2) активация фосфолипазы С приводит к фосфорилированию фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфата в фосфатидилинозитол-1,4,5-трифосфат, высвобождению

диацилглицерола и увеличению тока кальция в саркоплазму;

3) активированный кальцием дисферлин, своими С2А-доменами связывает фосфолипиды мембран липосом в тех участках, где белок Bin1 (также необходимый для формирования Т-трубочек) уже сформировал кривизну сарколеммы внутрь, и одним из описанных в предыдущей главе способов обеспечивает слияние липосомальной мембраны с сарколеммой и возникновение её «изгиба» в сторону саркоплазмы;

4) параллельно с этим в участках, не занятых белком Bin1, происходит кавеолин-опосредованный эндоцитоз, который обеспечивает рекрутирование сарколеммного пула дисферлина и протеинкиназы В (Akt) к формирующимся Т-трубочкам, что увеличивает число сливающихся с Т-трубочками липосом и увеличивает рост Т-трубочек;

5) в образующихся Т-трубочках Akt

через свой РНЗ-домен взаимодействует с образовавшимся фосфатидилинозитол-1,4,5-трифосфатом и активируется, что приводит к повышению в миотубулах синтеза необходимых для построения Т-трубочек белков и липидов и доставке их к формирующимся Т-трубочкам;

6) в сформированных Т-трубочках дисферлин связывается с белками кальциевых каналов L-типа (DHPR), чтобы ограничить вход кальция в клетку в результате активации каналов и предотвратить осмотическое повреждение мышечных волокон;

7) в зрелых мышечных волокнах Т-трубочки закончили своё формирование, в связи с этим необходимость в эндоцитозе дисферлина исчезает, и сарколеммный пул дисферлина возрастает, существенно превосходя количество дисферлина, связанного с Т-трубочками.

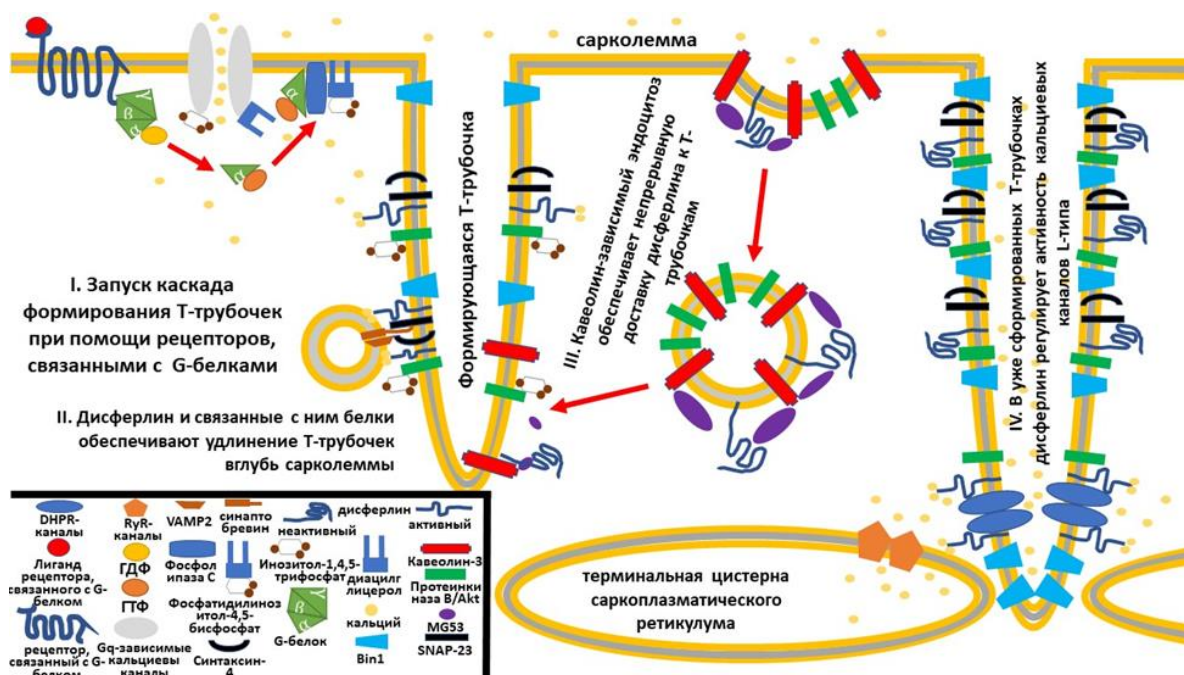


Рис 3. Участие дисферлина в формировании Т-трубочек сарколеммы мышечного волокна

### Другие функции дисферлина

Еще одной важной функцией дисферлина является предохранение мышечной ткани от агрессии со стороны иммунной системы. Так, в дисферлино-дефицитных мышечных волокнах значительно

