

ГЕННАЯ ТЕРАПИЯ АДЕНОАССОЦИИРОВАННЫМИ ВИРУСАМИ В ЛЕЧЕНИИ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИИ ДЮШЕННА

Сафина С.А.¹, Матвеева К.А.¹, Валиуллина З.А.¹, Старцева Л.В.¹, Богданова Ю.А.¹, Сулейманова Г.Ф.², Самородов А.В.³

¹ ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, e-mail: z_suleimanova@mail.ru;

² ФГБОУ ВО Башкирский государственный аграрный университет, Уфа;

³ Уфимский юридический институт МВД России, Уфа

Цель исследования – рассмотреть современные терапевтические методы генной терапии миодистрофии Дюшенна, клинические успехи в области вирусной генной терапии, а также рассмотреть эффективность нового препарата SPR-9001. Миодистрофия Дюшенна – наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, вызываемое мутацией в гене DMD, кодирующем дистрофин. Ген дистрофина – один из крупнейших генов в геноме человека. У пациентов с миодистрофией Дюшенна происходит дегенерация мышечных волокон, что приводит к ранней инвалидизации и смерти в молодом возрасте. Терапевтические средства на основе генной терапии, включая вирусную и невирусную доставку, представляют большой интерес для лечения миодистрофии Дюшенна, в частности аденоассоциированные вирусные векторы. В рамках данного обзора был произведен литературный поиск при помощи зарубежных библиографических баз данных (PubMed, Web of Science, Scopus) за последние 10 лет. Было проанализировано более 100 источников в течение полугода, в основу данной статьи легли данные 35 публикаций. В ходе исследования проведен анализ актуальных публикаций отечественных и зарубежных авторов о таргетной доставке данной группы препаратов: исследованы субоптимальная способность препаратов преодолевать гематоэнцефалический барьер, деградация частиц во время доставки, высокая реактивность иммунной системы пациента и необходимость передозировки. Чтобы обойти эти ограничения, была предложена интратекальная доставка в центральную нервную систему и периферические органы через спинномозговую жидкость, что значительно улучшает доставку малых молекул и лекарств в головной и спинной мозг. Полученные данные позволяют сделать выводы, что аденоассоциированный вирусный вектор (инструмент в терапии замены гена, векторы которого могут нацеливаться на ткани благодаря наличию капсидных белков или серотипов, обладающих сродством к определенным клеточным рецепторам) является препаратом выбора для улучшения двигательной функции у людей с миодистрофией Дюшенна за счет хорошей переносимости, минимальных побочных эффектов, безопасной доставки трансгена микродистрофина, устойчивой экспрессии и правильной локализации белка микродистрофина.

Ключевые слова: миодистрофия Дюшенна, ген DMD, SPR-9001, генная терапия, дистрофин.

GENE THERAPY WITH ADENO-ASSOCIATED VIRUSES IN THE TREATMENT OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

Safina S.A.¹, Matveeva K.A.¹, Valiullina Z.A.¹, Startseva L.V.¹, Bogdanova Y.A.¹, Suleymanova G.F.², Samorodov A.V.³

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: z_suleimanova@mail.ru;

² Bashkir State Agrarian University, Ufa;

³ Ufa Law Institute of Ministry of Internal Affairs, Ufa

The aim is to review modern therapeutic methods of gene therapy for Duchenne muscular dystrophy, clinical advances in viral gene therapy, and to review the effectiveness of the new drug SPR-9001. Duchenne muscular dystrophy is an X-linked hereditary disease caused by a mutation in the DMD gene, which encodes dystrophin. The dystrophin gene is one of the most important genes in the human genome. In patients with Duchenne muscular dystrophy, muscle fibers degenerate, which leads to early disability and death at a young age. Gene therapy-based therapeutics, including viral and non-viral delivery, are very attractive for the treatment of Duchenne muscular dystrophy, in particular adeno-associated viral vectors that induce gene therapy manifestations. In this review, a literature search was conducted using foreign bibliographic databases (PubMed, Web of Science, Scopus) for the last 10 years. More than 100 sources were analyzed over six months; this article is based on data from 35 publications. The study carried out an analysis proposed by domestic and foreign authors on the targeted delivery of these groups of drugs: suboptimal ability of drugs to cross the blood-brain barrier, degradation of particles during delivery, high reactivity of the patient's immune system and the need for overdose. To overcome these limitations, intrathecal delivery to the central nervous system and peripheral organs via cerebrospinal fluid has been proposed, which significantly improves the delivery of small molecules and drugs to the brain and spinal

cord. The data obtained allow us to conclude that the adeno-associated viral vector, a tool in the therapy of gene replacements, cells can target tissues due to the presence of capsid proteins or serotypes with affinity for individual cellular receptors, is the drug of choice for improving motor function in people with Duchenne muscular dystrophy. due to better tolerability, minimal influencing factors, safe delivery of the microdystrophin transgene and stable expression and logical localization of the microdystrophin protein.

