

¹К. А. АЙТБАЕВ, ^{2,3}И. Т. МУРКАМИЛОВ, ⁴В. В. ФОМИН, ⁵З. Ф. ЮСУПОВА, ⁵Т. Ф. ЮСУПОВА, ⁵Ф. А. ЮСУПОВ

РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ЦЕЛЕВЫХ ГЕНОВ КАК ПРОРЫВНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: В ФОКУСЕ РНК-ТЕРАПИЯ

¹НИИ молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан²Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан³ГОУ ВПО Кыргызско-Российский славянский университет, Бишкек, Кыргызстан⁴ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия⁵Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

Недавние достижения в области получения, очистки и клеточной доставки РНК в организм пациента позволили разработать терапевтические средства на основе РНК для лечения широкого спектра заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых. РНК-терапия представляет собой новое, быстро развивающееся направление медицины, которое использует в качестве терапевтического средства различные молекулы РНК. Эти препараты экономически эффективны, относительно просты в производстве и могут воздействовать на ранее не поддающиеся медикаментозному лечению патологические процессы. В настоящее время все РНК-препараты подразделены на 5 групп и включают: антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) — antisense oligonucleotides (ASO); малые интерферирующие РНК (сиРНК) — small interfering RNAs (siRNAs); микроРНК (миРНК) — microRNAs (miRNAs); РНК-аптамеры (RNA aptamers) и мРНК (mRNAs). РНК-терапевтические препараты предназначены для регуляции активности генов и, в зависимости от избранной стратегии, могут заменять, дополнять, исправлять, подавлять или устранять экспрессию целевого гена. В данном мини-обзоре рассматриваются проблемы и преимущества, связанные с использованием препаратов на основе РНК, различные подходы к их доставке в клетки пациента, а также механизмы действия отдельных РНК-препаратов. Кроме того, приведены сведения об эффективности некоторых препаратов на основе РНК, которые в настоящее время проходят клинические испытания или уже получили одобрение регулирующих органов.

Ключевые слова: терапия на основе антисмысловых нуклеотидов (АСО), РНК-терапия, мРНК-терапия, си-РНК-терапия, РНК-аптамеры, сердечно-сосудистые заболевания.

Recent advances in the field of obtaining, purification and cellular delivery of RNA into the patient's body have allowed to develop RNA-based therapeutic tools for treatment of a wide range of diseases, including cardiovascular ones. RNA therapy is a new, rapidly developing area of medicine that uses various RNA molecules as therapeutic agent. These medications are cost-effective, relatively easy to manufacture and can treat previously untreatable pathological processes. Currently, all RNA medications are divided into five groups and include antisense oligonucleotides (ASO), small interfering RNAs (siRNAs), microRNAs (miRNAs), RNA aptamers and mRNAs. RNA therapeutic drugs are designed to regulate the activity of genes and, depending on the chosen strategy, can replace, supplement, correct, suppress or eliminate the expression of the target gene. This mini review considers the challenges and advantages associated with the use of RNA-based medications, various approaches to their delivery to the patient's cells, as well as the mechanisms of action of selected RNA medications. In addition, the review provides information on effectiveness of selected RNA-based drugs that are currently undergoing clinical trials or have already received regulatory approval.

Key words: antisense nucleotide-based therapy (ASO), RNA therapy, mRNA therapy, siRNA therapy, RNA aptamers, cardiovascular diseases.

HEALTHCARE. 2024; 1: 34—43.

REGULATION OF TARGET GENE EXPRESSION AS A BREAKTHROUGH DIRECTION IN TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES: FOCUS ON RNA THERAPY

K. A. Aitbaev, I. T. Murkamilov, V. V. Fomin, Z. F. Yusupova, T. F. Yusupova, F. A. Yusupov

Несмотря на определенные успехи в лечении, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) находятся на первом месте в большинстве стран мира, унося ежегодно около 18 млн человеческих жизней [1]. Одна из причин этого состоит в плохой изученности молекулярной основы большинства ССЗ, что находит отражение в росте заболеваемости и смертности от них даже в странах с высокоразвитыми здра-

воохранением и биомедицинскими исследованиями. Другой, не менее важный фактор, — отсутствие эффективных лекарственных средств. Так, если проанализировать историю лечения большинства ССЗ, включая сердечную недостаточность, артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца, то выяснится, что она была ограничена, в основном, небольшими органическими молекулами, например,

сердечными гликозидами, бета-блокаторами, ангиотензинпревращающим ферментом, блокаторами рецепторов ангиотензина и кальциевых каналов, нитратами, статинами и т. д. [2]. Чаще всего самые последние новые лекарства от ССЗ представляли собой не что иное, как комбинацию уже одобренных и используемых терапевтических средств, а не новые соединения. В этой связи, усилия в этом направлении, предпринятые в последние годы, были направлены на создание альтернативных терапевтических средств, включая пептиды, антитела и нуклеиновые кислоты, которые открыли новые возможности в лечении ССЗ [3].

