

<https://doi.org/10.25208/vdv16737>



Восстановление экспрессии дефицитных белков кожи у больных врожденным буллезным эпидермолизом: эффективность гентамицина

© Артамонова О.Г.*, Карамова А.Э., Кубанов А.А., Чикин В.В., Мончаковская Е.С.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

Врожденный буллезный эпидермолиз — группа редких наследственных заболеваний кожи, в основе которых лежат мутации генов структурных белков эпидермиса и дермо-эпидермального соединения. Клинически врожденный буллезный эпидермолиз характеризуется появлением эрозий и пузырей на коже и слизистых оболочках в ответ на любое незначительное воздействие. В настоящее время лечение врожденного буллезного эпидермолиза является только симптоматическим, а все патогенетические методы терапии находятся в стадии разработки. Одним из новых возможных патогенетических направлений в терапии буллезного эпидермолиза является применение антибиотиков из группы аминогликозидов (гентамицина, генетицина, паромомицина). В ряде исследований показана возможность гентамицина способствовать сквозному прочтыванию стоп-кодона и возобновлять синтез коллагена VII типа в кератиноцитах и фибробластах у больных буллезным эпидермолизом с нонсенс-мутациями в гене *COL7A1*. В обзоре рассмотрены возможности терапии гентамицином больных врожденным буллезным эпидермолизом, описан механизм его действия, обобщены данные клинических исследований, посвященных применению гентамицина у больных врожденным буллезным эпидермолизом.

Ключевые слова: врожденный буллезный эпидермолиз; коллаген VII типа; гентамицин; нонсенс-мутации; *COL7A1*

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована в рамках выполнения государственного задания ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России «Совершенствование методов терапии больных врожденным буллезным эпидермолизом, основанных на восстановлении экспрессии структурных белков кожи» на 2021–2023 гг.

Для цитирования: Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Кубанов А.А., Чикин В.В., Мончаковская Е.С. Восстановление экспрессии дефицитных белков кожи у больных врожденным буллезным эпидермолизом: эффективность гентамицина. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(1):24–30. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16737>



<https://doi.org/10.25208/vdv16737>

Deficient skin proteins rescue of expression in patients with epidermolysis bullosa: efficacy of gentamicin

© Olga G. Artamonova*, Arfenya E. Karamova, Alexey A. Kubanov, Vadim V. Chikin, Ekaterina S. Monchakovskaya

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Epidermolysis bullosa is a group of rare hereditary skin diseases based on mutations in the genes of structural proteins of the epidermis and the dermal-epidermal junction. Clinically, epidermolysis bullosa is characterized by the appearance of erosions and blisters on the skin and mucous membranes in response to any minor impact. Currently, the treatment of epidermolysis bullosa is only symptomatic. Pathogenetic methods of the epidermolysis bullosa therapy are under development. One of the new possible pathogenetic directions in the treatment of epidermolysis bullosa is aminoglycoside antibiotics (gentamicin, geneticin, paromomycin). A number of studies have shown the ability of gentamicin to promote readthrough terminating codon and resume the synthesis of type VII collagen in keratinocytes and fibroblasts in patients with epidermolysis bullosa with nonsense mutations in the *COL7A1*. The review presented the possibilities of gentamicin therapy for patients with epidermolysis bullosa, describes the mechanism of its action, summarizes data from clinical trials.

Keywords: epidermolysis bullosa; collagen VII; gentamicin; nonsense mutations; *COL7A1*

Conflict of interest: authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the manuscript was prepared and published as part of the fulfillment of the state task of the Federal State Budgetary Institution «GNCDC» of the Ministry of Health of the Russian Federation «Improvement of methods of therapy for patients with congenital epidermolysis bullosa based on restoration of expression of structural proteins of the skin» for 2021–2023.

For citation: Artamonova OG, Karamova AE, Kubanov AA, Chikin VV, Monchakovskaya ES. Deficient skin proteins rescue of expression in patients with epidermolysis bullosa: efficacy of gentamicin. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2024;100(1):24–30. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16737>



Введение

Врожденный буллезный эпидермолиз (БЭ) — группа редких наследственных заболеваний кожи, в основе которых лежат мутации генов структурных белков эпидермиса и дермо-эпидермального соединения. Клиническая картина врожденного БЭ представлена пузырями и/или эрозиями на коже и слизистых оболочках, образующихся в ответ на незначительную механическую травму [1].