Keywords: duchenne muscular dystrophy, the gene DMD, SPR-9001, gene therapy, dystrophin.

Введение

Современные методики борьбы с воспалительными процессами в рамках лечения мышечной дистрофии Дюшенна, использующие кортикостероиды, несмотря на способность тормозить прогрессирование патологии, ограничены в своей эффективности и часто провоцируют нежелательные реакции. Альтернативой традиционным методам, предоставляющим кратковременное улучшение, выступает этиотропная стратегия, которая направлена на устранение корневых причин недуга, в особенности коррекцию мутации гена DMD. Достижение коррекции уровня дистрофина рассматривается как один из перспективных вариантов терапии [1].

Цель исследования – изучить современные терапевтические методы генной терапии миодистрофии Дюшенна, перспективные разработки в области вирусной генной терапии, рассмотреть эффективность нового препарата SPR-9001 в лечении миодистрофии Дюшенна.

Материал и методы исследования

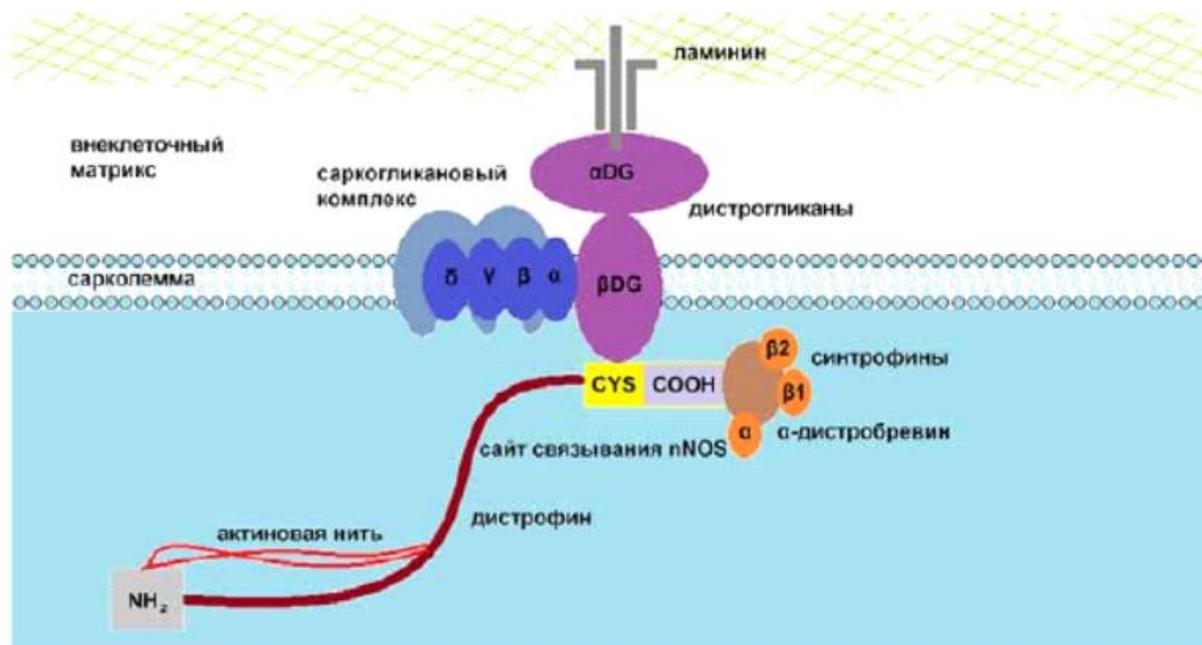
Для написания обзора использовались электронные поисковые системы: PubMed, Embase, Cochrane Library до ноября 2023 г. Поиск проводился с использованием ключевых слов: «мышечная дистрофия Дюшенна», «дистрофин», «аденоассоциированные вирусы», SPR-9001. Обзор составлен в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [2].