РНК-терапия — это новое направление медицины, которое в качестве лекарственных средств использует различные молекулы на основе РНК. Хотя РНК-терапия получила известность лишь недавно, тем не менее ее разработка продолжается в течение нескольких десятилетий [4—7]. В первых экспериментах изучалась возможность использования информационной (матричной) РНК (мРНК) с целью искусственной экспрессии белка *in vivo* [6, 7]. В этих первоначальных работах, где доставка *in vitro* транскрибируемой (IVT) мРНК в ткани мышей осуществлялась путем внутримышечной инъекции, эффективность экспрессии белка из инъецированных мРНК оказалась столь же высокой (судя по уровням белка, экспрессируемого из инъецированной нуклеиновой кислоты), как и при использовании векторов, кодируемых ДНК [6]. В следующем ключевом исследовании уже была использована лабораторная мРНК вазопрессина для кратковременной коррекции несахарного диабета у крыс [7]. После этих первоначальных успешных экспериментов с мРНК в качестве терапевтических векторов начали применяться и другие молекулы на основе РНК. В настоящее время все они подразделены на 5 групп и включают: антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) — antisense oligonucleotides (ASO); малые интерферирующие РНК (siРНК) — small interfering RNAs (siRNAs); микроРНК (миРНК) — microRNAs (miRNAs); РНК-аптамеры (RNA aptamers) и мРНК (mRNAs) [6—11]. Как свидетельствуют данные по разработке двух вакцин против COVID-19 от Moderna и Pfizer/BioNTech с использованием технологии мРНК, терапия на основе молекул РНК может быть спроектирована, разработана, оценена, произведена

и распространена в сравнительно короткие сроки. Однако более подробно эти вопросы, а также теория и функциональные аспекты различных методов РНК-терапии рассмотрены в других публикациях [8, 12, 13].

Цель исследования — описать и обобщить основные семейства РНК-терапевтических средств, используемых или разрабатываемых в настоящее время для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также рассмотреть механизм действия отдельных РНК-препаратов.

Терапия на основе антисмысловых олигонуклеотидов (АСО)

В настоящее время выделяют технологические аспекты, которые ускорили клиническое применение терапии на основе АСО в качестве терапевтических средств лечения ССЗ (более подробно читайте в литературе [14, 15]). АСО представляют собой короткие (длиной 18—30 нуклеотидов) синтетические одноцепочечные нуклеиновые кислоты, которые связываются с клеточной РНК-мишенью по принципу комплементарности [15], чтобы, во-первых, нарушать или корректировать сплайсинг (от англ. *splice* — сращивать или склеивать концы чего-либо) и/или процессинг пре-мРНК, во-вторых, подавлять трансляцию, в третьих, индуцировать деградацию мРНК-мишеней [16, 17]. Каждый из этих действий, в конечном итоге, модулирует уровни целевого белка [15]. Важно отметить, что хотя АСО считаются РНК-терапевтическими, они могут быть также моно- или смешанными полимерами, состоящими из оснований РНК, ДНК и/или LNA ((locked nucleic acid, замкнутая нуклеиновая кислота) [15]. Многие АСО, кроме того, запускают пути эндогенной деградации РНК, рекрутируя РНКазу H1, которая расщепляет цепь РНК дуплексов ДНК: РНК [18]. Небольшой размер и хорошо понятные принципы, лежащие в основе дизайна последовательности АСО, помогают предотвратить потенциальную токсичность, сопряженную с нецелевым связыванием [19]. *In vivo* АСО с немодифицированными фосфодиэфирными связями быстро разрушаются сывороточными нуклеазами и выводятся из кровотока почками [20]. Поэтому для улучшения фармакокинетики и фармакодинамики в состав АСО вводятся многочисленные химические модификации нуклеотидов [9]. Например, фосфодиэфирные связи

АСО могут заменяться фосфоротиоатными связями для усиления устойчивости к нуклеазам и снижения гидрофильности при сохранении устойчивой активности РНКазы H1 [9, 21]. Наконец, необходимо указать и еще на одно важное свойство АСО — в большинстве своем они не требуют специализированных транспортных средств для их доставки в ткани или клетки [9].

Некоторые мишени, такие как пропротеин-конвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), липопротеин (а) (Lp(a)) и ANGPTL3 (angiopoietin-related protein 3, ангиопоэтин-подобный белок 3), генетически связаны с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями [22—24]. Как упоминалось выше, свойства АСО и олигонуклеотидных терапевтических средств позволяют им эффективно достигать каждой ткани, включая печень и сердце [9]. В настоящее время имеется довольно значительное количество АСО, одобренных FDA в качестве терапевтических соединений. Однако для лечения ССЗ одобрение FDA получили лишь 2 препарата: мипомерсен (торговое название *Kynamro*) и воланесорсен.

Мипомерсен предназначен для лечения гомозиготной семейной гиперхолестеринемии (ГоСГ), редкого генетического заболевания, при котором мутированы оба аллеля рецептора липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [26]. Без лечения ГоСГ приводит к снижению клиренса циркулирующего холестерина ЛПНП в плазме [25]. Соединение *Kynamro* представляет собой 2'-О-метоксиэтилхимерную АСО второго поколения, который сконструирован с помощью фосфоротиоатных, а не фосфодиэфирных связей, характерных для природных РНК [25, 26]. Кроме того, АСО содержит нуклеотиды ДНК в центре молекулы с 2'-О-метоксиэтил-модифицированными нуклеотидами РНК на концах [26]. В печени этот препарат инициирует деградацию мРНК, кодирующей аполипопротеин (Апо) В-100, ключевой структурный элемент ЛПНП и его метаболического предшественника, липопротеина очень низкой плотности [26]. Снижение уровня белка АпоВ в свою очередь снижает содержание холестерина ЛПНП и липопротеина (а) (Lp(a)) в крови [26, 27]. Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы III (NCT00607373), завершённое в 2010 г., показало, что мипомерсен эффективно ингибирует продукцию белка АпоВ примерно на 25 % и сни-

жает уровень холестерина ЛПНП у пациентов с ГоСГ, которые уже получали гиполипидемическую терапию липидоснижающими препаратами [25, 28]. Тем не менее несколько последующих исследований выявили побочные эффекты применения мипомерсена у пациентов, включая серьезные реакции в месте инъекции и гриппоподобные симптомы [28, 29]. Кроме того, сообщалось о серьезном риске повреждения печени. По данным функциональных проб печени, примерно у каждого 3-го пациента, получавшего мипомерсен, обнаруживались измеримые признаки гепатотоксичности [30—33]. Поэтому в апреле 2021 г. этот препарат был снят с продажи на открытом рынке.