снижена экспрессия белка CD55, который препятствует присоединению к сарколемме «комплекса атаки мембраны», состоящего из компонентов комплемента с C5b по C9 [11]. Специфичность белка CD55 по отношению к скелетным поперечнополо-

сатым мышечным волокнам может обуславливать тот факт, что дисферлинопатии (конечно-поясная мышечная дистрофия типа 2В, миопатия Миоши, проксимодистальная миопатия) почти никогда не поражают мышечную ткань сердца.

Дисферлин необходим также и для формирования межэндотелиальных контактов и правильного ангиогенеза. Данные исследований показывают, что в дисферлино-дефицитных эндотелиоцитах снижено содержание белков межклеточной адгезии PECAM-1/CD31 и VCAM-1, которые необходимы для адгезии эндотелиоцитов друг к другу и поддержанию физиологически нормального уровня проницаемости капилляров, а также взаимодействия с форменными элементами крови и правильного роста сосудов [32].

В нейтрофилах и макрофагах дисферлин вовлечён в регуляцию активности интегринов. Так, было показано, что дисферлино-дефицитные макрофаги демонстрируют увеличенную экспрессию гена ITGB3 (интегрин-3-β) [33]. Кроме того, в дисферлино-дефицитных фагоцитах снижена активность эндоцитоза мембранного интегрин-1-β. Отсутствие негативной регуляции интегрин-1-β в совокупности с увеличенным синтезом интегрин-3-β приводят к повышенной фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов, что может явиться одним из факторов повреждения мышечной ткани при дисферлинопатиях. Парадоксальным является сниженная способность дисферлино-дефицитных фагоцитов, обладающих усиленной активностью интегрин-1-β, к более низкому, по сравнению с нормальными фагоцитами, уровню адгезии к эндотелию. Возможно, данный факт можно объяснить снижением экспрессии PECAM-1 и VCAM-1 в таких же дисферлино-дефицитных эндотелиоцитах, как это было описано выше.

### **Дисферлинопатии**

Дисферлинопатии возникают из-за нарушения структуры дисферлина в результате мутаций в гене *DYSF*. Ген *DYSF* располагается в 13-м сегменте короткого плеча 2-й хромосомы (2p13). К настояще-

му моменту описано много мутаций данного гена, которые приводят к дисферлинопатиям, наиболее распространены среди них нонсенс-, миссенс-мутации и сдвиги рамки считывания. Подавляющее большинство мутаций изменяет структуру C2B, C2Cи внутренних DysF-доменов, а также соседних с ними линкерных последовательностей. Примечательно, что гомозиготные мутации приводят преимущественно к миопатии Миоши, в то время как гетерозиготные – к конечно-поясной мышечной дистрофии типа 2В, хотя среди гетерозиготных мутаций в домене C2B относительно высок и шанс развития миопатии Миоши [34].

Выделяют несколько клинических форм дисферлинопатий в зависимости от первичного поражения определённых мышц [36,37], наиболее частые из них: конечно-поясная мышечная дистрофия типа 2В (limb-girdle muscular myopathy type 2B, LGMD2B), миопатия Миоши и дистальная миопатия с первичным поражением переднего ложа голени (distal anterior compartment myopathy). LGMD2B характеризуется первичным поражением мышц поясов конечностей и проксимальных сегментов конечностей, миопатия Миоши – дистальных сегментов конечностей, дистальная миопатия с первичным поражением переднего ложа голени – первичным поражением передней группы мышц голени (m. tibialis anterior, m. extensor digitorum longus, m. extensor hallucis longus). Несмотря на различия в первичном поражении мышц, дисферлинопатии в остальном схожи: одинаковый патогенез, первые проявления заболевания возникают в конце 2-й – начале 3-й декады жизни, крайне редкое поражение миокарда, отсутствие дисферлина в сарколемме мышечных волокон при иммуногистохимическом анализе, гипертрофия поражённых мышц, резкое повышение уровня креатинкиназы в крови.

