

**ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПРИ МЫШЕЧНЫХ ДИСТРОФИЯХ**

© Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.Д. Мжаванадзе, Н.В. Короткова

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

Эндотелиоциты являются ключевыми элементами сосудистой стенки и обеспечивают ряд важнейших функций, ответственных за регуляцию не только сосудистого тонуса и проницаемости, но и процессов воспаления, гемостаза, ангиогенеза. Нарушение функции эндотелиальных клеток, широко известное как эндотелиальная дисфункция, является несомненным атрибутом патогенеза широко распространенных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, атеросклероз, заболевания периферических артерий, диабет, хронические заболевания почек, ожирение, септический шок, онкологические и аутоиммунные заболевания. Реже уделяется внимание роли нарушения структуры и функции эндотелиоцитов в процессах развития и прогрессирования редких заболеваний, таких как мышечные дистрофии. Мышечные дистрофии объединяют более 30 генетически обусловленных заболеваний, которые проявляются прогрессирующей мышечной слабостью и дегенерацией скелетной мускулатуры, ответственной за контроль движений. Наличие определенного варианта нуклеотидной последовательности, ассоциированного с развитием того или иного типа миодистрофии, преимущественно характеризуется ограничением возможности регенерации скелетной мускулатуры ввиду повреждения миогенных клеток. К наследственным миопатиям относится группа тяжелых нейромышечных заболеваний, обусловленных мутациями в гене дисферлина *DYSF*, что приводит к нарушению функций белка дисферлина. Сложные молекулярно-клеточные взаимодействия, вовлеченные в повреждение мышечной ткани и эндотелия при мутации гена дисферлина, играют важную роль в патогенезе дисферлиновых миопатий. Возможность влияния на звенья различных патологических процессов, будь то активация системы комплемента, сигнальные пути, ответственные за воспаление, дисфункцию эндотелиоцитов, некроз мышечных волокон, активно изучается как в *in vitro*, так и в *in vivo* исследованиях. Данная статья посвящена современным аспектам понимания роли эндотелия и его дисфункции в процессах миогенеза и регенерации мышечной ткани в норме и патологических условиях, обусловленных наследственными прогрессирующими заболеваниями мышечной системы – миодистрофиями, в частности, дисферлинопатиями, а также возможности применения эндотелиальных клеток в терапии пациентов с данной патологией.

**Ключевые слова:** мышечная миодистрофия; эндотелиальная дисфункция; дисферлинопатия; миогенез

## ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN MUSCULAR DYSTROPHIES

R.E. Kalinin, I.A. Suchkov, N.D. Mzhavanadze, N.V. Korotkova

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

Endotheliocytes are the key elements of the vascular wall and are involved in regulation of vascular tone and permeability, inflammation, hemostasis, angiogenesis etc. Impaired function of endothelial cells universally recognized as endothelial dysfunction is associated with a number of common diseases such as ischemic heart disease, arterial hypertension, atherosclerosis, peripheral arterial disease, septic shock, chronic kidney disease, obesity, oncological and autoimmune diseases. Less is known about the role of endothelial cells in pathogenesis of development and progression of rare diseases, such as muscular dystrophies. Muscular dystrophies involve over 30 genetically determined diseases, which are characterized by the development of a progressive muscular weakness and skeletal muscle degeneration. Presence of a nucleotide variant associated with a certain muscular dystrophy is primarily marked by a limited potential of skeletal muscle regeneration due to the impaired structure and function of myogenic cells. Inherited myopathies include a group of severe neuromuscular diseases caused by a mutation in the dysferlin gene *DYSF*, which leads to the synthesis of a dysfunctional dysferlin. Complex molecular and cellular interactions involved in skeletal muscle damage and endothelial dysfunction play an important role in the pathogenesis of dysferlinopathies. The possibility to produce an effect on different pathological aspects of dysferlin-associated myopathies such as complement system activation, inflammation, impaired function of endothelial cells, damage and necrosis of myofibrils are extensively studied *in vitro* and *in vivo*. This article is dedicated to the current understanding of relationship between the endothelium and its dysfunction in myogenesis and skeletal muscle regeneration in normal and pathological conditions caused by a group of inherited progressive myodystrophies, dysferlinopathies in particular, as well as possible clinical application of endothelial cells in treatment of muscular dystrophies.