Другой известный препарат АСО (воланесорсен) эффективно снижает уровень триглицеридов в плазме. Он нацелен на мРНК, кодирующую печеночный аполипопротеин С-III (АПОС3) [34, 35]. Разработан фирмами Ionis Pharmaceuticals и Akcea Therapeutics, зарегистрирован под торговой маркой Waylivra. У пациентов с синдромом семейной хиломикронемии (СХХ) еженедельные дозы воланесорсена заметно снижали уровень триглицеридов (1700 мг/дл против 90 мг/дл по сравнению с плацебо) [35]. В 2019 г. исследование III фазы APPROACH также показало, что средний уровень триглицеридов снизился на 77 % у пациентов, получавших воланесорсен, по сравнению с увеличением на 18 % у пациентов в группе плацебо [36]. Установлено, что воланесорсен снижает уровень триглицеридов ниже порога риска острого панкреатита, вызванного триглицеридами [36]. Однако поскольку большинство АСО могут широко распределяться и накапливаться в печени и почках с периодом полураспада 2—4 нед, у воланесорсена были обнаружены некоторые признаки побочных эффектов, связанных с тромбоцитопенией и риском кровотечения [37, 38]. Несмотря на эти побочные эффекты, значительное снижение уровня липидов в плазме явилось основанием для того, чтобы Европейская комиссия одобрила воланесорсен в 2019 г. в качестве единственного эффективного препарата для лечения пациентов с СХХ [39].

В настоящее время разрабатываются многочисленные АСО второго и третьего поколений для лечения не только ССЗ, но и других, опасных для жизни и редких генетических заболеваний, включая спинальную мышечную

атрофию (спинраза), мышечную дистрофию Дюшенна (виондис 53) и наследственный транстиретиновый амилоидоз (инотерсен) [40—43]. Хотя краткосрочная безопасность АСО изучалась в доклинических и клинических исследованиях, потенциальные последствия длительного применения АСО до сих пор остаются неясными [19]. Кроме того, некоторые возможные побочные эффекты могут возникать из-за химии АСО или последующих событий, связанных с вовлечением в процесс мишени. По этим причинам требуется длительное наблюдение за пациентами, получающими препараты АСО, чтобы определить их эффективность и побочные явления в долгосрочной перспективе. Несмотря на эти, не решенные до конца проблемы, АСО-терапия все же является большим шагом вперед в лечении пациентов с некоторыми ранее неизлечимыми заболеваниями.

РНК-интерференция для подавления генов

Открытие РНК-интерференции (РНКи) полностью изменило наше понимание процессов экспрессии и регуляции генов [44]. РНКи — это естественный процесс посттранскрипционной регуляции мРНК [44]. Помимо регуляции экспрессии эндогенных генов, РНКи также защищает организм от чужеродных нуклеиновых кислот [44]. Селективный эффект РНК-интерференции на экспрессию генов обеспечивает ей широкие возможности для применения, например, такие как определение функции (функций) вновь открытых генов, или же идентификация новых и терапевтически значимых генов. У млекопитающих РНКи запускается короткими двухцепочечными РНК (дцРНК) эндогенного или экзогенного происхождения (синтетические РНК, патогены). Существует два основных типа РНКи: малые интерферирующие РНК (сиРНК) и микроРНК (миРНК) [45]. Они оба нацеливаются на мРНК, используя распознавание пар оснований, и инициируют деградацию мРНК, которая затем снижает уровни соответствующего белка [45]. Однако имеются ключевые различия между этими двумя механизмами РНКи. Например, сиРНК полностью комплементарны целевой мРНК и вызывают ее расщепление и деградацию [46], тогда как последовательности миРНК содержат множественные несовпадения с их мРНК-мишенью и инициируют деградацию мРНК путем привлечения ферментов декэпирования и деаденилаз [47].

СиРНК

Стандартный препарат сиРНК представляет собой дцРНК длиной от 21 до 25 нуклеотидов с двумя неспаренными нуклеотидами на 3'-конце каждой цепи. Попадая в клетку она встраивается в комплекс RISC (RNA-induced silencing complex), после чего происходит удаление из комплекса одной из цепей сиРНК (цепи-спутницы, *passenger-strand*). Оставшаяся цепь (ведущая, *guide-strand*) связывается по принципу комплементарности со своей РНК-мишенью, и, если комплементарность полная, происходит разрезание целевой РНК, что приводит к деградации мРНК и снижению уровня экспрессии гена и соответствующего белка [48—51]. Первоначально терапевтические сиРНК сталкивались с множеством проблем, таких как иммуногенность, специфичность и нестабильность; однако было проведено множество исследований по оптимизации структуры и доставки лекарственных средств сиРНК. Многие препараты сиРНК получили одобрение FDA, в то время как другие в настоящее время проходят клинические испытания [8]. Большинство сиРНК-терапевтических средств или лекарств-кандидатов, ориентированных на сердечно-сосудистую систему, предназначены для лечения патологических состояний посредством доставки в печень. Инклизирин, продаваемый как леквио, одобрен в ЕС и США для лечения первичной гиперхолестеринемии или смешанной дислипидемии в конце 2021 г. [52, 53]. Инклизирин представляет собой искусственную сиРНК, конъюгированную с GalNAc (N-ацетилгалактозамин) на смысловой цепи для обеспечения специфической доставки в печень [54]. При абсорбции гепатоцитами инклизирин нацеливается на мРНК, кодирующую PCSK9, снижая тем самым экспрессию белка PCSK9 [55]. При этом инклизирин увеличивает уровень рецептора ЛПНП на поверхности клеток за счет снижения его оборота, что в конечном итоге снижает уровень ХС ЛПНП в крови из-за увеличения поглощения ХС ЛПНП печенью [52].