У больных врожденным БЭ выявлено более 700 мутаций: миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции, мутации рамки считывания, инсерции, мутации сайта сплайсинга [2]. Тяжесть течения и выраженность клинических проявлений врожденного БЭ определяются характером мутации. Мутации происходят в генах, отвечающих за синтез структурных белков эпидермиса и дермо-эпидермального соединения: *KRT5*, *KRT14*, *DSP*, *PKP1*, *PLEC*, *ITGA6*, *ITGB4*, *LAMB3*, *LAMA3*, *LAMC2*, *COL17A1*, *COL7A1* и *KIND1*. Тяжелое течение болезни отмечается при пограничном и дистрофическом БЭ, синдроме Киндлера, при которых нарушается синтез структурных белков кожи коллагена VII и XVII типов, ламинина-332, αβ4-интегрина и киндлина, отвечающих за прочность соединения клеток эпидермиса и базальной мембраны, что приводит к образованию длительно незаживающих эрозий и язв даже при незначительном травмировании [3]. Длительно незаживающие эрозивно-язвенные дефекты — предрасполагающие факторы развития плоскоклеточного рака кожи, который, в свою очередь, является частой причиной смертности данной группы больных [4].

Наиболее тяжелые проявления врожденного БЭ ассоциируются с нонсенс-мутациями. Так, от 10 до 25% вызывающих заболевание мутаций гена *COL7A1*, кодирующего коллаген VII типа, — основной компонент якорных фибрилл, структур, отвечающих за прикрепление эпидермиса к дерме в дермо-эпидермальном соединении, представляют собой нонсенс-мутации [5, 6]. Эти мутации приводят к появлению стоп-кодона и преждевременной терминации синтеза белка, необходимого для построения якорных фибрилл. Прекращение его выработки ведет к значительному уменьшению сопротивляемости кожи и слизистых оболочек даже к минимальным механическим нагрузкам.

В настоящее время все методы терапии врожденного БЭ являются симптоматическими и направлены на ускорение заживления эрозивно-язвенных дефектов кожи и слизистых оболочек, предотвращение развития вторичной инфекции, коррекцию осложнений и сопутствующей патологии [7]. Патогенетические подходы в лечении врожденного БЭ находятся на различных этапах разработки и внедрения. К перспективным относят исследования в области белковой, клеточной и генной терапии [8, 9]. Общая цель методов терапии больных врожденным БЭ — восстановление продукции структурных белков эпидермиса и ускорение заживления эрозивно-язвенных дефектов.

Одной из особенностей БЭ является мозаицизм, который заключается в конкурентном размножении клеток при спонтанном возникновении рекуррентной мутации и восстановлении непрерывной рамки считывания нормального транскрипта мутантного белка. Фенотипически ревертантный мозаицизм проявляется в виде образования участков здоровой кожи в местах эрозивно-язвенных поражений кожи [10].

Способность восстановить в клетке синтез нормального транскрипта мутантного белка была показана для антибиотиков группы аминогликозидов, которые, воздействуя на активный центр рибосомы, осуществляют сквозное прочтение стоп-кодонов, в том числе возникающих при мутациях в структурных белках кожи.

Механизм действия гентамицина на уровень экспрессии коллагена VII типа заключается в сквозном прочтении стоп-кодона посредством связывания со специфическим участком рРНК и нарушении взаимодействия кодона с антикодоном в области аминоктил-тРНК-связывающего участка, тем самым приводя к образованию полноразмерного белка у больных врожденным БЭ [11]. В эксперименте *in vitro* продемонстрирована также способность гентамицина восстанавливать синтез ламинина-332 у больных пограничным БЭ с выявленными нонсенс-мутациями [12]. Основными компонентами гентамицинового комплекса выступают гентамицины группы С — С1, С1а и С2. Считается, что их содержание в гентамициновом комплексе составляет около 80%, а антибиотическая активность в отношении микроорганизмов практически одинакова. Гентамицины группы С наиболее значимы для антибактериальной терапии, так как обладают повышенной устойчивостью к действию ферментов, инактивирующих аминогликозиды, что обеспечивает их эффективность против микроорганизмов, устойчивых к канамицину. Остальные 20% приходятся на минорные компоненты, к которым относят гентамицины группы А, гентамицины группы В, гентамицин Х и ряд других. Минорные компоненты гентамицинового комплекса имеют гидроксильные группы при атомах углерода в положениях 3' и 4', снижающие эффективность антибиотиков, вследствие чего они не представляют интереса для лечебной практики. Однако именно минорный компонент гентамицин Х2 был идентифицирован как индуцирующий считывание стоп-кодона [13].