**Keywords:** *muscular dystrophy; endothelial dysfunction; dysferlinopathy; myogenesis*

Традиционно нарушение функции эндотелиальных клеток (ЭК) – эндотелиальная дисфункция (ЭД), рассматривается как важный элемент возникновения и прогрессирования различных сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сосудистые осложнения сахарного диабета, а также болезней, где существенную роль играют аутоиммунные и воспалительные процессы, опосредованные эндотелием [1-3]. В контексте оценки патогенеза более редких заболеваний ЭД упоминается значительно реже, тем не менее, исследования последних лет проливают свет на участие ЭК и ассоциированных с ними сигнальных путей в развитии тяжелой наследственной

патологии, например, миодистрофий. Одним из ярких примеров мышечных дистрофий являются дисферлинопатии. Мутации в гене дисферлина *DYSF* ответственны за возникновение трёх ключевых фенотипов: поясно-конечностной мышечной дистрофии типа 2В (LGMD2В), миопатии Мийоши и дистальной миопатии с первичным поражением передней группы мышц голени (DMAT). Дисферлин экспрессируется (секретируется) как в миофибриллах, так и в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, что свидетельствует о том, что эндотелиальная дисфункция в частности и патология сосудов в целом могут играть важную роль в патогенезе мышечных дистрофий и их осложнений.

### **Роль эндотелиальных клеток в регенерации скелетной мускулатуры**

Существует свидетельство того, что один из ключевых факторов роста эндотелиального происхождения, сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor VEGF), играет важную роль не только в процессах ангиогенеза, но и регуляции пролиферации миогенных клеток, их миграции и противостоянии апоптозу [4-5]; кроме того, VEGF способствует образованию миофибрилл [6,7]. Ряд исследователей полагает, что эндотелиальные и миогенные клетки могут иметь общих предшественников [8], при этом эндотелиальные прогениторные клетки могут являться одними из ключевых элементов мышечного органогенеза [9]. *In vitro* исследования с использованием ко-культур, применение различных методик по изучению ангиогенеза и протеомики показали, что эндотелиальные клетки играют важную роль в усилении пролиферации сателлитных клеток, и что дифференцирующиеся миогенные клетки являются в свою очередь проангиогенными. Эти находки позволили сделать вывод о том, что существует тесная взаимосвязь между процессами ангио- и миогенеза.

В скелетной мускулатуре важную роль в восстановлении поврежденных миофибрилл играют сателлитные клетки, расположенные в непосредственной близости к капиллярам. Несмотря на то, что в течение длительного времени было известно о том, что ангиогенез играет важную роль в поддержании гомеостаза мышечной ткани и жизнедеятельности сателлитных клеток, точная роль межклеточных взаимодействий между эндотелиальными и миогенными/сателлитными клетками продолжает оставаться объектом научного интереса. Коллектив авторов под руководством Abou-Khalil R. (2010) показали, что важное место в регуляции миогенеза занимают помимо миогенных клеток эндотелиоциты и периэндотелиальные клетки, в частности, гладкомышечные и фибробласты эндомизия. Ученые выявили, что ЭК были

способны стимулировать рост миогенных клеток, а те, в свою очередь, могли усиливать ангиогенез, при этом важную роль играет VEGF. Обратная тенденция наблюдалась при изучении роль периэндотелиальных клеток, которые приводили к переходу мышечных клеток-предшественников в состояние покоя, что было опосредовано сигнальным путем ангиопоэтин-1/Tie-2. Таким образом, и мио- и ангиогенез активно способствовали процессам мышечной регенерации, однако, по мере достижения оптимального мышечного гомеостаза, взаимодействие периэндотелиальных и сателлитных клеток было способно перевести ЭК в состояние покоя [10].

Исследования, проведенные Sharma A. и соавт. (2010) показали, что эндотелиоциты секретируют миоферлин, который в свою очередь регулирует продукцию рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста 2 (VEGFR-2). Эндотелиальные клетки также секретируют дисферлин, который, по-видимому, не участвует в регуляции секреции VEGFR-2 либо сигнальных путях, связанных с оксидом азота II (NO) или фосфорилированием Erk1/2. При этом потеря дисферлина в культуре эндотелиоцитов при неполной конfluence способствует снижению межклеточной адгезии и клеточного роста, что не наблюдается в условиях оптимальной конfluence [11]. *In vivo* дисферлин выявлен в интактных и пораженных сосудах как у животных, так и человека. Интересен факт, что в отсутствие дисферлина у грызунов отмечался пониженный ангиогенный потенциал.

### **Роль ферлинов и ферлин-подобных белков в функции эндотелиальных клеток**

Традиционно считалось, что ферлины и ферлин-подобные белки, такие как дисферлин, главным образом регулируют возможность восстановления клеточных мембран в мышечных клетках. Исследования последних лет показали, что помимо этого, дисферлин опосредует лизосомальный экзоцитоз в эндотелиальных клетках и фагоцитоз [12-14], участвует в метаболизме трансферрина и инсулин-подобного

фактора 1 IGF1R в фибробластах [15], восстановлении клеточных мембран в плаценте [16], регулирует активность иммунокомпетентных клеток, например, моноцитов, и адгезию эндотелиальных клеток [17,18], а также функцию трофобласта в плаценте [19,20].