МикроРНК (миРНК)

МиРНК представляют собой короткие некодирующие РНК, которые играют жизненно важную роль в клеточных функциях посредством посттранскрипционной регуляции генов [56, 57]. Как упоминалось выше, нуклеотидные последовательности миРНК содержат множественные

несовпадения с их мРНК-мишенью, что может привести к нежелательным (нецелевым) эффектам. Однако эти несоответствия могут быть также полезными, поскольку позволяют одновременно нацеливаться на несколько различных мРНК. МиРНК обычно связываются с 3'UTR (нетранслируемой областью) мРНК и подавляют их трансляцию или привлекают деаденилазы и/или ферменты декэпирования для облегчения деградации мРНК-мишеней [58]. Примечательно, что небольшая часть микроРНК, по сообщениям, может повышать экспрессию генов [59]. В настоящее время на рынке нет терапевтических средств с миРНК. Однако число патентов и клинических испытаний ингибиторов миРНК (анти-миР) и имитаторов миРНК (миРНК-миметики) растет.

Блокаторы миРНК (анти-миРНК). Поскольку нарушения в регуляции миРНК, в частности, их сверхэкспрессия, были ассоциированы со многими заболеваниями, репрессия миРНК быстро стала привлекательным подходом для терапии некоторых ССЗ. Анти-миРНК предназначены для специфического распознавания и ингибирования целевых миРНК, чтобы блокировать их связывание со своими мРНК-мишенями. С этой целью применяют различные подходы, которые основаны на использовании таких соединений, как антагомиР (анти-миР, конъюгированные с холестерином), закрытые нуклеиновые кислоты и АСО [60—62]. Все эти молекулы предназначены для связывания и секвестрации миРНК, предотвращая, таким образом, взаимодействие миРНК-мРНК [63].

МиРНК-миметики. Миметики миРНК представляют собой синтетические РНК, которые созданы по образцу эндогенных миРНК. В отличие от анти-миРНК, которые нацелены на ингибирование миРНК, сверхэкспрессирующихся при заболевании, миметики микроРНК предназначены, напротив, для замены или дополнения уровней полезных микроРНК. Терапевтические миметики миРНК, аналогично эндогенным миРНК, снижают уровень специфических генов [64]. Миметики миРНК в текущих клинических испытаниях предназначены, в основном, для терапии гепатита С и различных видов рака [65].

РНК-аптамеры

В отличие от других РНК-терапевтических средств, РНК-аптамеры используют свою трехмерную конформацию, а не специфичную последовательность оснований для распознава-

ния и спаривания со своими мишенями [67]. Подобно антителу, аптамеры (на основе ДНК, РНК или белка) связывают лиганд с очень высокой аффинностью и селективностью [66]. Хотя по функциям они аналогичны антителам на основе белков, производство РНК-аптамеров является более простым, выполняется полностью *in vitro* и более рентабельно по сравнению с изготовлением антител на основе белков [67]. РНК-аптамеры представляют собой одноцепочечные молекулы, которые выделяют с помощью метода систематической эволюции лигандов путем экспоненциального обогащения (SELEX, Systematic Evolution of Ligands by EXponential enrichment) [4, 5]. Процедура SELEX включает создание пула РНК, в котором те РНК, которые связываются с интересующими мишенями с высокой специфичностью, выделяются и обогащаются [4, 5, 67]. РНК-аптамеры демонстрируют гибкую направленность и, как было показано, связываются со специфическими молекулами, клетками и тканями [67]. В отличие от других РНК-терапевтических средств, РНК-аптамеры не ограничены внутриклеточной мишенью, и их можно сконструировать для связывания практически с любой молекулой в любом компартменте клетки [4, 5]. Связывающие свойства РНК-аптамеров позволяют им конъюгировать также с другими терапевтическими средствами или средствами для тканеспецифичной доставки [68].

В 2004 г. препарат пегаптаниб стал первым РНК-аптамером, одобренным FDA для лечения возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [69]. Пегаптаниб представляет собой 28-нуклеотидный РНК-аптамер и функционирует посредством связывания с белком, фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), и последующим блокированием его провоспалительной активности у пациентов с ВМД, предотвращая тем самым серьезные осложнения зрения [69, 70]. Другие препараты-кандидаты на основе РНК-аптамеров в настоящее время проходят клинические испытания. Например, BT200 является кандидатом в пегилированные РНК-аптамеры, которые проходят испытания фазы I или II для лечения гемофилии А, атеросклероза и инсульта. BT200 показывает многообещающие результаты и действует как антитромботический агент, связывая домен А1 фактора фон Виллебранда (VWF) — фактора, критического для тромбообразования [71].