Результаты исследования и их обсуждение

Мышечная дистрофия Дюшенна – генетически детерминированное заболевание, сцепленное с X-хромосомой, клинически характеризующееся прогрессирующей мышечной слабостью, с частотой 1 на 3500–6000 рожденных мальчиков. Это вызвано мутацией гена DMD, который кодирует дистрофин, субсарколеммальный белок, необходимый для структурной стабильности мышц. Генетические дефекты гена делятся на: делеции (65%), дупликации (5–10%) и точечные мутации (10–15%). В настоящее время не существует радикального лечения. Симптомы проявляются в детском возрасте (ограничение подвижности и ранние респираторные осложнения). К основным признакам и симптомам относятся нарушения походки, начинающиеся в раннем детстве, с более поздним появлением нарушений функций дыхания и сердца, что напрямую влияет на прогноз [3]. Респираторные осложнения сокращают продолжительность жизни пострадавших. Не существует лечения, которое изменило бы эволюцию заболевания, хотя кортикостероиды и новые методы генной терапии

уменьшают прогрессирование заболевания [4]. У людей с мышечной дистрофией Дюшенна развивается слабость дыхательных мышц, что приводит к нарушению клиренса дыхательных путей и со временем – к дыхательной недостаточности и смерти. Оценка эффективности кашля по жизненной емкости легких, пиковой скорости кашля и максимальному давлению на вдохе и выдохе использовалась для определения оптимального времени начала применения препаратов для терапии кашля [5]. Большинство пациентов становятся тяжелыми инвалидами, нуждающимися в постороннем уходе. Типичными проблемами, возникающими при длительной неподвижности, являются пролежни, тромбозы венозной системы нижних конечностей и аспирационная пневмония. В качестве предикторов возникновения тромбоэмболических осложнений в легочной артерии у пациентов с диагностированным тромбозом венозной системы выступают D-димеры и антитромбин III, как было установлено с помощью многофакторного статистического анализа [6, 7]. Нормальное функционирование дыхательной системы, сравнимое с функционированием у их здоровых ровесников, отмечается у младенцев, страдающих мышечной дистрофией Дюшенна. Эти рано выявленные случаи не предполагают необходимости в расширенных диагностических или лечебных процедурах. С появлением тотального скрининга новорожденных и развитием генетической диагностики множество случаев мышечной дистрофии Дюшенна теперь выявляется на самых ранних этапах жизни. В отличие от прошлых десятилетий, когда летальный исход наступал в возрасте 20–30 лет, современные методы искусственной вентиляции значительно продлили ожидаемую продолжительность жизни мальчиков до более чем 40 лет. В возрасте между 18 и 20 годами больные мышечной дистрофией Дюшенна часто начинают использовать неинвазивные способы вентиляции с положительным давлением при появлении признаков дыхательной недостаточности. В возрасте 12–20 лет снижение подвижности ограничивает функцию дыхательных путей, что снова увеличивает риск вторичной пневмонии и дыхательной недостаточности при вирусных заболеваниях. Отсутствие ходьбы провоцирует развитие сколиоза. Обычно это начинается с искривления грудопоясничного отдела и не оказывает существенного влияния на респираторный статус до дальнейшего прогрессирования [8]. В позднем периоде у пациентов наблюдается значительное снижение подвижности как легких, так и грудной клетки. Частично это снижение может быть связано с ателектазом, возникающим при уменьшении объема легких [9-11].

Миодистрофия Дюшенна является генетическим заболеванием, обусловленным мутацией гена дистрофина, расположенного на хромосоме Xp21 [12, 13]. Данный ген наследуется как сцепленный с X-хромосомой рецессивный признак, мутации приводят к ограниченной продукции белка дистрофина (рисунок), что способствует потере целостности мембраны миофибрилл с повторяющимися циклами некроза и регенерации [14-16].