### **Биохимические основы патогенеза дисферлинопатий**

1) отсутствие дисферлина в мембранах Т-трубочек приводит к неадекватному



току кальция в мышечные волокна и усугублению осмотических и механических повреждений, а также затруднению регенерации Т-трубочек и образования новых Т-трубочек при дифференцировке миоцеллюлитов. Накопление повреждённых Т-трубочек в мышечных волокнах может обуславливать мышечную слабость при дисферлинопатиях, а также компенсаторную гипертрофию мышечных волокон;

2) отсутствие дисферлина в саркомере нарушает её репарацию, что приводит к обильной некротической гибели мышечных волокон даже при относительно небольших повреждениях мембран под действием физических, осмотических или окислительных факторов;

3) нехватка саркомерного белка CD55 при дисферлинопатиях приводит к разрушению мышечных волокон под действием C5b-C9 компонентов комплемента;

4) аномальный по строению дисферлин нарушает ангиогенез и повышает проницаемость сосудов, что может приводить к гипоксии мышц (а гипоксия мышц нарушает ионный и осмотический градиенты из-за нехватки АТФ и замедления работы ионных насосов) и их отёку;

5) при нехватке дисферлина в фагоцитах увеличивается их фагоцитарная активность, что приводит к усиленному разрушению и поглощению даже неизменённых мышечных волокон;

6) накопление продуктов некротической гибели мышечных волокон усиливает воспаление и приводит к дальнейшему распространению патологического процесса;

7) недостаток регенерации, а также закисление очага воспаления приводят к избыточной пролиферации фибробластов и постепенному замещению скелетной мышечной ткани волокнистой соединительной и жировой.

Лабораторная диагностика дисферлинопатий [34-36]:

1) биохимический анализ крови выявляет резкое возрастание (в 10-100 раз) активности мышечной креатинкиназы, такой резкий подъём является специфич-

ным для дисферлинопатий;

2) вестерн-блот и иммуногистохимический анализ выявляют отсутствие связывания антидисферлиновых антител с дисферлином. Это может быть обусловлено как отсутствием дисферлина в миосимпластах, так и наличием дефектного дисферлина с аномальной конформацией, не позволяющей антителам опсонизировать данный белок;

3) ПЦР позволяет выявить, какая именно мутация поразила тот или иной участок гена *DYSF*. На сегодняшний день знание мутация в гене *DYSF* позволяет лишь узнать, структура какого именно домена дисферлина изменена. В будущем дефектный ген дисферлина и дефектные домены станут мишенями для генной и заместительной терапии дисферлинопатий соответственно;

4) гистологическое исследование: дистрофически изменённых мышечных волокон, некроз мышечных волокон, разрастание соединительной ткани, инфильтрация лейкоцитами.

В настоящее время болезнь не имеет эффективного лечения, её прогрессия приводит к полной утрате функций поражённых мышц и инвалидизации пациента. Однако, разработки по генной терапии дисферлинопатий уже имеются и эксперименты на животных показывают первые результаты. Так, трансфекция плазмид с встроенным в них нормальным геном дисферлина в экспериментах на мышцах показывает постепенное накопление в клетках нормального дисферлина и улучшение их морфологии [37]. Также эффективной себя показывает векторная доставка внутри аденовирусов генов «нанодисферлина»; сложности такого метода лечения заключаются в невозможности поместить полный ген дисферлина внутрь капсида аденовируса, из-за чего необходимо точно выяснить методом ПЦР, мутацией какого домена дисферлина вызвана патология, а затем изолировать и поместить в вектор участок гена, кодирующий этот домен и все необходимые для его функционирования окружающие домены [38]. Кроме того, неполноценность структу-

ры нанодисферлинов в сравнении с нормальным дисферлином может привести к неполному выполнению ими своих функций и необходимости введения нескольких разных нанодисферлинов для компенсации недостающих доменов.

### Заключение

В представленной работе описана наиболее полная модель репарации мембран под действием дисферлина, а также участия данного белка в образовании Т-трубочек. Рассмотрены биохимические основы патогенеза дисферлинопатий. Мутации в гене *DYSF* приводят к исчезновению дисферлина в клеточных мембранах, увеличению степени повреждения мы-

шечных волокон и нарушению их регенерации, что в конечном итоге способствует прогрессированию миодистрофии и инвалидизации пациентов. В связи с этим очень важным и актуальным является дальнейшее изучение биохимических изменений, возникающих при указанной патологии, с целью обоснования оптимальных точек приложения терапии дисферлинопатий, а также разработки современных эффективных технологий лечения.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