мРНК-терапия

Эксперимент по проверке концепции терапевтических средств, кодируемых мРНК, был проведен более 30 лет назад, когда J. A. Wolff и соавт. показали, что введение *in vitro* транскрибируемой (IVT)-мРНК в скелетные мышцы мыши приводит к экспрессии интересующего белка *in vivo* [6]. В течение 1990-х годов в ходе доклинических испытаний IVT-мРНК изучались различные области применения, включая замещение белков и разработки на основе вакцин для лечения или профилактики рака и инфекционных заболеваний [6, 11, 72]. Многочисленные исследования быстро выявили несколько основных недостатков терапии мРНК, включая короткий период полувыведения РНК и неспецифическую иммуногенность. За прошедшие десятилетия многие из этих проблем были решены, и терапевтические мРНК становятся предпочтительным подходом. Несколько университетов и фармацевтических компаний, включая Moderna, BioNTech, Novartis, CureVac, Sanofi Pasteur, Glaxo Smith Kline, AstraZeneca и Alexion, разрабатывают терапевтические средства на основе мРНК [8]. Концептуально многочисленные преимущества терапевтических подходов на основе IVT-мРНК делают их такими же или даже более универсальными, чем другие методы лечения на основе нуклеиновых кислот. IVT-мРНК полностью функциональны в цитоплазме и быстро транслируются с образованием желаемых белков [8, 9, 11]. Кроме того, терапевтические средства на основе IVT-мРНК имеют лучший профиль безопасности, поскольку, в отличие от плазмидной ДНК и некоторых вирусных векторов, мРНК-терапевтические препараты неспособны интегрироваться в геном и, таким образом, устраняется риск инсерционного мутагенеза [11]. Более того, производство IVT-мРНК относительно управляемо и недорого; все эти факторы способствовали проявлению широкого интереса со стороны фармкомпаний к этому новому классу препаратов для применения в онкологии, кардиологии, эндокринологии, гематологии, легочной медицине и в качестве вакцин против инфекционных заболеваний [8, 9, 11].

В настоящее время IVT-мРНК может быть доставлена в клетки пациента двумя способами. Первый способ — методом *ex vivo*, то есть сначала осуществляется забор клеток у паци-

ента, затем после введения в них IVT-мРНК клетки возвращаются обратно пациенту. Другой альтернативой является прямая доставка IVT-мРНК с использованием различных векторов доставки [8]. Значительные усилия были затрачены на улучшение трансляционной способности и продолжительности жизни препаратов на основе IVT-мРНК *in vivo*. Они включают улучшение структурных компонентов IVT-мРНК, включая 5'-кэп, 5'- и 3'-нетранслируемые области, кодирующие последовательности и полиаденилированный хвост мРНК. Иммуностимулирующий профиль IVT-мРНК можно изменять и настраивать в зависимости от терапевтических целей. Например, для стратегии вакцинации на основе мРНК иммуностимулирующий эффект, связанный с IVT-мРНК, можно считать преимуществом, поскольку он может способствовать антиген-специфическим клеточным и гуморальным иммунным ответам. Тем не менее активация врожденного иммунитета является основным препятствием для заместительной терапии белками; поэтому для решения этой проблемы уже разработаны и продолжают разрабатываться несколько подходов, направленных на создание «деиммунизированной» мРНК [73].

В стадии разработки находятся 10 мРНК-препаратов для лечения ССЗ, из которых клинические испытания прошел лишь один — мРНК VEGF-A (Moderna). В фазе I исследования внутрисосудистое введение мРНК VEGF-A приводило к увеличению локальной экспрессии белка VEGF-A (по оценке с помощью микродиализа) и усилению кожного кровотока у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа [74]. Эти результаты явились основанием для продолжения клинических испытаний и в фазе 2a, EPICURE, планировалось определить, может ли данный мРНК терапевтический препарат восстановить ишемизированные, но жизнеспособные участки миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца [75]. Если поставленная задача увенчается успехом, то будут предоставлены доказательства того, что прямая инъекция мРНК в ишемизированную ткань может улучшить перфузию и функцию миокарда. Позитивные результаты клинического испытания фазы 2a EPICURE, представленные на конференции Американской кардиологической ассоциации в ноябре 2021 г., свидетельствуют о том, что первичная конечная точка безопасности

и переносимости была достигнута и что исследовательский анализ эффективности поддерживает дальнейшую клиническую разработку мРНК VEGFA (полный анализ данных и рукопись по результатам клинического испытания фазы 2a EPICCURE находятся в стадии подготовки) [76].

Таким образом, несомненный успех двух мРНК-вакцин против COVID-19 продемонстрировал миру эффективность и универсальность терапевтических средств на основе РНК, что привело к небывалому притоку ресурсов для разработки новых РНК-препаратов. Однако, несмотря на то, что выполняются или уже завершены более 40 клинических испытаний по оценке эффективности и безопасности различных РНК-препаратов, нацеленных на ССЗ, РНК-терапевтические средства остаются в настоящее время сравнительно неиспользованным источником для лечения этих распространенных и опасных для жизни заболеваний. В определенной степени это связано с некоторыми текущими проблемами РНК-терапии. Главной среди них является проблема клеточно-специфической доставки РНК-препаратов, которую исследователям еще предстоит решить. Тем не менее, хотя доставка РНК-препаратов в органы-мишени и их эффективное введение в клетки остаются сложными, многие преимущества РНК-препаратов (способность нацеливаться на широкий спектр генетических молекул, быстрое и эффективное производство, долгосрочный терапевтический эффект, полезность при редких заболеваниях и отсутствие риска генотоксичности) делают разработку технологий лекарственных препаратов на основе РНК выгодным вложением средств. Вдохновленные разработкой различных новых РНК-препаратов, включая вакцины против COVID-19 в 2020 г., многие исследователи прилагают беспрецедентные усилия для разработки новых препаратов на основе РНК. Поэтому есть все основания ожидать, что в недалеком будущем имеющиеся проблемы РНК-терапии, в том числе и проблема доставки РНК-препаратов в органы мишени, будут успешно решены и в арсенале медицинских работников появится большое разнообразие препаратов на основе РНК, способных эффективно лечить пациентов с некоторыми ранее неизлечимыми заболеваниями, включая и страдающих определенными нозологическими формами сердечно-сосудистой патологии.

