

*Тарасевич В.П., Лавник Л.А.*

## **ОТСУТСТВИЕ БЕЛКА ДИСТРОФИНА КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕННА**

*Научный руководитель: ассист. Абакумова Т.В.*

*Кафедра патологической физиологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

Миодистрофия Дюшенна – генетическое заболевание, возникающее при мутациях в единственном гене дистрофина DMD на X-хромосоме, в результате чего дистрофин не будет синтезироваться. Обычно мутация является наследственной, в трети случаев она возникает *de novo*. Чаще страдают мальчики (1:3500-3600 новорожденных). У девочек заболевание проявляется реже и протекает в более мягкой форме. Миодистрофия Дюшенна развивается к 3-5 годам. Причиной смерти пациентов являются сердечные и респираторные осложнения.

На ранней амбулаторной стадии наблюдаются мышечная слабость и утомляемость, частые падения, симптом Говерса, «утиная» походка, хождение на носках, трудности при подъеме по ступеням. На поздней амбулаторной – трудности при ходьбе, потеря способности подниматься по ступеням и вставания с пола. На ранней неамбулаторной стадии ребенок еще может перемещаться, но нуждается в инвалидном кресле. На поздней неамбулаторной стадии наблюдаются утрата способности к самостоятельному передвижению, трудности удержания положения тела, повышается риск развития осложнений.

Дистрофин состоит из 3685 аминокислотных остатков, имеет молекулярную массу 427 кДа и включает четыре домена. В норме дистрофин локализуется недалеко от сарколеммы и с помощью трансмембранных дистрофин-ассоциированных гликопротеиновых комплексов (ДАГК, DGC) связывает цитоскелетный F-актин с внеклеточным матриксом.

Дистрофин обеспечивает правильную локализацию nNOS<sub>μ</sub>. При длительном сокращении мышцы nNOS<sub>μ</sub> выделяет в кровеносные сосуды NO. При отсутствии дистрофина nNOS<sub>μ</sub> перемещается с сарколеммы в саркоплазму, теряет свою стабильность и разрушается, падает общая активность NO-синтаз, а при отсутствии защитной вазодилатации возникают ишемические повреждения. Саркоплазматическая nNOS<sub>μ</sub> вызывает усиление токсических эффектов NO и супероксидов, что приводит к некрозу клеток.

В норме NOX2 активируется связанным с микротрубочками белком Rac1 при механическом растяжении мышцы, что усиливает генерацию активных форм кислорода (АФК). При отсутствии дистрофина идет повышенное образование АФК и нарушается образование лизосом. Это приводит к повреждению мышц.

Комплекс DAPC связан с механочувствительными депо-управляемые кальциевыми каналами, кальциевой АТФ-азой плазмалеммы, натрий-кальциевым обменником NCX. При отсутствии дистрофина поток кальция через ионные каналы и NCX усиливается, что увеличивает его концентрацию в цитоплазме. При перегрузке кальцием развивается дисфункция митохондрий. Происходит дегградации миоцитов посредством кальцийзависимой протеазы кальпаина и фосфолипазы A2 и митохондриально-зависимому некрозу.

При миодистрофии Дюшенна величина потенциала концевой пластинки не может достигнуть порогового значения, нужного для деполяризации сарколеммы. Нарушается передача сигнала в нервно-мышечном синапсе, мышцы слабеют и перестают нормально работать.

Для ассиметричного митоза MuSC популяции стволовых клеток нужен DAPC. Он играет роль в экспрессии сериновой/треониновой протеинкиназы MARK2, которая отвечает за регуляцию клеточной поляризации. При отсутствии дистрофина регенерация мышечной ткани нарушена, развивается фиброз, образуются жировая и рубцовая ткани.

Таким образом, дистрофин, изменяя физиологию миоцитов, делает миодистрофию Дюшенна серьёзным заболеванием, приводящим к смертельным осложнениям.