Дистрофин-ассоциированный белковый комплекс [1]

Волокнистая соединительная ткань и жир постепенно замещают мышцы, что приводит к клиническим проявлениям [17, 18]. Ген дистрофина является одним из крупнейших генов в геноме человека. Этот ген, содержащий 79 экзонов и 2,5 Мб ДНК, кодирует белок с молекулярной массой 427 кДа [19]. В настоящее время не существует лекарства от мышечной дистрофии Дюшенна. Тем не менее, были достигнуты успехи в терапии, начиная с внедрения системных кортикостероидов и создания комплексной междисциплинарной помощи, включая физиотерапию и лечение желудочно-кишечных, респираторных и сердечных осложнений. Непрерывное применение кортикостероидов может первоначально задержать прогрессирование заболевания и сохранить некоторые функции, но часто связано с серьезными долгосрочными побочными эффектами. Заместительная терапия дистрофином представляет собой еще одну терапевтическую стратегию при мышечной дистрофии Дюшенна. Недавно управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration (FDA)) одобрило фосфордиамидатные морфолиноолигомеры, способные «пропускать» определенные экзоны гена, чтобы обеспечить выработку укороченного, но функционального дистрофина, для терапии группы пациентов. Этеплирсен был одобрен FDA по ускоренной схеме одобрения для пациентов с мутациями экзона 51 на основании значительного увеличения дистрофина по сравнению с исходным уровнем в течение 48 недель, что с достаточной вероятностью могло предсказать клинический эффект [20]. Последующие исследования этеплирсена подтвердили локализацию дистрофина в сарколемме и его накопление с течением времени и показали функциональное ослабление

легочной недостаточности и более длительную ходьбу по сравнению с контрольной группой с совпадением по мутации, а также увеличение выживаемости при непрямом сравнении лечения с использованием стандартной терапии. Из-за специфичности мутаций они не являются вариантом лечения примерно 70% населения с мышечной дистрофией Дюшенна. Генная терапия представляет собой еще одну терапевтическую стратегию лечения, основанную на использовании вирусного вектора для доставки функционального гена в целях компенсации мутировавшего гена с потенциалом длительного эффекта лечения после однократного введения [21]. Генная терапия потенциально может улучшить исход тяжелых заболеваний после однократного введения. Развитие генной терапии требует обширной разработки на каждом этапе: необходимы доклиническая работа по созданию и оценке средств доставки терапии, разработка программ клинических разработок и создание крупномасштабного производственного процесса. Новаторские генные методы лечения вызывают побочные эффекты, поскольку исследователи сталкиваются с множеством проблем, характерных для этого метода лечения.

Следовательно, преимущества этих методов лечения выходят за рамки предоставления знаний о лечении какого-либо одного заболевания, а также создают новые платформы и парадигмы, которые ускорят развитие будущих генных терапий [2, 22, 23]. Открытия в области генной терапии, в том числе стратегии внедрения лекарственных средств с использованием вирусного и невирусного подхода, оказались весьма перспективными для терапии нервно-мышечных патологий и, в частности, для борьбы с мышечной дистрофией Дюшенна [24–26]. Векторы на основе аденоассоциированных вирусов особенно интересуют ученых в контексте разработки новых методов лечения [27–29]. Тем не менее, даже после тщательного системного применения некоторые трудности все еще сохраняются. К ним относятся трудности в проникновении через гематоэнцефалический барьер, агрессивная реакция иммунной системы пациентов, а также риск, что может потребоваться увеличение дозировки. Исследования, направленные на решение этих вопросов, предлагают новаторский метод интратекальной доставки прямо в центральную нервную систему и через спинномозговую жидкость. Ожидается, что применение этого подхода значительно оптимизирует перенос препарата в мозговую ткань, показывая преимущества перед традиционной системной доставкой [30, 31]. Терапевтические стратегии, которые в настоящее время находятся на стадии оценки, включают терапию стволовыми клетками, заместительную ферментную терапию, терапию на основе РНК или ДНК (антисмысловые олигонуклеотиды) и генную заместительную терапию на основе вирусных векторов, включая аденоассоциированные вирусы [32, 33, 34].

Аденоассоциированные вирусы – инструмент в терапии замены гена. С небольшими модификациями нативного вируса они непатогенны и в целом безопасны для человека. Рекомбинантные векторы благодаря своим уникальным серотипам, как естественно встречающимся, так и тем, что были разработаны недавно, обладают потенциалом направленного воздействия на разнообразные ткани. Специфическое сродство этих серотипов к целевым клеточным рецепторам определяет их уникальность. Процесс выборки серотипа очень важен, особенно в контексте их способности трансграничного проникновения гематоэнцефалического барьера. Дополнительным условием для успешной доставки трансгена является точный отбор адаптированного для данного контекста промотора клеток, поскольку он и впоследствии регуляторные элементы играют значительную роль в эффективной экспрессии трансгена внутри клеток-хозяев. Колоссальное влияние на постинтернализационную активность вектора оказывает также композиция его геномной структуры [2, 32].