Контактная информация:

Муркамилов Илхом Торобекович — к. м. н., и. о. доцента, врач-нефролог, председатель правления общества специалистов по хронической болезни почек. Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева.

Ул. Ахунбаева, 92, 720020, Бишкек, Киргизия.

Сл. тел.: +996 55 722-19-83.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. В. Ф.

Сбор информации и обработка материала: И. Т. М., З. Ф. Ю., Т. Ф. Ю., Ф. А. Ю.

Написание текста: И. Т. М.

Редактирование текста: К. А. А.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardiovascular diseases (CVDs). Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Yancy Clyde W., Jessup M., Bozkurt B. et al. ACC/AHA/HESA focused update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017; 70: 776—803.
3. Gupta S. K., Foinquinos A., Thum S. et al. Preclinical development of a microRNA — based therapy for elderly patients with myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68: 1557—71.
4. Ellington A. D., Szostak J. W. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature.* 1990; 346 (6287): 818—22. Available at: <https://doi.org/10.1038/346818a0>.
5. Tuerk C., Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science.* 1990; 249 (4968): 505—10. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.2200121>.
6. Wolff J. A., Malone R. W., Williams P. et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science.* 1990; 247 (4949 Pt. 1): 1465—8. Available at: <https://doi.org/10.1126/science.1690918>.
7. Jirikowski G. F., Sanna P. P., Maciejewski-Lenoir D., Bloom F. E. Reversal of diabetes insipidus in Brattleboro rats: intrahypothalamic injection of vasopressin mRNA. *Science.* 1992; 255 (5047): 996—8. Available at: [doi:10.1126/science.1546298](https://doi.org/10.1126/science.1546298).
8. Damase T. R., Sukhovshin R., Boada C. et al. The limitless future of RNA therapeutics. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021; 9: 628137. Available at: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.628137>.
9. Kulkarni J. A., Witzigmann D., Thomson S. B. et al. The current landscape of nucleic acid therapeutics. *Nat. Nanotechnol.* 2021; 16 (6): 630—43. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00898-0>.
10. Kariko K., Buckstein M., Ni H., Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity.* 2005; 23 (2): 165—75. Available at: [doi:10.1016/j.immuni.2005.06.008](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008).
11. Sahin U., Kariko K., Tureci O. mRNA-based therapeutics — developing a new class of drugs. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2014; 13(10): 759—80. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrd4278>.
12. Polack F. P., Thomas S. J., Kitchin N. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(27): 2603—15. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.

13. Baden L. R., El Sahly H. M., Essink B. et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (5): 403–16. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
14. Crooke S. T., Baker B. F., Crooke R. M., Liang X. H. Antisense technology: an overview and prospectus. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2021; 20 (6): 427–53. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00162-z>.
15. Crooke S. T., Liang X. H., Baker B. F., Crooke R. M. Antisense technology: a review. *J. Biol. Chem.* 2021; 296: 100416. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100416>.
16. Baker B. F., Lot S. S., Condon T. P. et al. 22-O-(2-Methoxy)ethyl-modified anti-intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) oligonucleotides selectively increase the ICAM-1 mRNA level and inhibit formation of the ICAM-1 translation initiation complex in human umbilical vein endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 1997; 272 (18): 11994–2000. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.18.11994>.
17. Hua Y., Vickers T. A., Baker B. F. et al. Enhancement of SMN2 exon 7 inclusion by antisense oligonucleotides targeting the exon. *PLoS Biol.* 2007; 5(4): e73. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050073>.
18. Minshull J., Hunt T. The use of single-stranded DNA and RNase H to promote quantitative 'hybrid arrest of translation' of mRNA/DNA hybrids in reticulocyte lysate cell-free translations. *Nucleic. Acids Res.* 1986; 14 (16): 6433–51. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/14.16.6433>.
19. Roberts T. C., Langer R., Wood M. J. A. Advances in oligonucleotide drug delivery. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2020; 19 (10): 673–94. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0075-7>.
20. Goodchild J., Kim B., Zamecnik P. C. The clearance and degradation of oligodeoxynucleotides following intravenous injection into rabbits. *Antisense Res. Dev.* 1991; 1 (2): 153–60. Available at: <https://doi.org/10.1089/ard.1991.1.153>.
21. Crooke S. T., Seth P. P., Vickers T. A., Liang X. H. The interaction of phosphorothioate-containing RNA targeted drugs with proteins is a critical determinant of the therapeutic effects of these agents. *J. Am. Chem. Soc.* 2020; 142 (35): 14754–71. Available at: <https://doi.org/10.1021/jacs.0c04928>.
22. Tavori H., Christian D., Minnier J. et al. PCSK9 association with lipoprotein(a). *Circ. Res.* 2016; 119 (1): 29–35. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308811>.
23. Lim G. B. Dyslipidaemia: ANGPTL3: a therapeutic target for atherosclerosis. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017; 14 (7): 381. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.91>.
24. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein(a): diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *J. Am. Col. Cardiol.* 2017; 69(6): 692–711. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>.
25. Raal F. J., Santos R. D., Blom D. J. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, for lowering of LDL cholesterol concentrations in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 375 (9719): 998–1006. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60284-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60284-X).
26. Geary R. S., Baker B. F., Crooke S. T. Clinical and preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mipomersen (kynamro ((R)): a second-generation antisense oligonucleotide inhibitor of apolipoprotein B. *Clin. Pharmacokinet.* 2015; 54 (2): 133–46. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0224-4>.
27. Kastelein J. J., Wedel M. K., Baker B. F. et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation.* 2006; 114 (16): 1729–35. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606442>.
28. Laina A., Gatsiou A., Georgiopoulos G. et al. RNA therapeutics in cardiovascular precision medicine. *Front Physiol.* 2018; 9: 953. Available at: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00953>.
29. Thomas G. S., Cromwell W. C., Ali S. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, reduces atherogenic lipoproteins in patients with severe hypercholesterolemia at high cardiovascular risk: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (23): 2178–84. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.081>.
30. Swayze E. E., Siwkowski A. M., Wancewicz E. V. et al. Antisense oligonucleotides containing locked nucleic acid improve potency but cause significant hepatotoxicity in animals. *Nucleic. Acids Res.* 2007; 35 (2): 687–700. Available at: <https://doi.org/10.1093/nar/gkl1071>.
31. Visser M. E., Wagener G., Baker B. F. et al. Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur. Heart J.* 2012; 33 (9): 1142–9. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs023>.
32. Duell P. B., Santos R. D., Kirwan B. A. et al. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J. Clin. Lipidol.* 2016; 10 (4): 1011–21. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.04.013>.
33. Fogacci F., Ferri N., Toth P. P. et al. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs.* 2019; 79 (7): 751–66. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01114-z>.
34. Ioanna Gouni-Berthold, Alexander V. J., Yang Q. et al. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabet Endocrinol.* 2021; 9 (5): 264–75. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00046-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00046-2).
35. Crooke S. T., Witztum J. L., Bennett C. F., Baker B. F. RNA-targeted therapeutics. *Cell. Metab.* 2019; 29(2): 501. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.01.001>.
36. Witztum J. L., Gaudet D., Freedman S. D. et al. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381 (6): 531–42. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>.
37. Gaudet D., Digenio A., Alexander V. et al. The approach study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). *Atherosclerosis.* 2017; 263: e10–e. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.059>.
38. Tremblay K., Brisson D., Gaudet D. Natural history and gene expression signature of platelet count in lipoprotein