Гентамицин в терапии наследственных заболеваний с нонсенс-мутациями

Более 1800 наследственных заболеваний человека вызвано нонсенс-мутациями, приводящими к формированию преждевременного стоп-кодона и прекращению синтеза функционального белка. Согласно базе данных мутаций генов человека (The Human Gene Mutation Database), 12% всех зарегистрированных мутаций являются нонсенс-мутациями [5].

В целом ряде исследований *in vitro* и *in vivo* показано, что аминогликозидные антибиотики могут подавлять преждевременную терминацию и способствовать синтезу первичного полноразмерного белка при таких генетических заболеваниях, как муковисцидоз, мышечная дистрофия Дюшенна, гемофилия, спинальная мышечная атрофия и др. [11, 14–17].

Так, в открытом исследовании I. Sermet-Gaudelus и соавт. (2007) [14] показано, что внутривенное введение гентамицина больным с муковисцидозом привело к улучшению респираторного статуса. Доказано, что *in vitro* аминогликозидные антибиотики (гентамицин) подавляют нонсенс-мутации, локализованные в гене, кодирующем белок регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (*CFTR*), позволяя продолжить трансляцию до естественного стоп-кодона. Терапия аминогликозидами признана мутационно-специфичной

и перспективной у больных наследственными заболеваниями с нонсенс-мутациями.

Гентамицин в терапии врожденного буллезного эпидермолиза

В 2014 г. J. Coogan и соавт. [18] впервые обнаружили способность антибиотиков из группы аминогликозидов (генетицина, гентамицина и паромомицина) способствовать сквозному прочтыванию стоп-кодонов и индуцировать синтез коллагена VII типа в клеточных линиях кератиноцитов и фибробластов, выделенных от больных рецессивным дистрофическим БЭ с нонсенс-мутациями в гене *COL7A1*. В кожных лоскутах, выращенных в лабораторных условиях, синтезированный коллаген VII типа путем сквозного прочтывания стоп-кодона аминогликозидами встроился в зону дермо-эпидермального соединения в функционально активном состоянии. Гентамицин способствовал сквозному прочтыванию стоп-кодона посредством связывания со специфическим участком рРНК, нарушая взаимодействие кодона с антикодоном в области аминоксил-тРНК-связывающего участка, тем самым возобновляя образование первичного полноразмерного белка. Результаты исследования подтвердили потенциальную возможность применения аминогликозидов в терапии больных с рецессивным дистрофическим БЭ и другими наследственными заболеваниями кожи, вызванными нонсенс-мутациями.

В 2017 г. D.T. Woodley и соавт. [11] представили результаты двойного слепого плацебо-контролируемого пилотного исследования, где оценивалась безопасность и эффективность местного и внутрикожного применения гентамицина у 5 пациентов с рецессивным дистрофическим БЭ с нонсенс-мутациями. Проведенное иммунофлюоресцентное антигенное картирование (ИАК) после топического применения и внутрикожного введения гентамицина у больных врожденным БЭ показало повышение экспрессии коллагена VII в области дермо-эпидермального соединения. В то же время после применения плацебо-препаратов уровень экспрессии коллагена VII не изменился.

V. Lincoln и соавт. (2018) опубликовали данные экспериментов *in vitro*, где гентамицин способствовал восстановлению синтеза ламинина-332 при пограничном БЭ [12]. С помощью иммуноблота, иммунофлуоресцентной микроскопии и создания 3D-модели, эквивалентной коже, *in vitro* было показано, что синтез ламинина-β3, индуцированный гентамицином, приводил к восстановлению сборки, секреции и отложения ламинина-332 в области дермо-эпидермального соединения, а также к правильной поляризации интегрина-αβ4 в базальных кератиноцитах.