Потеря дисферлина в культуре эндотелиоцитов вызывала полиубиквитинирование и протеосомальную деградацию молекул межклеточной адгезии – гликопротеинов PECAM-1/CD31, которые также играют важную роль в процессах ангиогенеза. Данное явление подтверждается экспериментами, когда генная терапия с использованием аденовирусного вектора, несущего ген PECAM-1/CD31 способствовала нормализации процессов межклеточной адгезии эндотелиальных клеток, искусственно вызванной подавлением экспрессии гена дисферлина. Таким образом, семейство белков ферлинов и ферлин-подобных белков, дисферлин в частности, играют важную роль в эндотелиальной функции и поддержании сосудистого гемостаза [11].

Литературные данные свидетельствуют о том, что потенциальным механизмом, ответственным за участие дисферлина в восстановлении клеточных мембран в мышечных и прочих клетках, является слияние лизосом (fusion). Han W.Q. и соавт. (2012) в ходе эксперимента на культуре бычьих коронарных артериальных эндотелиальных клеток выявили, что дисферлин является ключевым элементом процесса слияния лизосом и клеточных мембран. Авторы пришли к заключению, что именно дисферлин играет важную роль в кластеризации клеточных мембран и регуляции функции эндотелия [12].

#### **Эндотелиальная дисфункция при дисферлинопатиях**

Дисферлин играет важную роль в процессах ангиогенеза и адгезии к эндотелиальным клеткам. Экспрессия (секреция) дисферлина выявлена в эндотелиальных клетках и сосудах головного мозга. Дисферлин также обнаружен в кардиомиоцитах и локализуется преимущественно в внутри-

клеточных везикулах и межклеточных соединениях (т.н. «вставочных дисках») между кардиомиоцитами. Изучение функций дисферлина в различных органах и тканях призвано выявить точные патогенетические механизмы, которые смогут пролить свет на прогрессирование и осложнение ряда миодистрофий, включая поясно-конечностную мышечную дистрофию 2В (LGMD2В) и миопатию с множественными маленькими стержнями (ММД).

В ряде экспериментальных исследований была доказана важная роль дисферлина в поддержании нормального гомеостаза эндотелиоцитов. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе дисферлинопатий и ее взаимосвязь с нарушением функции скелетной мускулатуры в настоящее время активно изучается [11, 21]. Повреждение клеточных мембран при дисферлинопатии приводит к усиленному выделению клетками белков теплового шока (HSP), белков с высокой электрофоретической подвижностью 1 класса (HMGb1), а также АТФ, что в свою очередь способствует усиленной продукции ряда цитокинов. Помимо этого, происходит активация системы комплемента и выброс провоспалительных медиаторов. Вышеуказанные процессы оказывают пагубное влияние на эндотелий, способствуя его усиленной проницаемости, рекрутингу и миграции моноцитов и нейтрофилов. Промежуточные продукты активации комплемента (C3b) способны связываться с отрицательно заряженной сарколеммой, способствуя усиленному фагоцитозу [22].

Несмотря на то, что дисферлин был обнаружен в эндотелиальных клетках уже более 10 лет назад, точная роль эндотелиальной дисфункции в присутствии дефектного дисферлина, еще не выяснена. Сложности в изучении дисферлин-ассоциированной ЭД и её связи с течением миопатии объясняются невозможностью полноценной экстраполяции данных, полученных в рамках *in vitro* исследований и экспериментальных опытов на животных на условия клинической практики, так как тяжесть

патологии скелетной мускулатуры, наблюдаемой при дисферлинопатии у человека не воспроизводится в полной мере в условиях лабораторных экспериментов.

Как было указано выше, дисферлин, в отличие от миоферлина, также присутствующего в ЭК, *in vitro* не оказывает значимого влияния на сигнальные пути, ассоциированные с VEGF. Тем не менее, в отсутствие дисферлина отмечается нарушение VEGF-опосредованного ангиогенеза, что косвенным образом подтверждает его роль в сосудистом гемостазе. Ряд исследований показал, что в отсутствие дисферлина отмечалось существенно более быстрое старение клеток, что коррелировало с измененной экспрессией PECAM-1/CD31. С учетом того, что сосудистый эндотелий играет важнейшую роль в поддержании оптимального кровотока в скелетной мускулатуре, а также участвует в регуляции процессов воспаления, большинство исследователей сходятся в едином мнении, что эндотелиальная дисфункция в условиях дисферлинопатии играет важную роль в патогенезе повреждения мышечной ткани [23-25].