SRP-9001 является кандидатом на генную терапию для улучшения двигательной функции у людей с мышечной дистрофией Дюшенна. SRP-9001 развертывает аденоассоциированный вирус серотипа rh74 (AAVrh74) для переноса функциональной копии отсутствующего или дефектного гена дистрофина в мышечные клетки. Данный препарат предназначен для доставки гена, кодирующего так называемый белок микродистрофина, который работает аналогично нормальному дистрофину, хотя и имеет меньший размер. В терапии используется безвредный модифицированный вирус (AAVrh74), обладающий высокой аффинностью к мышечной ткани, что позволяет осуществлять адресную доставку. Кроме того, у него есть специфический для мышц промотор – элемент ДНК, контролирующий активность гена, называемого МНСК7, предназначенный для усиления активности гена в сердечных и скелетных мышцах. В клиническом исследовании SRP-9001, проведенном в 2020 году, приняли участие четыре пациента – мальчики 4–7 лет. Препарат вводился пациентам однократно, внутривенно. Все нежелательные явления (n = 53) были расценены как легкие (33 [62%]) или умеренные (20 [38%]), серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. Восемнадцать нежелательных явлений считались связанными с лечением, наиболее частым из которых была рвота (9 из 18 явлений [50%]). У трех пациентов было временное повышение уровня γ -глутамилтрансферазы, которое разрешилось кортикостероидами. Через 12 недель иммуногистохимия образцов биопсии икроножной мышцы выявила сильную экспрессию трансгена у всех пациентов, в среднем 81,2% мышечных волокон экспрессировали микродистрофин со средней интенсивностью 96% в сарколемме. Вестерн-блоттинг показал среднюю экспрессию 74,3% без корректировки жира или фиброза и 95,8% с корректировкой.

У всех пациентов продемонстрированы функциональное улучшение показателей NSAA и снижение уровня креатинкиназы (после лечения по сравнению с исходным уровнем), которые сохранялись в течение 1 года [35].

Функциональные возможности двигательной системы у мальчиков, страдающих мышечной дистрофией Дюшенна и находящихся под наблюдением в амбулаторных условиях, подверглись оценке с помощью различных тестирований. Измерения включали наблюдение за продолжительностью восхождения по четырем лестницам, фиксацию времени, необходимого для 100-метровой ходьбы, а также применяли интегрированную амбулаторную методику оценки North Star (NSAA) – оценка моторной функции у юных пациентов с мышечной дистрофией Дюшенна. Отмечено значительное улучшение результатов испытаний по истечении 90 дней терапии в сравнении с данными, зарегистрированными до начала терапии. Увеличение на 8,6 балла по шкале NSAA зарегистрировано по прошествии трехлетнего периода после начала применения SRP-9001 в сравнении с изначальными показателями.

Критерии исключения участников из дальнейшего участия в исследовании заключались в следующем:

- наличие проблем в работе почек и печени, определенных согласно методическим указаниям протокола эксперимента;
- использование любого лекарства для пропуска экзона, если до скрининга прошло менее шести месяцев;
- выявление патологий кардиоваскулярной системы при проведении эхокардиографического обследования [23].

Исследование, проведенное компанией для Roche Group, также показало положительный результат в лечении мышечной дистрофии Дюшенна. Промежуточные результаты первых 11 участников когорты 1 показали устойчивую экспрессию микродистрофина и безопасность препарата. За 48 недель применения SRP-9001 участники эксперимента в целом показали повышение NSAA балла (North Star Ambulatory Assessment – шкала оценки функциональных возможностей пациента, состоящая из 17 пунктов, которая служит для оценки функциональных возможностей пациента), однако это увеличение не достигло статистической значимости по сравнению с группой, которой давали плацебо. Результаты данного исследования станут основой в разработке дизайна клинического исследования 3-й фазы. Также было проведено исследование для оценки экспрессии SRP-9001 в течение 260 недель путем внутривенных инфузий, доказывающее безопасность препарата. Участниками стали дети от 3 до 7 лет с мышечной дистрофией Дюшенна, ранее не лечившиеся кортикостероидами или принимающие стабильную дозу, эквивалентную пероральным кортикостероидам, не менее 12 недель. На 30-й день у участников в возрасте до 3 лет была

проведена оценка кишечной моторики по специальной шкале Bayley-III, а у участников до 5 лет – 100-метровый тест на время. На 90-й день было проведено количественное сравнение текущего уровня экспрессии гена микродистрофина с исходным с помощью иммунофлуоресценции и вестерн-блоттинга [32].