### Литература

1. UniProtKB – O75923 (*DYSF\_HUMAN*). Доступно по: <https://www.uniprot.org/uniprot/O75923>. Ссылка активна на 14 сентября 2020.
2. SMART: Sequence analysis results for O75923-13. Доступно по: [https://smart.embl.de/smart/show\\_motifs.pl?GENOMIC=1&DO\\_PFAM=DO\\_PFAM&INCLUDE\\_SIGNALP=INCLUDE\\_SIGNALP&ID=9606.ENSPP00000386881](https://smart.embl.de/smart/show_motifs.pl?GENOMIC=1&DO_PFAM=DO_PFAM&INCLUDE_SIGNALP=INCLUDE_SIGNALP&ID=9606.ENSPP00000386881). Ссылка активна на 14 сентября 2020.
3. Harsini F.M., Bui A.A., Rice A.M., et al. Structural Basis for the Distinct Membrane Binding Activity of the Homologous C2A Domains of Myoferlin and Dysferlin // *Journal of Molecular Biology*. 2019. Vol. 431, №11. P. 2112-2126. doi:10.1016/j.jmb.2019.04.006
4. Wang Y., Tadavon R., Santamaria L., et al. Calcium binds and rigidifies the dysferlin C2A domain in a tightly coupled manner // *Biochemical Journal*. 2021. Vol. 478, №1. P. 197-215. doi:10.1042/BCJ20200773
5. Fuson K., Rice A., Mahling R., et al. Alternate splicing of dysferlin C2A confers Ca<sup>2+</sup>-dependent and Ca<sup>2+</sup>-independent binding for membrane repair // *Structure*. 2014. Vol. 22, №1. P. 104-115. doi:10.1016/j.str.2013.10.001
6. Marty N.J., Holman C.L., Abdullah N., et al. The C2 domains of otoferlin, dysferlin, and myoferlin alter the packing of lipid bilayers // *Biochemistry*. 2013. Vol. 52, №33. P. 5585-5592. doi:10.1021/bi400432f
7. Middel V., Zhou L., Takamiya M., et al. Dysferlin-mediated phosphatidylserine sorting engages macrophages in sarcolemma repair // *Nature Communications*. 2016. Vol. 7. P. 12875. doi:10.1038/ncomms12875
8. Harsini F.M., Chebroly S., Fuson K.L., et al. FerA is a Membrane-Associating Four-Helix Bundle Domain in the Ferlin Family of Membrane-Fusion Proteins // *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8, №1. P. 10949. doi:10.1038/s41598-018-29184-1
9. Peulen O., Rademaker G., Anania S., et al. Ferlin Overview: From Membrane to Cancer Biology // *Cells*. 2019. Vol. 8, №9. P. 954. doi:10.3390/cells8090954
10. Bansal D., Miyake K., Vogel S.S., et al. Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy // *Nature*. 2003. Vol. 423, №6936. P. 168-172. doi:10.1038/nature01573
11. Glover L., Brown R.H. Dysferlin in Membrane Trafficking and Patch Repair // *Traffic*. 2007. Vol. 8, №7. P. 785-794. doi:10.1111/j.1600-0854.2007.00573.x
12. Coddling S.J., Marty N., Abdullah N., et al. Dysferlin Binds SNAREs (Soluble N-Ethylmaleimide-sensitive Factor (NSF) Attachment Protein Receptors) and Stimulates Membrane Fusion in a Calcium-sensitive Manner // *Journal of Biological Chemistry*. 2016. Vol. 291, №28. P. 14575-14584. doi:10.1074/jbc.M116.727016
13. Lennon N.J., Kho A., Bacskai B.J., et al. Dysferlin Interacts with Annexins A1 and A2 and Mediates Sarcolemmal Wound-healing // *Journal of Biological Chemistry*. 2003. Vol. 278, №50. P. 50466-50473. doi:10.1074/jbc.M307247200
14. Gerke V., Moss S.E. Annexins and membrane dynamics // *Biochimica et Biophysica Acta*. 1997. Vol. 1357, №2. P. 129-154. doi:10.1016/s0167-4889(97)00038-4
15. Tebar F., Gelabert-Baldrich M., Hoque M., et al. Annexins and Endosomal Signaling // *Methods in Enzymology*. 2014. Vol. 535. P. 55-74. doi:10.1016/B978-0-12-397925-4.00004-3
16. Rogers M.A., Buffolo F., Schlotter F., et al. Annexin A1-dependent tethering promotes extracellular vesicle aggregation revealed with single-

