

УДК 616-092.616.08

https://doi.org/10.33619/2414-2948/119/17

РНК-ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ КАК НОВАЯ ГЕНЕРАЦИЯ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

- ©**Айтбаев К. А.**, ORCID: 0000-0003-4973-039X, SPIN-код: 9988-2474, д-р мед. наук,
Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызстан, kaitbaev@yahoo.com
- ©**Муркамилов И. Т.**, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-код: 4650-1168, д-р мед. наук,
Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызстан, murkamilov.i@mail.ru
- ©**Юсупов А. Ф.**, ORCID: 0000-0002-6449-8229, Ошский государственный университет,
г. Ош, Кыргызстан, omurbekkarasuu@gmail.com
- ©**Райимжанов З. Р.**, ORCID: 0000-0001-5746-6731, SPIN-код: 6061-6463, Главный военный
клинический госпиталь им. Н. Н. Бурденко, г. Москва, Россия, rzmam@mail.ru
- ©**Муркамилова Ж. А.**, ORCID: 0000-0002-7653-0433, SPIN-код: 3574-1870,
Кыргызско-Российский славянский университет; Центр семейной медицины №7,
г. Бишкек, Кыргызстан, murkamilovazh.t@mail.ru
- ©**Юсупов Ф. А.**, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-код: 7415-1629, д-р мед. наук,
Ошский государственный университет, г. Ош, Кыргызстан, furcat_y@mail.ru
- ©**Юсупова Т. Ф.**, ORCID: 0000-0002-8502-2203, Ошский государственный университет,
г. Ош, Кыргызстан, yusupova_tursunoy_f@mail.ru
- ©**Закиров О. Т.**, ORCID: 0009-0002-8732-7374, Ошский государственный университет,
г. Ош, Кыргызстан, omurbekkarasuu@gmail.com
- ©**Хабибуллаев К. К.**, ORCID: 0009-0004-5508-8019, Кыргызская
государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызстан, khabibullaevkomil2001@gmail.com
- ©**Абдибалиев И. А.**, ORCID: 0009-0002-0921-0410, Кыргызская
государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева,
г. Бишкек, Кыргызстан, ibadillaabdibaliev307@gmail.com

RNA THERAPEUTIC AGENTS AS A NEW GENERATION OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

- ©**Aitbaev K.**, ORCID: 0000-0003-4973-039X, SPIN-code: 9988-2474, Dr. habil., Kyrgyz State
Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, kaitbaev@yahoo.com
- ©**Murkamilov I.**, ORCID: 0000-0001-8513-9279, SPIN-code: 4650-1168, Dr. habil.,
Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev,
Bishkek, Kyrgyzstan, murkamilov.i@mail.ru
- ©**Yusupov A.**, ORCID: 0000-0002-6449-8229, Osh State University,
Osh, Kyrgyzstan, omurbekkarasuu@gmail.com
- ©**Raimzhanov Z.**, ORCID: 0000-0001-5746-6731, SPIN code: 6061-6463,
Hospital named after academical N.N.Burdenko, Moscow, Russia, rzmam@mail.ru
- ©**Murkamilova Zh.**, ORCID: 0000-0002-7653-0433, SPIN- code: 3574-1870, Kyrgyz-Russian
Slavic University; Family Medicine Center №7, Bishkek, Kyrgyzstan, murkamilovazh.t@mail.ru
- ©**Yusupov F.**, ORCID: 0000-0003-0632-6653, SPIN-code: 7415-1629, Dr. habil.,
Osh State University, Osh, Kyrgyzstan, furcat_y@mail.ru
- ©**Yusupova T.**, ORCID: 0000-0002-8502-2203, Osh State University,
Osh, Kyrgyzstan, yusupova_tursunoy_f@mail.ru
- ©**Zakirov O.**, ORCID: 0009-0002-8732-7374, Osh State University,
Osh, Kyrgyzstan, omurbekkarasuu@gmail.com

©**Khabibullaev K.**, ORCID: 0009-0004-5508-8019, Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, khabibullaevkomil2001@gmail.com
©**Abdibaliev I.**, ORCID: 0009-0002-0921-0410, Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan, ibadillaabdibaliev307@gmail.com