Y. Li и соавт. (2020) представили клиническое наблюдение пациента в возрасте 6 месяцев со среднетяжелым генерализованным пограничным БЭ [19]. Больному было назначено топическое применение 0,3% мази с гентамицином ежедневно в течение 3 месяцев совместно с плацебо-препаратом. Авторы наблюдали ускорение заживления эрозий, уменьшение возникновения пузырей в месте применения гентамицина и ухудшение на фоне применения плацебо. Наблюдалось восстановление экспрессии коллагена XVII типа при проведении ИАК. В течение 2 месяцев после применения гентамицина наблюдалась ремиссия. Кроме того, 3 пациентам с тяжелым генерализованным погра-

ничным БЭ с нонсенс-мутациями в генах *LAMA3* и *LAMB3* в течение 2 недель наносили 0,5% мазь с гентамицином 2 раза/сут на дно эрозий/язв. Период наблюдения составил 3 месяца. Клинически наблюдалось ускорение заживления. По результатам ИАК экспрессия ламинина-332 восстановилась. Образования антител к ламинину-332 в крови и коже не наблюдалось [19].

В работе J. Hammersen и соавт. (2019) больным тяжелым генерализованным пограничным БЭ в возрасте от 2,0 до 6,5 месяца внутривенно и внутримышечно вводили раствор гентамицина в дозе 7,5 мг/кг/сут в течение 3 месяцев [20]. Наблюдалось ускорение заживления эрозий, уменьшение возникновения пузырей у всех пациентов, кроме одного (у 1 пациента отмечалось ухудшение). По результатам ИАК была выявлена минимальная экспрессия ламинина-332.

J.H. Hung и соавт. (2021) наблюдали больную пограничным БЭ с 2 мутациями (нонсенс-мутация и мутация сайта сплайсинга) в гене *LAMB3* [21]. В течение 1 недели пациентке наносили 0,3% мазь с гентамицином 1 раз/сут на дно эрозий/язв. Клинически наблюдалось ускорение заживления. По результатам ИАК на 7-е сутки экспрессия ламинина-332 восстановилась.

В работе K. Osipowicz и соавт. (2020) [22] 4 пациентам с тяжелым генерализованным рецессивным дистрофическим БЭ с мутациями в гене *COL7A1* (нонсенс-мутация и мутация сайта сплайсинга) в течение 4 недель проводилось полоскание полости рта 0,3% раствором гентамицина 2 раза/сут. Клинически наблюдалось ускорение заживления и сокращение площади эрозий в полости рта в 2 раза. По результатам ИАК экспрессия коллагена VII типа восстановилась.

L. Martínez-Santamaría и соавт. (2022) представили клиническое наблюдение пациентки с простым БЭ и мышечной дистрофией с нонсенс-мутацией в гене *PLEC1*, кодирующей плектин [23]. Пациентке провели 2 курса внутривенных инъекций гентамицина по 7,5 мг/кг ежедневно в течение 14 дней с периодом наблюдения 120 и 150 дней соответственно. После лечения гентамицином экспрессия плектина в биоптатах кожи сохранялась в течение, как минимум, 5 месяцев. Нежелательные явления не зарегистрированы.

Клинические исследования с применением гентамицина у больных врожденным буллезным эпидермолизом

В 2022 г. были опубликованы данные открытого пилотного нерандомизированного клинического исследования [24]. Оно включало в себя 5 пациентов: 2 больных со среднетяжелым генерализованным пограничным БЭ и 3 — с тяжелым генерализованным пограничным БЭ с нонсенс-мутациями в генах *LAMA3* и *LAMB3*. Двум пациентам вводили 7,5 мг/кг раствора гентамицина ежедневно в течение 14 дней, 3 пациентам — 10 мг/кг раствора гентамицина 2 раза/сут в течение 24 дней. Через 1 месяц наблюдалось сокращение площади эрозий на 50%, через 3 месяца — на 85%. Период наблюдения составил 3 месяца. По результатам ИАК экспрессия ламинина-332 восстановилась. Образования антител к ламинину-332 в крови и коже не наблюдалось. Нежелательные явления не зарегистрированы.