- extracellular vesicle analysis // *Science Advances*. 2020. Vol. 6, №38. P. eabb1244. doi:10.1126/sciadv.abb1244
17. Rentero C., Blanco-Muñoz P., Meneses-Salas E., et al. Annexins-Coordination of Cholesterol Homeostasis in Endocytic Pathways // *International Journal of Molecular Science*. 2018. Vol. 19, №5. P. 1444. doi:10.3390/ijms19051444
  18. Makani V., Sultana R., Sie K.S., et al. Annexin A1 complex mediates oxytocin vesicle transport // *Journal of Neuroendocrinology*. 2013. Vol. 25, №12. P. 1241-1254. doi:10.1111/jne.12112
  19. López-Rodríguez J.C., Martínez-Carmona F.J., Rodríguez-Crespo I., et al. Molecular dissection of the membrane aggregation mechanisms induced by monomeric annexin A2 // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2018. Vol. 1865, №6. P. 863-873. doi:10.1016/j.bbamcr.2018.03.010
  20. Taveau M., Bourg N., Sillon G., et al. Calpain 3 is activated through autolysis within the active site and lyses sarcomeric and sarcolemmal components // *Molecular and Cellular Biology*. 2003. Vol. 23, №24. P. 9127-9135. doi:10.1128/mcb.23.24.9127-9135.2003
  21. Azakir B.A., Di Fulvio S., Therrien C., et al. Dysferlin interacts with tubulin and microtubules in mouse skeletal muscle // *PLoS One*. 2010. Vol. 5, №4. P. e10122. doi:10.1371/journal.pone.0010122
  22. Hernández-Deviez D.J., Martin S., Laval S.H., et al. Aberrant dysferlin trafficking in cells lacking caveolin or expressing dystrophy mutants of caveolin-3 // *Human Molecular Genetics*. 2005. Vol. 15, №1. P. 129-142. doi:10.1093/HMG/DDI434
  23. Capanni C., Sabatelli P., Mattioli E., et al. Dysferlin in a hyperCKaemic patient with caveolin 3 mutation and in C2C12 cells after p38 MAP kinase inhibition // *Experimental & Molecular Medicine*. 2003. Vol. 35, №6. P. 538-544. doi:10.1038/emmm.2003.70
  24. Cai C., Weisleder N., Ko J.K., et al. Membrane repair defects in muscular dystrophy are linked to altered interaction between MG53, caveolin-3, and dysferlin // *Journal of Biological Chemistry*. 2009. Vol. 284, №23. P. 15894-15902. doi:10.1074/jbc.M109.009589
  25. Flix B., de la Torre C., Castillo J., et al. Dysferlin interacts with calsequestrin-1, myomesin-2 and dynein in human skeletal muscle // *International Journal of Biochemistry & Cellular Biology*. 2013. Vol. 45, №8. P. 1927-1938. doi:10.1016/j.biocel.2013.06.007
  26. Bittel D.C., Chandra G., Tirunagri L.M.S., et al. Annexin A2 Mediates Dysferlin Accumulation and Muscle Cell Membrane Repair // *Cells*. 2020. Vol. 9, №9. P. 1919. doi:10.3390/cells9091919
  27. Hofhuis J., Bersch K., Büssenschütt R., et al. Dysferlin mediates membrane tubulation and links T-tubule biogenesis to muscular dystrophy // *Journal of Cellular Science*. 2017. Vol. 130, №5. P. 841-852. doi:10.1242/jcs.198861
  28. Klinge L., Harris J., Sewry C., et al. Dysferlin associates with the developing T-tubule system in rodent and human skeletal muscle // *Muscle & Nerve*. 2010. Vol. 41, №2. P. 166-173. doi:10.1002/mus.21166
  29. Kerr J.P., Ziman A.P., Mueller A.L., et al. Dysferlin stabilizes stress-induced Ca<sup>2+</sup> signaling in the transverse tubule membrane // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013. Vol. 110, №51. P. 20831-20836. doi:10.1073/pnas.1307960110
  30. Lukyanenko V., Muriel J.M., Bloch R.J. Coupling of excitation to Ca<sup>2+</sup> release is modulated by dysferlin // *Journal of Physiology*. 2017. Vol. 595, №15. P. 5191-5207. doi:10.1113/JP274515
  31. Kerr J.P., Ward C.W., Bloch R.J. Dysferlin at transverse tubules regulates Ca(2+) homeostasis in skeletal muscle // *Frontiers in Physiology*. 2014. Vol. 5. P. 89. doi:10.3389/fphys.2014.00089
  32. Sharma A., Yu C., Leung C., et al. A new role for the muscle repair protein dysferlin in endothelial cell adhesion and angiogenesis // *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2010. Vol. 30, №11. P. 2196-2204. doi:10.1161/ATVBAHA.110.208108
  33. De Morrée A., Flix B., Bagaric I., et al. Dysferlin regulates cell adhesion in human monocytes // *Journal of Biological Chemistry*. 2013. Vol. 288, №20. P. 14147-14157. doi:10.1074/jbc.M112.448589
  34. Jin S.Q., Yu M., Zhang W., et al. Dysferlin Gene Mutation Spectrum in a Large Cohort of Chinese Patients with Dysferlinopathy // *Chinese Medical Journal*. 2016. Vol. 129, №19. P. 2287-2293. doi:10.4103/0366-6999.190671
  35. Patel N.J., Van Dyke K.W., Espinoza L.R. Limb-Girdle Muscular Dystrophy 2B and Miyoshi Presentations of Dysferlinopathy // *The American Journal of the Medical Sciences*. 2017. Vol. 353, №5. P. 484-491. doi:10.1016/j.amjms.2016.05.024
  36. Wang M., Guo Y., Fu Y., et al. Atypical Miyoshi distal myopathy: A case report // *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016. Vol. 12, №5. P. 3068-3072. doi:10.3892/etm.2016.3716
  37. Guha T.K., Pichavant C., Calos M.P. Plasmid-Mediated Gene Therapy in Mouse Models of Limb Girdle Muscular Dystrophy // *Molecular Therapy, Methods & Clinical Development*. 2019. Vol. 15. P. 294-304. doi:10.1016/j.omtm.2019.10.002
  38. Llanga T., Nagy N., Conatser L., et al. Structure-Based Designed Nano-Dysferlin Significantly Improves Dysferlinopathy in BLA/J Mice // *Molecular Therapy*. 2017. Vol. 25, №9. P. 2150-2162. doi:10.1016/j.ymthe.2017.05.013