#### **Потенциал применения эндотелиальных клеток и клеток сосудистой стенки в лечении мышечных дистрофий**

Экспериментальные клинические исследования включают в себя оценку эффективности и безопасности применения клеточной терапии в лечении мышечных дистрофий, включая дисферлинопатии. Проведенные ранее исследования показали возможность индукции миогенеза при использовании различных клеточных линий, включая эмбриональные стволовые и мезенхимные стромальные клетки, однако, к настоящему времени широкого клинического применения клеточная терапия, призванная индуцировать и оптимизировать миогенную дифференцировку, широкого применения не получила. Проводится постоянный поиск альтернативных источников для коррекции мышечных дистрофий с учетом потенциальной терапевтической роли, которую могут играть немускельные клетки, в том числе эндотелиальные.

Спектр клеток, характерных для поперечно-полосатой мускулатуры, не ограничен миогенными, сателлитными клетками, а также клетками-предшественницами скелетной мышечной ткани: здесь присутствуют перициты, клетки SK-34 (фракция CD34<sup>+</sup>/45<sup>-</sup> клеток выделенных из скелетной мускулатуры (*Sk-34*) может также содержать эндотелиальные клетки) [26].

Мультипотентные клетки с миогенным потенциалом, включая перициты (взрослый человек) и мезангиобласты (зародыш) исследуется как потенциальные терапевтические мишени в лечении миодистрофий. Так, Giannotta M. и соавт. (2014) изучали возможности применения мезангиобластов. Исследователи испытывали ряд сложностей, связанных в том числе с проблемами заселения изучаемыми клетками целевых зон поражения. В ходе эксперимента было выявлено, что лейкоциты мигрировали в зоны воспаления, преодолевая эндотелиальные межклеточные контакты, при этом был выявлен белок JAM-A, активно задействованный в данных процессах и расцененный как ключевой регулятор лейкоцитарного диapedеза. Исследователи инактивировали ген белка JAM-A, что привело к меньшей плотности межклеточных контактов, и как следствие, лучшему проникновению мезангиобластов в зону мышечного повреждения. Полученные в рамках данного исследования результаты подтверждают важную роль в патогенезе мышечного повреждения при наследственных миопатиях, которую играют не только клетки-предшественники элементов мио- и ангиогенеза, но и непосредственно эндотелиоциты и их межклеточных контактов [27].

Потенциальная возможность использовать эндотелиальные прогениторные клетки для клеточной терапии мышечных дистрофий в течение последнего десятилетия активно изучается наряду с оценкой перспектив применения прочих клеточных линий, включая миобласты, перициты, мезенхимальные стволовые клетки, гематопозитические стволовые клетки и пр.

Большей частью это экспериментальные исследования, в то время как клинический опыт использования клеточной терапии миодистрофий ограничен [28-30]. Тем не менее, ряд исследователей полагают, что элементы сосудистой стенки, в частности, субэндотелиальные клетки CD146+, которые были выделены из микроциркуляторно русла скелетной мускулатуры человека в постанатальном периоде обладают высоким спонтанным миогенным потенциалом *in vitro* и могут образовывать миотрубки и миофибриллы *in vivo* [31]. Согласно проведенным Maffioletti S.M. и соавт. (2018) экспериментам, ко-культивирование MyoD-индуцированных скелетно-мышечных миогенных клеток совместно с эндотелиальными клетками, перицитами и моторными нейронами позволило создать 3D модель искусственной поперечно-полосатой мускулатуры, что свидетельствует о том, что возможность клинического применения в лечении мышечных дистрофий клеток с миогенным потенциалом, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, представляет несомненный интерес [32].

#### Заключение

Мышечные дистрофии, включая дисферлинопатии, являются классом тяжелых

заболеваний, которые характеризуются прогрессирующим поражением скелетной мускулатуры и как следствие, потерей трудоспособности. Надежных методов терапии данной патологии в настоящее время не найдено. С каждым годом растет количество и качество знаний в области молекулярно-клеточных взаимодействий, вовлеченных в патогенез развития миодистрофий и их осложнений. Не вызывает сомнений важная роль эндотелиальной дисфункции в процессах миогенеза и регенерации поперечнополосатой мускулатуры как в нормальных физиологических условиях, так и в случае наличия генетических мутаций, ответственных за развитие мышечных дистрофий. Есть надежда, что развитие технологий генной и клеточной терапии, а также редактирования ДНК и прочих инновационных методик, позволят найти способ лечения пациентов с наследственными миодистрофиями, включая дисферлинопатии.