Аннотация. РНК-терапевтические препараты представляют собой новый и перспективный класс лекарств, направленных на профилактику и лечение различных заболеваний, включая сердечно-сосудистые патологии. Эти препараты позволяют временно регулировать экспрессию целевых генов, что открывает новые возможности для терапии. В зависимости от подхода, РНК-препараты могут замещать, дополнять, корректировать или подавлять экспрессию генов. Основные классы РНК-терапии включают антисмысловые олигонуклеотиды (АСО), микроРНК (миРНК), малые интерферирующие РНК (сиРНК), РНК-аптамеры и мРНК. В статье обсуждаются как существующие проблемы, такие как доставка препаратов в целевые органы, так и преимущества РНК-терапии, включая экономическую эффективность, простоту производства и возможность воздействия на трудноизлечимые заболевания. Кроме того, подробно рассмотрены механизмы действия различных РНК-препаратов и их влияние на экспрессию генов. Особое внимание уделено клиническим испытаниям и эффективности препаратов, уже получивших одобрение регулирующих органов.

Abstract. RNA therapeutic agents represent a novel and promising class of drugs aimed at preventing and treating various diseases, including cardiovascular pathologies. These agents enable temporary regulation of target gene expression, opening new possibilities for therapy. Depending on the approach, RNA-based drugs can replace, supplement, correct, or suppress gene expression. The main classes of RNA therapy include antisense oligonucleotides (ASOs), microRNAs (miRNAs), small interfering RNAs (siRNAs), RNA aptamers, and messenger RNAs (mRNAs). This article discusses existing challenges, such as drug delivery to target organs, as well as the advantages of RNA therapy, including cost-effectiveness, simplicity of production, and the ability to target hard-to-treat diseases. Additionally, the mechanisms of action of various RNA-based drugs and their impact on gene expression are thoroughly reviewed. Particular attention is given to clinical trials and the efficacy of drugs that have already received regulatory approval.

Ключевые слова: антисмысловые нуклеотиды (АСО), РНК-терапия, мРНК-терапия, сиРНК-терапия, РНК-аптамеры, сердечно-сосудистые заболевания.

Keywords: antisense nucleotides (ASOs), RNA therapy, mRNA therapy, siRNA therapy, RNA aptamers, cardiovascular diseases.

Несмотря на определённые успехи в лечении, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются причиной смерти номер один 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 здравоохранением 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].

И, 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, её разработка продолжается вот уже 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 путём внутримышечной инъекции, эффективность экспрессии белка из инъектированных мРНК оказалась столь же высокой (судя по уровням белка, экспрессируемого из инъектированной 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 пять 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) [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 публикациях [8, 12, 13].

Терапия на основе антисмысловых олигонуклеотидов (АСО). Подробно об этом обзоры [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: нарушать или корректировать сплайсинг (от англ. splice — сращивать или склеивать концы чего-либо) и/или процессинг пре-мРНК, или подавлять трансляцию, или 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, сопряжённую с нецелевым связыванием [19].

In vivo АСО с немодифицированными фосфодиэфирными связями быстро разрушаются сывороточными нуклеазами и выводятся из кровотока почками [20].

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 ещё на одно важное свойство АСО — в большинстве своём они не требуют специализированных транспортных средств для их доставки в ткани или клетки [9].

Некоторые мишени, такие как пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9), липопротеин (а) (Lp(a)) и ANGPTL3 (angiotensin-related protein 3, ангиопозтин-подобный белок 3), генетически связаны с сердечно-сосудистыми и метаболическими заболеваниями [22-25].

Свойства АСО и олигонуклеотидных терапевтических средств позволяют им эффективно достигать каждой ткани, включая печень и сердце [9]. Имеется довольно значительное количество АСО, одобренных FDA в качестве терапевтических соединений. Однако для лечения ССЗ одобрение FDA получили лишь 2 препарата: мипомерсен (торговое название Купатго) 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 Купатго представляет собой 2'-О-метоксиэтилхимерную АСО «второго поколения» [25], который сконструирован с помощью фосфоротиоатных, а не фосфодиэфирных связей, характерных для природных РНК [26].