#### References

1. UniProtKB – O75923 (DYSF\_HUMAN). Available at: <https://www.uniprot.org/uniprot/O75923>. Accessed: 2021 September 14.
2. SMART: Sequence analysis results for O75923-13. Available at: [https://smart.embl.de/smart/show\\_motifs.pl?GENOMIC=1&DO\\_PFAM=DO\\_PFAM&INCLUDE\\_SIGNALP=INCLUDE\\_SIGNALP&ID=9606.ENSPO0000386881](https://smart.embl.de/smart/show_motifs.pl?GENOMIC=1&DO_PFAM=DO_PFAM&INCLUDE_SIGNALP=INCLUDE_SIGNALP&ID=9606.ENSPO0000386881). Accessed: 2021 September 14.

3. Harsini FM, Bui AA, Rice AM, et al. Structural Basis for the Distinct Membrane Binding Activity of the Homologous C2A Domains of Myoferlin and Dysferlin. *Journal of Molecular Biology*. 2019; 431(11):2112-26. doi:10.1016/j.jmb.2019.04.006
4. Wang Y, Tadavon R, Santamaria L, et al. Calcium binds and rigidifies the dysferlin C2A domain in a tightly coupled manner. *Biochemical Journal*. 2021;478(1):197-215. doi:10.1042/BCJ20200773
5. Fuson K, Rice A, Mahling R, et al. Alternate splicing of dysferlin C2A confers Ca<sup>2+</sup>-dependent and Ca<sup>2+</sup>-independent binding for membrane repair. *Structure*. 2014;22(1):104-15. doi:10.1016/j.str.2013.10.001
6. Marty NJ, Holman CL, Abdullah N, et al. The C2 domains of otoferlin, dysferlin, and myoferlin alter the packing of lipid bilayers. *Biochemistry*. 2013;52(33):5585-92. doi:10.1021/bi400432f
7. Middel V, Zhou L, Takamiya M, et al. Dysferlin-mediated phosphatidylserine sorting engages macrophages in sarcolemma repair. *Nature Communications*. 2016;7:12875. doi:10.1038/ncomms12875
8. Harsini FM, Chebroly S, Fuson KL, et al. FerA is a Membrane-Associating Four-Helix Bundle Domain in the Ferlin Family of Membrane-Fusion Proteins. *Scientific Reports*. 2018;8(1):10949. doi:10.1038/s41598-018-29184-1
9. Peulen O, Rademaker G, Anania S, et al. Ferlin Overview: From Membrane to Cancer Biology. *Cells*. 2019;8(9):954. doi:10.3390/cells8090954
10. Bansal D, Miyake K, Vogel SS, et al. Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy. *Nature*. 2003;423(6936):168-72. doi:10.1038/nature01573
11. Glover L, Brown RH. Dysferlin in Membrane Trafficking and Patch Repair. *Traffic*. 2007;8(7):785-94. doi:10.1111/j.1600-0854.2007.00573.x
12. Codding SJ, Marty N, Abdullah N, et al. Dysferlin Binds SNAREs (Soluble N-Ethylmaleimide-sensitive Factor (NSF) Attachment Protein Receptors) and Stimulates Membrane Fusion in a Calcium-sensitive Manner. *Journal of Biological Chemistry*. 2016;291(28):14575-84. doi:10.1074/jbc.M116.727016
13. Lennon NJ, Kho A, Bacskai BJ, et al. Dysferlin Interacts with Annexins A1 and A2 and Mediates Sarcolemmal Wound-healing. *Journal of Biological Chemistry*. 2003;278(50):50466-73. doi:10.1074/jbc.M307247200
14. Gerke V, Moss SE. Annexins and membrane dynamics. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1997;1357(2):129-54. doi:10.1016/s0167-4889(97)00038-4
15. Tebar F, Gelabert-Baldrich M, Hoque M, et al. Annexins and Endosomal Signaling. *Methods in Enzymology*. 2014;535:55-74. doi:10.1016/B978-0-12-397925-4.00004-3