Представлены данные завершеного клинического исследования, направленного на применение гентамицина у больных врожденным БЭ: «Терапия гентамицином пациентов с рецессивным дистрофическим БЭ

с нонсенс-мутациями (Gentamicin Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Patients with Nonsense Mutations)» [25].

В исследование было включено 5 пациентов в возрасте от 8 до 31 года с рецессивным дистрофическим БЭ с нонсенс-мутациями. Всем пациентам применялся гентамицин — наружно в виде мази и в виде раствора для внутривенного введения, а также плацебо. 0,1% мазь с гентамицином сульфатом и мазевая основа (плацебо) применялась 3 раза/сут в течение 2 недель на две неинфицированные эрозии. Внутривенное введение раствора гентамицина в дозе 8 мг/сут и плацебо выполнялись в область неповрежденной кожи в течение 2 дней. Период наблюдения составил 1 и 3 месяца соответственно. Нежелательных реакций зарегистрировано не было. Результаты наружного применения гентамицина продемонстрировали улучшение заживления, уменьшение числа эрозий в сравнении с плацебо.

В настоящее время в США проводится клиническое исследование «Внутривенная терапия гентамицином при рецессивном дистрофическом БЭ (Intravenous Gentamicin Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa)» [26]. Цель исследования — оценить безопасность и эффективность внутривенного введения гентамицина у больных рецессивным дистрофическим БЭ. Исследователи полагают, что внутривенное введение позволит одновременно воздействовать на все имеющиеся у пациента эрозии/язвы, в отличие от топического применения гентамицина.

Критериями включения в исследование являются: пациенты с рецессивным дистрофическим БЭ в возрасте 7 лет и старше, пациенты с рецессивным дистрофическим БЭ и пациенты с установленной нонсенс-мутацией в гене *COL7A1*, снижение или отсутствие экспрессии коллагена VII типа в биоптатах кожи больных рецессивным дистрофическим БЭ, культивированные фибробласты из кожи больных рецессивным дистрофическим БЭ, способные продуцировать полноценные альфа-цепи 290 kDa коллагена VII с добавлением гентамицина 400

мг/мл в культуре/среде, возможность сидеть или лежать в течение 30 мин для внутривенных инъекций. Критериями исключения являлись: применение гентамицина в течение 6 недель до начала исследования, нарушение слуха, заболевание почек, беременность или лактация, применение лекарственных препаратов с ото- и нефротоксичностью, участие в другом клиническом исследовании, целью которого является повышение экспрессии коллагена VII типа, с применением системных препаратов.

В исследование планируется включить 9 больных: 6 пациентов (3 взрослых и 3 детей) будут получать гентамицин внутривенно (7,5 мг/кг) ежедневно в течение 14 дней. Трое взрослых пациентов будут получать гентамицин внутривенно (7,5 мг/кг) раз в 2 недели в течение 3 месяцев. Период наблюдения — 6 месяцев. Планируется оценивать экспрессию коллагена VII типа в биоптатах кожи больных рецессивным дистрофическим БЭ.

Исследование продолжается, его результаты на сегодняшний день не опубликованы.

Заключение

В настоящее время результаты экспериментальных и клинических исследований применения антибиотиков из группы аминогликозидов (гентамицин, гентамицин и паромомицин) у больных врожденным БЭ с нонсенс-мутациями доказывают их возможность способствовать сквозному прочтыванию стоп-кодонов и индуцировать синтез коллагена VII типа в клеточных линиях кератиноцитов и фибробластов. Эффективность такой терапии подтверждена результатами ИАК. Дальнейшие разработки и совершенствование применения нонсенс-супрессивной терапии аминогликозидами может привести к созданию нового, неинвазивного метода лечения пациентов с врожденным БЭ, несущих нонсенс-мутации, что позволит улучшить качество жизни таких пациентов, отсрочить развитие плоскоклеточного рака кожи и увеличить продолжительность жизни. ■