#### Дополнительная информация

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

**Источник финансирования.** Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России №056-00032-2101.

#### Литература

1. Стрельникова Е.А., Трушкина П.Ю., Суров И.Ю., и др. Эндотелий *in vivo* и *in vitro*. Часть 1: гистогенез, структура, цитофизиология и ключевые маркеры // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019. Т. 7, №3. С. 450-465. doi:10.23888/HMJ201973450-465
2. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., и др. Сравнение цитотоксичности синтетических сосудистых протезов *in vitro* // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, №2. С. 183-192. doi:10.23888/PAVLOVJ2020282183-192
3. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., и др. Возможности фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами диосмина с позиции функционального состояния эндотелия // Ангиология и сосудистая хирургия. 2015. Т. 21, № 3. С. 91-97.
4. Germani A., Di Carlo A., Mangoni A., et al. Vascular endothelial growth factor modulates skeletal myoblast function // American Journal of Pathology. 2003. Vol. 264, № 4. P. 1417-1428. doi:10.1016/S0002-9440(10)63499-2
5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Климентова Э.А., и др. Апоптоз в сосудистой патологии: настоящее и будущее // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2020. Т. 28, № 1. С. 79-87. doi:10.23888/PAVLOVJ202028179-87
6. Arsic N., Zacchigna S., Zentilin L., et al. Vascular endothelial growth factor stimulates skeletal muscle regeneration *in vivo* // Molecular Therapy. 2004. Vol. 10, № 5. P. 844-854. doi:10.1016/j.ymthe.2004.08.007
7. Christov C., Chrétien F., Abou-Khalil R., et al. Muscle satellite cells and endothelial cells: close neighbors and privileged partners // Molecular and Cellular Biology. 2007. Vol. 18, № 4. P. 1397-1409. doi:10.1091/mbc.e06-08-0693