16. Rogers MA, Buffolo F, Schlotter F, et al. Annexin A1-dependent tethering promotes extracellular vesicle aggregation revealed with single-extracellular vesicle analysis. *Science Advances*. 2020; 6(3):eabb1244. doi:10.1126/sciadv.abb1244
17. Rentero C, Blanco-Muñoz P, Meneses-Salas E, et al. Annexins-Coordinators of Cholesterol Homeostasis in Endocytic Pathways. *International Journal of Molecular Science*. 2018;19(5):1444. doi:10.3390/ijms19051444
18. Makani V, Sultana R, Sie KS, et al. Annexin A1 complex mediates oxytocin vesicle transport. *Journal of Neuroendocrinology*. 2013;25(12):1241-54. doi:10.1111/jne.12112
19. López-Rodríguez JC, Martínez-Carmona FJ, Rodríguez-Crespo I, et al. Molecular dissection of the membrane aggregation mechanisms induced by monomeric annexin A2. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2018;1865(6):863-73. doi:10.1016/j.bbamcr.2018.03.010
20. Taveau M, Bourg N, Sillon G, et al. Calpain 3 is activated through autolysis within the active site and lyses sarcomeric and sarcolemmal components. *Molecular and Cellular Biology*. 2003;23(24):9127-35. doi:10.1128/mcb.23.24.9127-9135.2003
21. Azakir BA, Di Fulvio S, Therrien C, et al. Dysferlin interacts with tubulin and microtubules in mouse skeletal muscle. *PLoS One*. 2010;5(4):e10122. doi:10.1371/journal.pone.0010122
22. Hernández-Deviez DJ, Martin S, Laval SH, et al. Aberrant dysferlin trafficking in cells lacking caveolin or expressing dystrophy mutants of caveolin-3. *Human Molecular Genetics*. 2005;15(1):129-42. doi:10.1093/HMG/DDI434
23. Capanni C, Sabatelli P, Mattioli E, et al. Dysferlin in a hyperCKaemic patient with caveolin 3 mutation and in C2C12 cells after p38 MAP kinase inhibition. *Experimental & Molecular Medicine*. 2003;35(6):538-44. doi:10.1038/emm.2003.70
24. Cai C, Weisleder N, Ko JK, et al. Membrane repair defects in muscular dystrophy are linked to altered interaction between MG53, caveolin-3, and dysferlin. *Journal of Biological Chemistry*. 2009; 284(23):15894-902. doi:10.1074/jbc.M109.009589
25. Flix B, de la Torre C, Castillo J, et al. Dysferlin interacts with calsequestrin-1, myomesin-2 and dynein in human skeletal muscle. *International Journal of Biochemistry & Cellular Biology*. 2013; 45(8):1927-38. doi:10.1016/j.biocel.2013.06.007
26. Bittel DC, Chandra G, Tirunagri LMS, et al. Annexin A2 Mediates Dysferlin Accumulation and Muscle Cell Membrane Repair. *Cells*. 2020;9(9):1919. doi:10.3390/cells9091919
27. Hofhuis J, Bersch K, Büssenschütt R, et al. Dysferlin mediates membrane tubulation and links T-tubule biogenesis to muscular dystrophy. *Journal of Cellular Science*. 2017;130(5):841-52. doi:10.1242/jcs.198861
28. Klinge L, Harris J, Sewry C, et al. Dysferlin associates with the developing T-tubule system in rodent and human skeletal muscle. *Muscle & Nerve*. 2010;41:166-73. doi:10.1002/mus.21166