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 (Аро) В-100, ключевой структурный элемент ЛПНП и его метаболического предшественника, липопротеина очень низкой плотности [26]. Снижение уровня белка АроВ, 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 АроВ примерно на 25% и снижает уровень холестерина ЛПНП у пациентов с ГоСГ, которые уже получали гиполипидемическую терапию липид-снижающими 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 третьего пациента, получавшего мипомерсен, обнаруживались измеримые признаки гепатотоксичности [30-33]. Поэтому в апреле 2021 г этот препарат был снят с продажи на открытом рынке.

Другой хорошо известный препарат АСО (воланесорсен) эффективно снижает уровень триглицеридов в плазме. Он нацелен на мРНК, кодирующую печеночный аполипопротеин С-

III (АРОС3) [34,35]. Разработанный фирмами Ionis Pharmaceuticals и Akcea Therapeutics, этот препарат был зарегистрирован под торговой маркой Waylivra. У пациентов с синдромом семейной хиломикронемии (ССХ) 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].

Было также установлено, что воланесорсен снижает уровень триглицеридов ниже порога риска острого панкреатита, вызванного триглицеридами [36].

Поскольку большинство АСО могут широко распределяться и накапливаться в печени и почках с периодом полураспада 2–4 недели, 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 году в качестве единственно эффективного препарата для лечения пациентов с ССХ [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 (спинраз), 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 решённые до конца проблемы, АСО-терапия всё же является большим шагом вперёд 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. РНКи — это естественный процесс посттранскрипционной регуляции мРНК. 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 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). 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].

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*. Сегодня 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].

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].

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, 66].

РНК-аптамеры. В отличие от других РНК-терапевтических средств, РНК-аптамеры используют свою трехмерную конформацию, а не специфичную последовательность оснований для распознавания 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 путём 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, ВТ200 является кандидатом в пегилированные РНК-аптамеры, которые в настоящее время проходят испытания фазы I или II для лечения гемофилии А, атеросклероза и инсульта. ВТ200 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 трех десятилетий назад, когда Wolff et al. 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].

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].

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*, т.е. сначала осуществляется забор клеток у пациента, 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].

На сегодня в стадии разработки находятся 10 мРНК-препаратов для лечения ССЗ, из которых клинические испытания прошёл лишь один – мРНК VEGF-A (Moderna). В фазе I исследования внутривенное 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 типа [74].

Эти результаты явились основанием для продолжения клинических испытаний и в фазе 2а, 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 2а EPICURE, представленные на конференции Американской кардиологической ассоциации в ноябре 2021 года, 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 2а EPICURE находятся в стадии подготовки) [76].

Вывод

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 на сегодняшний день сравнительно неиспользованным источником для лечения этих распространённых и опасных для жизни заболеваний. Это, в определённой степени, связано с некоторыми текущими проблемами РНК-терапии. Наиболее главной среди них является проблема клеточно-специфической доставки РНК-препаратов, которую исследователям ещё 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. Вдохновлённые разработкой различных новых РНК-препаратов, включая вакцины против COVID-19 в 2020 году, многие исследователи прилагают беспрецедентные усилия для разработки новых препаратов на основе РНК. Поэтому есть все основания ожидать, что в недалёком 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 определёнными нозологическими формами сердечно-сосудистой патологии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Авторы не получали гонорар за статью.

Список литературы:

1. Rehman S., Rehman E., Ikram M., Jianglin Z. Cardiovascular disease (CVD): assessment, prediction and policy implications // BMC public health. 2021. V. 21. №1. P. 1299. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11334-2>
2. Yancy C. W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey Jr D. E., Colvin M. M., Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task

Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // Journal of the American college of cardiology. 2017. V. 70. №6. P. 776-803.

3. Gupta S. K., Foinquinos A., Thum S., Remke J., Zimmer K., Bauters C., Thum T. Preclinical development of a microRNA-based therapy for elderly patients with myocardial infarction // Journal of the American College of Cardiology. 2016. V. 68. №14. P. 1557-1571. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.739>

4. Ellington A. D., Szostak J. W. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands // Nature. 1990. V. 346. №6287. P. 818-822. <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. V. 249. №4968. P. 505-510. <https://doi.org/10.1126/science.2200121>

6. Wolff J. A., Malone R. W., Williams P., Chong W., Acsadi G., Jani A., Felgner P. L. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo // Science. 1990. V. 247. №4949. P. 1465-1468. <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. V. 255. №5047. P. 996-998. <https://doi.org/10.1126/science.1546298>