В 2022 году было проведено еще одно рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SRP-9001 путем измерения биологических и клинических конечных точек в трех частях: два 48-недельных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых периода и открытый период наблюдения (часть 3). Пациенты, рандомизированные в группу плацебо в части 1, получили возможность лечения с помощью SRP-9001 в части 2. В исследовании приняли участие дети от 3 до 6 лет включительно, с установленным клиническим диагнозом «мышечная дистрофия Дюшенна».

Первая часть вышеупомянутого исследования была направлена на отслеживание изменений уровня микродистрофинов в организме и показателей NSAA. Согласно полученным результатам, пациенты, получавшие SRP-9001, достигли средней активности микродистрофина на уровне 28,1% после 12 недель лечения. Кроме того, показатели NSAA у мальчиков в возрасте от 4 до 5 лет, получавших SRP-9001, значительно улучшились по сравнению с теми, кто получал плацебо.

Вторая часть исследования была посвящена оценке пациентов, которые в первой части получали плацебо, но затем им был назначен SRP-9001. Сравнение показателей у этих пациентов и контрольной группы, сопоставимой по возрасту и использованию стероидов, продемонстрировало, что показатель NSAA у пациентов, получавших SRP-9001, был в среднем на 2 балла выше. В частности, группа, получавшая SRP-9001, увеличила свой показатель NSAA на 1,3 балла, в то время как в контрольной группе он снизился на 0,7 балла.

Для анализа использовался индекс NSAA, демонстрирующий динамику общего балла амбулаторной оценки North Star, измеряемый относительно начальных показателей. В исследовании анализировались параметры, второстепенные по своему значению: изменения в способности испытуемых подниматься с земли, время преодоления дистанций в 10 и 100 метров. Дополнительно изучалось варьирование уровней экспрессии микродистрофина от отмеченной базовой точки, количественно определяемое по проценту позитивно окрашенных волокон дистрофина (IF Percent Dystrophin Positive Fibers) и с применением метода иммунной флуоресценции [31].

Заключение

Анализ литературы и клинического исследования продемонстрировал, что SPR-9001 обеспечивает функциональное улучшение, которое превосходит наблюдаемое при стандартном лечении, хорошо переносится и вызывает минимальные побочные эффекты.

Список литературы

1. Зайнитдинова М.И., Смирнихина С.А., Лавров А.В., Еремин И.И., Пулин А.А. Генотерапевтические подходы к лечению миодистрофии Дюшенна // Гены и клетки. Том XIV. 2019. №4. С. 6-18. DOI: 10.23868/201912026.
2. Белобородов В.А., Воробьев В.А., Семинский И.Ж. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. 2023. № 12. С. 5-9.
3. de Souza F., Bittar Braune C., Dos Santos Nucera APC. Duchenne muscular dystrophy: an overview to the cardiologist // Expert Rev Cardiovasc. Ther. 2020. Vol. 12. no. 18. P. 867-872. DOI: 10.1080/14779072.2020.1828065.
4. Leiva-Cepas F., Montaña Martínez A., López-López I. Update on Duchenne muscular dystrophy // Semergen. 2021. Vol. 7. no. 47. P. 472-481. DOI: 10.1016/j.semerg.2021.06.008.
5. Camela F, Gallucci M, Ricci G. Cough and airway clearance in Duchenne muscular dystrophy // Paediatr Respir Rev. 2019. no. 31. P. 35-39. DOI: 10.1016/j.prrv.2018.11.001.
6. Ураков А.Л., Гуревич К.Г., Камилов Ф.Х., Золотухин К.Н., Самородов А.В., Халиуллин Ф.А. Уровни антитромбина III и D-димеров как предикторы развития тромбоемболии лёгочной артерии у пациентов с тромбозом глубоких вен // Казанский медицинский журнал. 2017. № 6. С. 957-962. DOI: 10.17750/KMJ2017-957.
7. Самородов А.В., Золотухин К.Н., Заболотский Д.В., Александрович Ю.С., Баширова Л.И. Особенности тромбоэластографического профиля пациентов с COVID-19 в условиях ОРИТ // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. №6. С. 39-44. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-6-39-44.
8. MacKintosh EW, Chen ML, Benditt JO. Lifetime Care of Duchenne Muscular Dystrophy // Sleep Med. Clin. 2020. Vol. 4. no. 15. P. 485-495. DOI: 10.1016/j.jsmc.2020.08.011.
9. Duan D., Goemans N., Takeda S., Mercuri E., Aartsma-Rus A. Duchenne muscular dystrophy // Nat Rev Dis Primers. 2021. Vol. 18. P. 13. DOI: 10.1038/s41572-021-00248-3.
10. Erkut E., Yokota T. CRISPR Therapeutics for Duchenne Muscular Dystrophy // Int. J. Mol. 2022. Vol. 6. no. 23. P. 1832. DOI: 10.3390/ijms23031832.
11. Chemello F., Bassel-Duby R., Olson E.N. Correction of muscular dystrophies by CRISPR gene editing // J. Clin. Invest. 2020. Vol. 1. no. 6. P. 2766-2776. DOI: 10.1172/JCI136873.
12. Ferizovic N., Summers J., de Zárate I.B.O., Werner C., Jiang J., Landfeldt E., Buesch K. Prognostic indicators of disease progression in Duchenne muscular dystrophy: A literature review and evidence synthesis // PLoS One. 2022. no. 25. P. 17. DOI: 10.1371/journal.pone.0265879.