Литература/References

1. Fine JD, Bruckner-Tuderman L, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Has C, et al. Inherited epidermolysis bullosa: updated recommendations on diagnosis and classification. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(6):1103–1126. doi: 10.1016/j.jaad.2014.01.903
2. Dang N, Murrell DF. Mutation analysis and characterization of COL7A1 mutations in dystrophic epidermolysis bullosa. *Exp Dermatol.* 2008;17(7):553–568. doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00723.x
3. Fine J. D. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:12. doi: 10.1186/1750-1172-5-12
4. Fine JD, Johnson LB, Weiner M, Suchindran C. Cause-specific risks of childhood death in inherited epidermolysis bullosa. *J Pediatr.* 2008;152(2):276–280. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.06.039
5. Zingman LV, Park S, Olson TM, Alekseev AE, Terzic A. Aminoglycoside-induced translational read-through in disease: overcoming nonsense mutations by pharmacogenetic therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(1):99–103. doi: 10.1038/sj.clpt.6100012
6. Uitto J, Christiano AM. Molecular basis for the dystrophic forms of epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene. *Arch Dermatol Res.* 1994;287(1):16–22. doi: 10.1007/BF00370713
7. Denyer J, Pillay E, Clapham J. Best practice guidelines for skin and wound care in epidermolysis bullosa. International Consensus. *Wounds International.* URL: www.woundsinternational.com
8. Rashidghamat E, McGrath JA. Novel and emerging therapies in the treatment of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Intractable Rare Dis Res.* 2017;6(1):6–20. doi: 10.5582/irdr.2017.01005
9. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Мончаковская Е.С. Врожденный буллезный эпидермолиз: современные методы диагностики и терапии. Перспективы регенеративной медицины. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2020;96(1):10–17. [Kubanov AA, Karamova AE, Monchakovskaya ES. Congenital epidermolysis bullosa: modern methods of diagnosis and therapy. Prospects for regenerative medicine. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(1):10–17. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv551-2020-96-1-10-17
10. Has C, Nyström A, Saeidian AH, Bruckner-Tuderman L, Uitto J. Epidermolysis bullosa: Molecular pathology of connective tissue components in the cutaneous basement membrane zone. *Matrix Biol.* 2018;71–72:313–329. doi: 10.1016/j.matbio.2018.04.001
11. Woodley DT, Cogan J, Hou Y, Lyu C, Marinkovich MP, Keene D, et al. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic

epidermolysis bullosa patients. *The J Clin Invest*. 2017;127(8):3028–3038. doi: 10.1172/JCI92707

12. Lincoln V, Cogan J, Hou Y, Hirsch M, Hao M, Alexeev V, et al. Gentamicin induces LAMB3 nonsense mutation readthrough and restores functional laminin 332 in junctional epidermolysis bullosa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(28):E6536–E6545. doi: 10.1073/pnas.1803154115

13. Выдрин А.В., Шихалеев И.В., Махортов В.Л., Щеренко Н.Н., Колчанова Н.В. Изучение компонентного состава препаратов гентамицина сульфата. *Химико-фармацевтический журнал*. 2003;37(8):52–54. [Vydrin AF, Shikhaleev IV, Makhortov VL, Shcherenko NN, Kolchanova NV. Component composition of gentamicin sulfate preparations. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2003;37(8):52–54. (In Russ.)] doi: 10.30906/0023-1134-2003-37-8-52-54

14. Sermet-Gaudelus I, Renouil M, Fajac A, Bidou L, Parbaille B, Pierrot S, et al. In vitro prediction of stop-codon suppression by intravenous gentamicin in patients with cystic fibrosis: A pilot study. *BMC Med*. 2007;5:5. doi: 10.1186/1741-7015-5-5

15. Malik V, Rodino-Klapac LR, Viollet L, Wall C, King W, Al-Dahhak R, et al. Gentamicin-induced readthrough of stop codons in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2010;67(6):771–780. doi: 10.1002/ana.22024

16. Wagner KR, Hamed S, Hadley DW, Gropman AL, Burstein AH, Escolar DM, et al. Gentamicin treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy due to nonsense mutations. *Ann Neurol*. 2001;49(6):706–711