- lipase deficiency. *Atherosclerosis*. 2017; 263: e100. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.325>.
39. Paik J., Duggan S. Volanesorsen: first global approval. *Drugs*. 2019; 79 (12): 1349—54. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01168-z>.
40. Nusinersen (Spinraza) for spinal muscular atrophy. *Med. Lett. Drugs. Ther.* 2017; 59 (1517): 50—2.
41. Golodirsen (Vyondys 53) for Duchenne muscular dystrophy. *Med. Lett. Drugs. Ther.* 2020; 62 (1603): 119—20.
42. Keam S. J. Inotersen: first global approval. *Drugs*. 2018; 78 (13): 1371—6. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0968-5>.
43. Benson M. D. Inotersen treatment for ATTR amyloidosis. *Amyloid*. 2019; 26 (Sup1.): 27—8. Available at: <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1582497>.
44. Elbashir S. M., Harborth J., Lendeckel W. et al. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*. 2001; 411 (6836): 494—8. Available at: <https://doi.org/10.1038/35078107>.
45. Valencia-Sanchez M. A., Liu J., Hannon G. J., Parker R. Control of translation and mRNA degradation by miRNAs and siRNAs. *Genes Dev.* 2006; 20 (5): 515—24. Available at: <https://doi.org/10.1101/gad.1399806>.
46. Lam J. K., Chow M. Y., Zhang Y., Leung S. W. siRNA versus miRNA as therapeutics for gene silencing. *Mol. Ther Nucleic Acids*. 2015; 4: e252. Available at: <https://doi.org/10.1038/mtna.2015.23>.
47. Huntzinger E., Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. *Nat. Rev. Genet.* 2011; 12 (2): 99—110. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrg2936>.
48. Zhang H., Kolb F. A., Jaskiewicz L. et al. Single processing center models for human Dicer and bacterial RNase III. *Cell*. 2004; 118 (1): 57—68. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.06.017>.
49. Bernstein E., Caudy A. A., Hammond S. M., Hannon G. J. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature*. 2001; 409 (6818): 363—6. Available at: <https://doi.org/10.1038/35053110>.
50. Scherer L. J., Rossi J. J. Approaches for the sequence-specific knockdown of mRNA. *Nat. Biotechnol.* 2003; 21 (12): 1457—65. Available at: <https://doi.org/10.1038/nbt915>.
51. Meister G., Landthaler M., Patkaniowska A. et al. Human Argonaute2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs. *Mol Cell*. 2004; 15 (2): 185—97. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.07.007>.
52. Lamb Y. N. Inclisiran: first approval. *Drugs*. 2021; 81 (3): 389—95. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01473-6>.
53. Administration USFDA. FDA approves add-on therapy to lower cholesterol among certain high-risk adults. FDA Archive. 2021. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-therapy-lower-cholesterol-among-certain-high-risk-adults>.
54. Nair J. K., Willoughby J. L., Chan A. et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J. Am. Chem. Soc.* 2014; 136 (49): 16958—61. Available at: <https://doi.org/10.1021/ja505986a>.
55. Raal F. J., Kallend D., Ray K. K. et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (16): 1520—30. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805>.
56. Rupaimoole R., Slack F. J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2017; 16 (3): 203—22. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.246>.
57. Treiber T., Treiber N., Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2019; 20 (1): 5—20. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0059-1>.
58. O'Brien J., Hayder H., Zayed Y., Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9: 402. Available at: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>.
59. Vasudevan S. Posttranscriptional upregulation by microRNAs. *Wiley Interdiscip Rev RNA*. 2012; 3 (3): 311—30. Available at: <https://doi.org/10.1002/wrna.121>.
60. Winkle M., El-Daly S. M., Fabbri M., Calin G. A. Noncoding RNA therapeutics — challenges and potential solutions. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2021; 20 (8): 629—51. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00219-z>.
61. Krutzfeldt J., Rajewsky N., Braich R. et al. Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *Nature*. 2005; 438 (7068): 685—9. Available at: <https://doi.org/10.1038/nature04303>.
62. Orom U. A., Kauppinen S., Lund A. H. LNA-modified oligonucleotides mediate specific inhibition of microRNA function. *Gene*. 2006; 372: 137—41. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.12.031>.
63. Li Z., Rana T. M. Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2014; 13(8): 622—38. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrd4359>.
64. Bader A. G., Brown D., Stoudemire J., Lammers P. Developing therapeutic microRNAs for cancer. *Gene Ther.* 2011; 18 (12): 1121—6. Available at: <https://doi.org/10.1038/gt.2011.79>.
65. Zhou L. Y., Qin Z., Zhu Y. H. et al. Current RNA-based therapeutics in clinical trials. *Curr. Gene Ther.* 2019; 19 (3): 172—96. Available at: <https://doi.org/10.2174/1566523219666190719100526>.
66. Zhou J., Bobbin M. L., Burnett J. C., Rossi J. J. Current progress of RNA aptamer-based therapeutics. *Front Genet.* 2012; 3: 234. Available at: <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00234>.
67. Talap J., Zhao J., Shen M. et al. Recent advances in therapeutic nucleic acids and their analytical methods. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2021; 206: 114368. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114368>.
68. Keefe A. D., Pai S., Ellington A. Aptamers as therapeutics. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010; 9 (7): 537—50. Available at: <https://doi.org/10.1038/nrd3141>.
69. Viores S. A. Pegaptanib in the treatment of wet, age-related macular degeneration. *Int. J. Nanomedicine*. 2006; 1 (3): 263—8.
70. Odeh F., Nsairat H., Alshaer W. et al. Aptamers chemistry: chemical modifications and conjugation strategies. *Molecules*. 2019; 25 (1). Available at: <https://doi.org/10.3390/molecules25010003>.
71. Kovacevic K. D., Greisenegger S., Langer A. et al. The aptamer BT200 blocks von Willebrand factor and platelet function in blood of stroke patients. *Sci. Rep.* 2021; 11 (1): 3092. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82747-7>.
72. Zangi L., Lui K. O., von Gise A. et al. Modified mRNA directs the fate of heart progenitor cells and induces vascular