29. Kerr JP, Ziman AP, Mueller AL et al. Dysferlin stabilizes stress-induced Ca<sup>2+</sup> signaling in the transverse tubule membrane. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110(51):20831-6. doi:10.1073/pnas.1307960110
30. Lukyanenko V, Muriel JM, Bloch RJ. Coupling of excitation to Ca<sup>2+</sup> release is modulated by dysferlin. *Journal of Physiology*. 2017;595(15):5191-207. doi:10.1113/JP274515
31. Kerr JP, Ward CW, Bloch RJ. Dysferlin at transverse tubules regulates Ca(2+) homeostasis in skeletal muscle. *Frontiers in Physiology*. 2014;5:89. doi:10.3389/fphys.2014.00089
32. Sharma A, Yu C, Leung C, et al. A new role for the muscle repair protein dysferlin in endothelial cell adhesion and angiogenesis. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*. 2010;30(11):2196-204. doi:10.1161/ATVBAHA.110.208108
33. De Morrée A, Flix B, Bagaric I, et al. Dysferlin regulates cell adhesion in human monocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288(20):14147-57. doi:10.1074/jbc.M112.448589
34. Jin SQ, Yu M, Zhang W, et al. Dysferlin Gene Mutation Spectrum in a Large Cohort of Chinese Patients with Dysferlinopathy. *Chinese Medical Journal*. 2016;129(19):2287-93. doi:10.4103/0366-6999.190671
35. Patel NJ, Van Dyke KW, Espinoza LR. Limb-Girdle Muscular Dystrophy 2B and Miyoshi Presentations of Dysferlinopathy. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2017;353(5):484-91. doi:10.1016/j.amjms.2016.05.024
36. Wang M, Guo Y, Fu Y, et al. Atypical Miyoshi distal myopathy: A case report. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(5):3068-72. doi:10.3892/etm.2016.3716
37. Guha TK, Pichavant C, Calos MP. Plasmid-Mediated Gene Therapy in Mouse Models of Limb Girdle Muscular Dystrophy. *Molecular Therapy. Methods & Clinical Development*. 2019;15:294-304. doi:10.1016/j.omtm.2019.10.002
38. Llanga T, Nagy N, Conatser L, et al. Structure-Based Designed Nano-Dysferlin Significantly Improves Dysferlinopathy in BLA/J Mice. *Molecular Therapy*. 2017;25(9):2150-62. doi:10.1016/j.ymt.2017.05.013

#### Информация об авторах [Authors Info]

**Захаров Александр Сергеевич** – студент 3 курса лечебного факультета, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

ORCID ID: 0000-0002-4004-7474.

**Alexander S. Zakharov** – 3-year Student of the Faculty of Medicine, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

ORCID ID: 0000-0002-4004-7474.

**\*Короткова Наталья Васильевна** – к.м.н., доцент кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО; с.н.с. ЦНИЛ, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. e-mail: fnv8@yandex.ru

SPIN: 3651-3813, ORCID ID: 0000-0001-7974-2450, Researcher ID: I-8028-2018.

**Natalya V. Korotkova** – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry with Course of Clinical Laboratory Diagnostics of the Faculty of Additional Professional Education; Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: fnv8@yandex.ru

SPIN: 3651-3813, ORCID ID: 0000-0001-7974-2450, Researcher ID: I-8028-2018.

**Мжаванадзе Нина Джансуговна** – к.м.н., доц., доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии; с.н.с. ЦНИЛ, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 7757-8854, ORCID ID: 0000-0001-5437-1112, Researcher ID: M-1732-2016.

**Nina D. Mzhavanadze** – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 7757-8854, ORCID ID: 0000-0001-5437-1112, Researcher ID: M-1732-2016.

**Никифоров Александр Алексеевич** – к.м.н. доц., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО; зав. ЦНИЛ, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. ORCID ID 0000-0003-0866-9705.

**Aleksandr A. Nikiforov** – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

ORCID ID 0000-0003-0866-9705.

**Цитировать:** Захаров А.С., Короткова Н.В., Мжаванадзе Н.Д., Никифоров А.А. Биохимические и патофизиологические аспекты дисферлин-ассоциированных мышечных дистрофий // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, №1. С. 157-169. doi:10.23888/HMJ202191157-169

**To cite this article:** Zakharov AS, Korotkova NV, Mzhavanadze ND, Nikiforov AA. Biochemical and pathophysiological aspects of dysferlin-associated muscular dystrophy. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(1):157-69. doi:10.23888/HMJ202191157-169

**Поступила / Received:** 14.09.2020  
**Принята в печать / Accepted:** 01.03.2021