8. Kardon G., Campbell J.K., Tabin C.J. Local extrinsic signals determine muscle and endothelial cell fate and patterning in the vertebrate limb // *Developmental Cell*. 2002. Vol. 3, № 4. P. 533-546. doi:10.1016/s1534-5807(02)00291-5
9. Le Grand F., Auda-Boucher G., Levitsky D., et al. Endothelial cells within embryonic skeletal muscles: a potential source of myogenic progenitors // *Experimental Cell Research*. 2004. Vol. 301, № 2. P. 232-241. doi:10.1016/j.yexcr.2004.07.028
10. Abou-Khalil R., Mounier R., Chazaud B. Regulation of myogenic stem cell behavior by vessel cells: the "ménage à trois" of satellite cells, periendothelial cells and endothelial cells // *Cell Cycle*. 2010. Vol. 9, № 5. P. 892-896. doi:10.1016/j.yexcr.2004.07.028
11. 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
12. Han W.-Q., Xia M., Xu M., et al. Lysosome fusion to the cell membrane is mediated by the dysferlin C2A domain in coronary arterial endothelial cells // *Journal of Cell Science*. 2012. Vol. 125, Pt. 5. P. 1225-1234. doi:10.1242/jcs.094565
13. Fahmy K., Gonzalez A., Arafa M., et al. Myoferlin plays a key role in VEGFA secretion and impacts tumor-associated angiogenesis in human pancreas cancer // *International Journal of Cancer*. 2015. Vol. 138, № 3. P. 652-663. doi:10.1002/ijc.29820
14. Miyatake Y., Yamano T., Hanayama R. Myoferlin-Mediated Lysosomal Exocytosis Regulates Cytotoxicity by Phagocytes // *Journal of Immunology*. 2018. Vol. 201, № 10. P. 3051-3057. doi:10.4049/jimmunol.1800268
15. Demonbreun A.R., Fahrenbach J.P., Deveaux K., et al. Impaired muscle growth and response to insulin-like growth factor 1 in dysferlin-mediated muscular dystrophy // *Human Molecular Genetics*. 2011. Vol. 20, № 4. P. 779-789. doi:10.1093/hmg/ddq522
16. Cárdenas A.M., González-Jamett A.M., Cea L.A., et al. Dysferlin function in skeletal muscle: Possible pathological mechanisms and therapeutical targets in dysferlinopathies // *Experimental Neurology*. 2016. Vol. 283, Part 3. P. 246-254. doi:10.1016/j.expneurol.2016.06.026
17. Nagaraju K., Rawat R., Veszelszky E., et al. Dysferlin deficiency enhances monocyte phagocytosis: A model for the inflammatory onset of limb-girdle muscular dystrophy 2B // *American Journal of Pathology*. 2008. Vol. 172, № 3. P. 774-785. doi:10.2353/ajpath.2008.070327
18. 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
19. Robinson J.M., Ackerman W.E., Behrendt N.J., et al. While dysferlin and myoferlin are coexpressed in the human placenta, only dysferlin expression is responsive to trophoblast fusion in model systems // *Biology of Reproduction*. 2009. Vol. 81, № 1. P. 33-39.
20. Bulankina A.V., Thoms S. Functions of Vertebrate Ferlins // *Cells*. 2020. Vol. 9, № 3. P. 534. doi:10.3390/cells9030534
21. Hochmeister S., Grundtner R., Bauer J., et al. Dysferlin is a new marker for leaky brain blood vessels in multiple sclerosis // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2006. Vol. 65, № 9. P. 855-865. doi:10.1097/01.jnen.0000235119.52311.16
22. Han R. Muscle membrane repair and inflammatory attack in dysferlinopathy // *Skeletal Muscle*. 2011. Vol. 1, № 1. P. 10. doi:10.1186/2044-5040-1-10
23. Bernatchez P.N., Acevedo L., Fernandez-Hernando C., et al. Myoferlin regulates vascular endothelial growth factor receptor-2 stability and function // *Journal of Biological Chemistry*. 2007. Vol. 282, № 42. P. 30745-30753. doi:10.1074/jbc.M704798200
24. Bernatchez P.N., Sharma A., Kodaman P., et al. Myoferlin is critical for endocytosis in endothelial cells // *American Journal of Physiology – Cell Physiology*. 2009. Vol. 297, № 3. P. C484-C492. doi:10.1152/ajpcell.00498.2008
25. Albrecht D.E., Rufibach L.E., Williams B.A., et al. 5th Annual Dysferlin Conference 11-14 July 2011, Chicago, Illinois, USA // *Neuromuscular Disorders*. 2012. Vol. 22, № 5. P. 471-477. doi:10.1016/j.nmd.2011.10.014
26. Tamaki T., Akatsuka A., Ando K., et al. Identification of myogenic-endothelial progenitor cells in the interstitial spaces of skeletal muscle // *Journal of Cell Biology*. 2002. Vol. 157, N. 4. P. 571-577. doi:10.1083/jcb.200112106
27. Giannotta M., Benedetti S., Tedesco F.S., et al. Targeting endothelial junctional adhesion molecule-A/EPAC/ Rap-1 axis as a novel strategy to increase stem cell engraftment in dystrophic muscles // *EMBO Molecular Medicine*. 2014. Vol. 6, № 2. P. 239-258. doi:10.1002/emmm.201302520
28. Quattrocchi M., Cassano M., Crippa S., et al. Cell therapy strategies and improvements for muscular dystrophy // *Cell Death & Differentiation*. 2010. Vol. 17, № 8. P. 1222-1229. doi:10.1038/cdd.2009.160
29. Sancricca C., Mirabella M., Gliubizzi C., et al. Vessel-associated stem cells from skeletal muscle: From biology to future uses in cell therapy // *World Journal of Stem Cells*. 2010. Vol. 2, № 3. P. 39-49. doi:10.4252/wjsc.v2.i3.39
30. Kobayashi K., Izawa T., Kuwamura M., et al. Dysferlin and animal models for dysferlinopathy // *Journal of Toxicologic Pathology*. 2012. Vol. 25, № 2. P. 135-147. doi:10.1293/tox.25.135
31. Sacchetti B., Funari A., Remoli C., et al. No Identical "Mesenchymal Stem Cells" at Different Times and Sites: Human Committed Progenitors of Distinct Origin and Differentiation Potential Are