13. Wells DJ. What is the level of dystrophin expression required for effective therapy of Duchenne muscular dystrophy? // *J. Muscle Res. Cell. Motil.* 2019. Vol. 2. no. 40. P. 141-150. DOI: 10.1007/s10974-019-09535-9.
14. Verhaart I.E.C., Aartsma-Rus A. Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy // *Nat. Rev. Neurol.* 2019. Vol. 7. no. 15. P. 373-386. DOI: 10.1038/s41582-019-0203-3.
15. Mhandire D.Z., Burns D.P., Roger A.L., O'Halloran K.D., ElMallah M.K. Breathing in Duchenne muscular dystrophy: translation to therapy // *J. Physiol.* 2022. Vol. 15. no. 600. P. 3465-3482. DOI: 10.1113/JP281671.
16. Mackenzie S.J., Nicolau S., Connolly A.M., Mendell J.R. Therapeutic Approaches for Duchenne Muscular Dystrophy: Old and New // *Semin. Pediatr. Neurol.* 2021. no. 4. P. 37. DOI: 10.1016/j.spen.2021.100877.
17. Babbs A., Chatzopoulou M., Edwards B., Squire S.E., Wilkinson I.V.L., Wynne G.M., Russell A.J., Davies K.E. From diagnosis to therapy in Duchenne muscular dystrophy // *Biochem. Soc. Trans.* 2020. Vol. 3. no. 30. P. 813-821. DOI: 10.1042/BST20190282.
18. Salmaninejad A., Jafari Abarghan Y., Bozorg Qomi S., Bayat H., Yousefi M., Azhdari S., Talebi S., Mojarrad M. Common therapeutic advances for Duchenne muscular dystrophy (DMD) // *Int. J. Neurosci.* 2021. Vol. 4. no. 131. P. 370-389. DOI: 10.1080/00207454.2020.1740218.
19. Podkalicka P., Mucha O., Dulak J., Loboda A. Targeting angiogenesis in Duchenne muscular dystrophy // *Cell Mol Life Sci.* 2019. Vol. 8. no. 76. P. 1507-1528. DOI: 10.1007/s00018-019-03006-7.
20. Klimchak A.C., Sedita L.E., Rodino-Klapac L.R., Mendell J.R., McDonald C.M., Gooch K.L., Malone D.C. Assessing the value of delandistrogene moxeparvovec (SRP-9001) gene therapy in patients with Duchenne muscular dystrophy in the United States // *J. Mark Access Health Policy.* 2023. Vol. 1. no. 11. P. 26. DOI: 10.1080/20016689.2023.2216518.
21. Asher D., Dai D., Klimchak A.C., Sedita L.E., Gooch K.L., Rodino-Klapac L. Paving the way for future gene therapies: A case study of scientific spillover from delandistrogene moxeparvovec // *Mol. Ther Methods Clin. Dev.* 2023. Vol. 9. no. 30. P. 474-483. DOI: 10.1016/j.omtm.2023.08.002.
22. Urakov A.L., Samorodov A.V., Kamilov F.Kh., Mustafin I.G., Khaliullin F.A. Features of P-selectin expression and platelet aggregation under the action of medications // *Pharmacy.* 2017. Vol. 66. no. 3. P. 43-46.
23. Grounds M.D., Terrill J.R., Al-Mshhdani B.A., Duong M.N., Radley-Crabb H.G., Arthur P.G. Biomarkers for Duchenne muscular dystrophy: myonecrosis, inflammation and oxidative stress // *Dis. Model Mech.* 2020. no. 2. P. 13. DOI: 10.1242/dmm.043638.
24. Korinthenberg R. A new era in the management of Duchenne muscular dystrophy // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2019. Vol. 3. no. 61. P. 292-297. DOI: 10.1111/dmcn.14129.