regeneration after myocardial infarction. *Nat. Biotechnol.* 2013; 31 (10): 898—907. Available at: <https://doi.org/10.1038/nbt.2682>.

73. Zimmermann O., Homann J. M., Bangert A. et al. Successful use of mRNA-nucleofection for overexpression of interleukin-10 in murine monocytes/macrophages for anti-inflammatory therapy in a murine model of autoimmune myocarditis. *J. Am. Heart. Assoc.* 2012; 1 (6): e003293. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.003293>.

74. Gan L. M., Lagerstrom-Fermer M., Carlsson L. G. et al.: Intradermal delivery of modified mRNA encoding VEGF-A in patients with type 2 diabetes. *Nat. Commun.*

2019. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08852-4>.

75. Anttila V., Saraste A., Knuuti J. et al. Synthetic mRNA Encoding VEGF-A in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: Design of a Phase 2a Clinical Trial. *Mol. Ther — Methods Clin. Dev.* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.05.030>.

76. Collen A., Bergenhem N., Carlsson L. et al. VEGFA in RNA for regenerative treatment of heart failure. *Nat. Rev. Drug Discovery.* 2022; 21: 79—80. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00355-6>.

Поступила 04.09.2023.

Принята к печати 24.11.2023.

Читайте в следующих номерах:

Лекции и обзоры

- ✓ Дыбов О. Г. и соавт. Современные подходы к колпроктэктомии при осложненном язвенном колите
- ✓ Воронецкий А. Н. Эпидемиологические аспекты ожогов пищевода у детей, вызванные проглатыванием химических веществ

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✓ Чубрик А. С. и соавт. Моделирование влияния структуры и уровня потребления алкоголя на показатель потерянных лет здоровой жизни.

Обмен опытом

- ✓ Рагузин А. А. и соавт. Сакральная нейромодуляция в лечении нервно-мышечной дисфункции мочевого пузыря у пациентов с повреждением спинного мозга: тестовая фаза
- ✓ Батян А. Н. и соавт. Модельное исследование эффективности доз излучения при изменении графика лучевого лечения в ВЕБ-приложении

Оригинальные исследования

- ✓ Попель Г. А. и соавт. Морфологическая оценка воспалительного ответа в организме крыс при имплантации сосудистых протезов

К 100-летию журнала «Здравоохранение»(из архива)

- ✓ Кроть М. Б. Проблемы подготовки сельских врачей
- ✓ Дихтяр С. Р. К вопросу о научном усовершенствовании участкового врача