17. Linde L, Kerem B. Introducing sense into nonsense in treatments of human genetic diseases. *Trends Genet*. 2008;24(11):552–563. doi: 10.1016/j.tig.2008.08.010

18. Cogan J, Weinstein J, Wang X, Hou Y, Martin S, South AP, et al. Aminoglycosides restore full-length type VII collagen by overcoming premature termination codons: therapeutic implications for dystrophic epidermolysis bullosa. *Mol Ther*. 2014;22(10):1741–1752. doi: 10.1038/mt.2014.140

19. Li Y, Shen J, Liang J, Zheng L, Chen F, Yao Z, et al. Gentamicin induces COL17A1 nonsense mutation readthrough in junctional epidermolysis bullosa. *J Dermatol*. 2020;47(3):e82–e83. doi: 10.1111/1346-8138.15230

20. Hammersen J, Neuner A, Wild F, Schneider H. Attenuation of severe generalized junctional epidermolysis bullosa by systemic treatment with gentamicin. *Dermatology*. 2019;235(4):315–322. doi: 10.1159/000499906

21. Hung JH, Hou PC, Huang FC, Hsu CK. Topical gentamicin ointment induces LAMB3 nonsense mutation readthrough and improves corneal erosions in a patient with junctional epidermolysis bullosa. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021;49(3):309–312. doi: 10.1111/ceo.13912

22. Osipowicz K, Wychowski P, Nieckula P, Shamsa S, Wertheim-Tysarowska K, Wozniak K, et al. Efficacy of gentamicin 0.3% solution of oral erosions healing in patients with severe generalized recessive dystrophic epidermolysis bullosa and its impact on the expression of type VII collagen. *Postepy Dermatol Alergol*. 2021;38(6):979–984. doi: 10.5114/ada.2020.97072

23. Martínez-Santamaría L, Maseda R, de Arriba MDC, Membrilla JA, Sigüenza AI, Mascías J, et al. Evaluation of systemic gentamicin as translational readthrough therapy for a patient with epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy owing to PLEC1 pathogenic nonsense variants. *JAMA Dermatol*. 2022;158(4):439–443. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0112

24. Mosallaei D, Hao M, Antaya RJ, Levian B, Kwong A, Cogan J, et al. Molecular and clinical outcomes after intravenous gentamicin treatment for patients with junctional epidermolysis bullosa caused by nonsense variants. *JAMA Dermatol*. 2022;158(4):366–374. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5992

25. База данных международных клинических исследований. «Терапия гентамицином пациентов с РДБЭ с нонсенс-мутациями». [Gentamicin Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa Patients with Nonsense Mutations]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03012191> (accessed: 31.10.2023).

26. База данных международных клинических исследований. «Внутривенная терапия гентамицином при РДБЭ». [Intravenous Gentamicin Therapy for Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03392909> (accessed: 31.10.2023).

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — О.Г. Артамонова; концепция и дизайн статьи, редактирование текста статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.Э. Карамова, А.А. Кубанов; редактирование текста статьи, одобрение окончательной версии статьи — В.В. Чикин; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — Е.С. Мончаковская.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, collection and processing of material, writing the text of the article — Olga G. Artamonova; concept and design of the article, editing the text of the article, approval of the final version of the article — Arfenya E. Karamova, Alexey A. Kubanov; editing the text of the article, approval of the final version of the article — Vadim V. Chikin; literature analysis, collection and processing of material, writing the text of the article — Ekaterina S. Monchakovskaya.

Информация об авторах

***Артамонова Ольга Григорьевна** — к.м.н.; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cniikvi.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cniikvi.ru

Чикин Вадим Викторович — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cniikvi.ru

Мончаковская Екатерина Сергеевна; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6402-0962>; eLibrary SPIN: 9859-1912; e-mail: monchakovskaya@cniikvi.ru

Information about the authors

***Olga G. Artamonova** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

Arfena E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Vadim V. Chikin — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Ekaterina S. Monchakovskaya; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6402-0962>; eLibrary SPIN: 9859-1912; e-mail: monchakovskaya@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 01.11.2023

Принята к публикации: 30.01.2024

Опубликована онлайн: 09.02.2024

Submitted: 01.11.2023

Accepted: 30.01.2024

Published online: 09.02.2024