25. Mackenzie S.J., Nicolau S., Connolly A.M., Mendell J.R. Therapeutic Approaches for Duchenne Muscular Dystrophy: Old and New // *Semin Pediatr Neurol*. 2021. no. 4. P. 37. DOI: 10.1016/j.spen.2021.100877.
26. Elankovan N., Dickson G. Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy // *J. Neuromuscul Dis*. 2021. Vol. 2. no. 8. P. 303-316. DOI: 10.3233/JND-210678.
27. Duan D. Systemic AAV Micro-dystrophin Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy // *Mol. Ther*. 2018. Vol. 3. no. 10. P. 2337-2356. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.07.011.
28. Kamilov F.K., Timirkhanova G.A., Samorodov A.V., Khaliullin F.A. Choosing potential dissolution medium to study the influence of water-insoluble substances on aggregation of platelets within preclinical studies under conditions in vitro // *Biology and Medicine*. 2013. Vol. 5. no. 1. P. 15-19.
29. Asher D.R., Thapa K., Dharia S.D., Khan N., Potter R.A., Rodino-Klapac L.R., Mendell J.R. Clinical development on the frontier: gene therapy for duchenne muscular dystrophy // *Expert Opin. Biol. Ther*. 2020. Vol. 3. no. 20. P. 263-274. DOI: 10.1080/14712598.2020.1725469.
30. Patterson G., Conner H., Groneman M., Blavo C., Parmar M.S. Duchenne muscular dystrophy: Current treatment and emerging exon skipping and gene therapy approach // *Eur. J. Pharmacol*. 2023. no. 15. P. 947. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.175675.
31. Gomez Limia C., Baird M., Schwartz M., Saxena S., Meyer K., Wein N. Emerging Perspectives on Gene Therapy Delivery for Neurodegenerative and Neuromuscular Disorders // *J. Pers. Med*. 2022. Vol. 12. no. 30. P. 1979. DOI: 10.3390/jpm12121979.
32. Crudele J.M., Chamberlain J.S. AAV-based gene therapies for the muscular dystrophies // *Hum. Mol. Genet*. 2019. no. 1. P. 28. DOI: 10.1093/hmg/ddz128.
33. Luo W., Chen X., Ye L., Jia W., Zhao Y., Zhang Y., Hu X., Zhuang F., Qian J., Zheng C., Liang G., Wang Y., Samorodov A.V. Kaempferol attenuates streptozotocin-induced diabetic nephropathy by downregulating traf6 expression: the role of traf6 in diabetic nephropathy // *Journal of Ethnopharmacology*. 2021. P. 268. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113553.
34. Mendell J.R., Sahenk Z., Lehman K., Nease C., Lowes L.P., Miller N.F., Iammarino M.A., Alfano L.N., Nicholl A., Al-Zaidy S., Lewis S., Church K., Shell R., Cripe L.H., Potter R.A., Griffin D.A., Pozsgai E., Dugar A., Hogan M., Rodino-Klapac L.R. Assessment of Systemic Delivery of rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin in Children With Duchenne Muscular Dystrophy: A Nonrandomized Controlled Trial // *JAMA Neurol*. 2020. Vol. 9. no. 77. P. 1122-1131. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1484.
35. Potter R.A., Griffin D.A., Heller K.N., Peterson E.L., Clark E.K., Mendell J.R., Rodino-Klapac L.R. Dose-Escalation Study of Systemically Delivered rAAVrh74.MHCK7.micro-dystrophin in the

mdx Mouse Model of Duchenne Muscular Dystrophy // Hum. Gene Ther. 2021. no. 32. P. 375-389.
DOI: 10.1089/hum.2019.255.