- Incorporated as Adventitial Cells in Microvessels // Stem Cell Reports. 2016. Vol. 6, № 6. P. 897-913. doi:10.1016/j.stemcr.2016.05.011
32. Maffioletti S.M., Sarcar S., Henderson A.B.H., et al. Three-dimensional human iPSC-derived artificial skeletal muscles model muscular dystrophies and enable multilineage tissue engineering // Cell Reports. 2018. Vol. 23, № 3. P. 899-908. doi:10.1016/j.celrep.2018.03.091
- ### References
1. Strelnikova EA, Trushkina PYu, Surov IYu, et al. Endothelium *in vivo* and *in vitro*. Part 1: histogenesis, structure, cytophysiology and key markers. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(3): 450-65. (In Russ). doi:10.23888/HMJ201973450-465
  2. Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, et al. Comparison of cytotoxicity of vascular prostheses *in vitro*. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(2):183-92. (In Russ). doi:10.23888/PAVLOVJ2020282183-192
  3. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, et al. Possibilities of pharmacotherapy for chronic venous insufficiency with diosmin preparations from the position of the endothelial functional state. *Angiology and Vascular Surgery*. 2015;21(3):91-7. (In Russ).
  4. Germani A, Di Carlo A, Mangoni A, et al. Vascular endothelial growth factor modulates skeletal myoblast function. *American Journal of Pathology*. 2003; 163(4):1417-28. doi:10.1016/S0002-9440(10)63499-2
  5. Kalinin RE, Suchkov IA, Klimentova EA, et al. Apoptosis in vascular pathology: present and future. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(1):79-87. (In Russ). doi:10.23888/PAVLOVJ202028179-87
  6. Arsic N, Zacchigna S, Zentilin L, et al. Vascular endothelial growth factor stimulates skeletal muscle regeneration *in vivo*. *Molecular Therapy*. 2004;10(5):844-54. doi:10.1016/j.yymthe.2004.08.007
  7. Christov C, Chrétien F, Abou-Khalil R, et al. Muscle satellite cells and endothelial cells: close neighbors and privileged partners. *Molecular and Cellular Biology*. 2007;18(4):1397-409. doi:10.1091/mbc.e06-08-0693
  8. Kardon G, Campbell JK, Tabin CJ. Local extrinsic signals determine muscle and endothelial cell fate and patterning in the vertebrate limb. *Developmental Cell*. 2002;3(4):533-546. doi:10.1016/s1534-5807(02)00291-5
  9. Le Grand F, Auda-Boucher G, Levitsky D, et al. Endothelial cells within embryonic skeletal muscles: a potential source of myogenic progenitors. *Experimental Cell Research*. 2004;301(2):232-41. doi:10.1016/j.yexcr.2004.07.028
  10. Abou-Khalil R, Mounier R, Chazaud B. Regulation of myogenic stem cell behavior by vessel cells: the "ménage à trois" of satellite cells, periendothelial cells and endothelial cells. *Cell Cycle*. 2010; 9(5):892-6. doi:10.4161/cc.9.5.10851
  11. 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
  12. Han WQ, Xia M, Xu M, et al. Lysosome fusion to the cell membrane is mediated by the dysferlin C2A domain in coronary arterial endothelial cells. *Journal of Cell Science*. 2012;125(Pt 5):1225-34. doi:10.1242/jcs.094565
  13. Fahmy K, Gonzalez A, Arafa M, et al. Myoferlin plays a key role in VEGFA secretion and impacts tumor-associated angiogenesis in human pancreas cancer. *International Journal of Cancer*. 2015;138(3):652-63. doi:10.1002/ijc.29820
  14. Miyatake Y, Yamano T, Hanayama R. Myoferlin-Mediated Lysosomal Exocytosis Regulates Cytotoxicity by Phagocytes. *Journal of Immunology*. 2018; 201(10):3051-7. doi:10.4049/jimmunol.1800268
  15. Demonbreun AR, Fahrenbach JP, Deveaux K, et al. Impaired muscle growth and response to insulin-like growth factor 1 in dysferlin-mediated muscular dystrophy. *Human Molecular Genetics*. 2011;20(4):779-89. doi:10.1093/hmg/ddq522
  16. Cárdenas AM, González-Jamett AM, Cea LA, et al. Dysferlin function in skeletal muscle: Possible pathological mechanisms and therapeutical targets in dysferlinopathies. *Experimental Neurology*. 2016;283(Pt 3):246-54. doi:10.1016/j.expneurol.2016.06.026
  17. Nagaraju K, Rawat R, Veszelovszky E, et al. Dysferlin deficiency enhances monocyte phagocytosis: a model for the inflammatory onset of limb-girdle muscular dystrophy 2B. *American Journal of Pathology*. 2008;172(Pt 3):774-85. doi:10.2353/ajpath.2008.070327
  18. 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
  19. Robinson JM, Ackerman WE 4<sup>th</sup>, Behrendt NJ, et al. While dysferlin and myoferlin are coexpressed in the human placenta, only dysferlin expression is responsive to trophoblast fusion in model systems. *Biology of Reproduction*. 2009;81(1):33-9. doi:10.1095/biolreprod.108.074591
  20. Bulankina AV, Thoms S. Functions of Vertebrate Ferlins. *Cells*. 2020;9(3):534. doi:10.3390/cells9030534
  21. Hochmeister S, Grundtner R, Bauer J, et al. Dysferlin is a new marker for leaky brain blood vessels in multiple sclerosis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2006;65(9):855-65. doi:10.1097/01.jnen.0000235119.52311.16
  22. Han R. Muscle membrane repair and inflammatory attack in dysferlinopathy. *Skelet Muscle*. 2011; 1(1):10. doi:10.1186/2044-5040-1-10
  23. Bernatchez PN, Acevedo L, Fernandez-Hernando C, et al. Myoferlin regulates vascular endothelial growth factor receptor-2 stability and function.



- Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(42):30745-53. doi:10.1074/jbc.M704798200
24. Bernatchez PN, Sharma A, Kodaman P, et al. Myoferlin is critical for endocytosis in endothelial cells. *American Journal of Physiology – Cell Physiology*. 2009;297(3):484-92. doi:10.1152/ajpcell.00498.2008
  25. Albrecht DE, Rufibach LE, Williams BA, et al. 5th Annual Dysferlin Conference 11-14 July 2011, Chicago, Illinois, USA. *Neuromuscular Disorders*. 2012;22(5):471-7. doi:10.1016/j.nmd.2011.10.014
  26. Tamaki T, Akatsuka A, Ando K, et al. Identification of myogenic-endothelial progenitor cells in the interstitial spaces of skeletal muscle. *Journal of Cell Biology*. 2002;157(4):571-7. doi:10.1083/jcb.200112106
  27. Giannotta M, Benedetti S, Tedesco FS, et al. Targeting endothelial junctional adhesion molecule-A/EPAC/ Rap-1 axis as a novel strategy to increase stem cell engraftment in dystrophic muscles. *EMBO Molecular Medicine*. 2014;6(2):239-58. doi:10.1002/emmm.201302520
  28. Quattrocchi M, Cassano M, Crippa S, et al. Cell therapy strategies and improvements for muscular dystrophy. *Cell Death & Differentiation*. 2010;17(8):1222-9. doi:10.1038/cdd.2009.160
  29. Sancricca C, Mirabella M, Gliubizzi C, et al. Vessel-associated stem cells from skeletal muscle: From biology to future uses in cell therapy. *World Journal of Stem Cells*. 2010;2(3):39-49. doi:10.4252/wjsc.v2.i3.39
  30. Kobayashi K, Izawa T, Kuwamura M, et al. Dysferlin and animal models for dysferlinopathy. *Journal of Toxicologic Pathology*. 2012;25(2):135-47. doi:10.1293/tox.25.135
  31. Sacchetti B, Funari A, Remoli C, et al. No Identical "Mesenchymal Stem Cells" at Different Times and Sites: Human Committed Progenitors of Distinct Origin and Differentiation Potential Are Incorporated as Adventitial Cells in Microvessels. *Stem Cell Reports*. 2016;6(6):897-913. doi:10.1016/j.stemcr.2016.05.011
  32. Maffioletti SM, Sarcar S, Henderson ABH, et al. Three-dimensional human iPSC-derived artificial skeletal muscles model muscular dystrophies and enable multilineage tissue engineering. *Cell Reports*. 2018;23(3):899-908. doi:10.1016/j.celrep.2018.03.091

#### Информация об авторах [Authors Info]

**Калинин Роман Евгеньевич** – д.м.н., проф., зав. кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 5009-2318, ORCID ID: 0000-0002-0817-9573, Researcher ID: M-1554-2016.

**Roman E. Kalinin** – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 5009-2318, ORCID ID: 0000-0002-0817-9573, Researcher ID: M-1554-2016.

**Сучков Игорь Александрович** – д.м.н., проф., профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 6473-8662, ORCID ID: 0000-0002-1292-5452, Researcher ID: M-1180-2016.

**Igor A. Suchkov** – MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 6473-8662, ORCID ID: 0000-0002-1292-5452, Researcher ID: M-1180-2016.

**\*Мжаванадзе Нина Джансугуевна** – к.м.н., доц., доцент кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии; с.н.с. ЦНИЛ, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация. E-mail: nina\_mzhavanadze@mail.ru

SPIN: 7757-8854, ORCID ID 0000-0001-5437-1112.

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

E-mail: nina\_mzhavanadze@mail.ru

SPIN: 7757-8854, ORCID ID 0000-0001-5437-1112.

**Короткова Наталья Васильевна** – к.м.н., доцент кафедры биологической химии с курсом клинической лабораторной диагностики ФДПО; с.н.с. ЦНИЛ, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань, Российская Федерация.

SPIN: 3651-3813, ORCID ID 0000-0001-7974-2450.

**Natalya V. Korotkova** – MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biological Chemistry with Course of Clinical Laboratory Diagnostics; Senior Researcher at the Central Research Laboratory, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation.

SPIN: 3651-3813, ORCID ID 0000-0001-7974-2450.

**Цитировать:** Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мжаванадзе Н.Д., Короткова Н.В. Эндотелиальная дисфункция при мышечных дистрофиях // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2021. Т. 9, № 2. С. 326-334. doi:10.23888/HMJ202192326-334

**To cite this article:** Kalinin RE, Suchkov IA, Mzhavanadze ND, Korotkova NV. Endothelial dysfunction in muscular dystrophies. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2021;9(2):326-34. doi:10.23888/HMJ202192326-334

Поступила / Received: 17.09.2020  
Принята в печать / Accepted: 01.06.2021