8. Damase T. R., Sukhovshin R., Boada C., Taraballi F., Pettigrew R. I., Cooke J. P. The limitless future of RNA therapeutics // Frontiers in bioengineering and biotechnology. 2021. V. 9. P. 628137. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.628137>

9. Kulkarni J. A., Witzigmann D., Thomson S. B., Chen S., Leavitt B. R., Cullis P. R., Van Der Meel R. The current landscape of nucleic acid therapeutics // Nature nanotechnology. 2021. V. 16. №6. P. 630-643. <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00898-0>

10. Karikó 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. V. 23. №2. P. 165-175. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008>

11. Sahin U., Karikó K., Türeci Ö. mRNA-based therapeutics—developing a new class of drugs // Nature reviews Drug discovery. 2014. V. 13. №10. P. 759-780. <https://doi.org/10.1038/nrd4278>

12. Polack F. P., Thomas S. J., Kitchin N., Absalon J., Gurtman A., Lockhart S., Gruber W. C. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine // New England journal of medicine. 2020. V. 383. №27. P. 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

13. Baden L. R., El Sahly H. M., Essink B., Kotloff K., Frey S., Novak R., Zaks T. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine // New England journal of medicine. 2021. V. 384. №5. P. 403-416. <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 // Nature reviews Drug discovery. 2021. V. 20. №6. P. 427-453. <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 // Journal of Biological Chemistry. – 2021. – T. 296. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100416>

16. Baker B. F., Lot S. S., Condon T. P., Cheng-Flournoy S., Lesnik E. A., Sasmor H. M., Bennett C. F. 2'-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 // Journal of Biological Chemistry. 1997. V. 272. №18. P. 11994-12000. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.18.11994>

17. Hua Y., Vickers T. A., Baker B. F., Bennett C. F., Krainer A. R. Enhancement of SMN2 exon 7 inclusion by antisense oligonucleotides targeting the exon // *PLoS biology*. 2007. V. 5. №4. P. e73. <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 research*. 1986. V. 14. №16. P. 6433-6451. <https://doi.org/10.1093/nar/14.16.6433>
19. Roberts T. C., Langer R., Wood M. J. A. Advances in oligonucleotide drug delivery // *Nature reviews Drug discovery*. 2020. V. 19. №10. P. 673-694.. <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 Research and Development*. 1991. V. 1. №2. P. 153-160. <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 // *Journal of the American Chemical Society*. 2020. V. 142. №35. P. 14754-14771. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c04928>
22. Tavori H., Christian D., Minnier J., Plubell D., Shapiro M. D., Yeang C., Fazio S. PCSK9 association with lipoprotein (a) // *Circulation research*. 2016. V. 119. №1. P. 29-35. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308811>
23. Lim G. B. ANGPTL3: a therapeutic target for atherosclerosis // *Nature Reviews Cardiology*. 2017. V. 14. №7. P. 381-381. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.91>
24. Tsimikas S. A test in context: lipoprotein (a) diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies // *Journal of the American College of Cardiology*. 2017. V. 69. №6. P. 692-711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>
25. Raal F. J., Santos R. D., Blom D. J., Marais A. D., Charng M. J., Cromwell W. C., Crooke S. T. 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 // *The Lancet*. 2010. V. 375. №9719. P. 998-1006. [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®): a second-generation antisense oligonucleotide inhibitor of apolipoprotein B // *Clinical pharmacokinetics*. 2015. V. 54. №2. P. 133-146. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0224-4>
27. Kastelein J. J., Wedel M. K., Baker B. F., Su J., Bradley J. D., Yu R. Z., Crooke R. M. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B // *Circulation*. 2006. V. 114. №16. P. 1729-1735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606442>
28. Laina A., Gatsiou A., Georgiopoulos G., Stamatelopoulos K., Stellos K. RNA therapeutics in cardiovascular precision medicine // *Frontiers in physiology*. 2018. V. 9. P. 953. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00953>
29. Thomas G. S., Cromwell W. C., Ali S., Chin W., Flaim J. D., Davidson M. 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 // *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. V. 62. №23. P. 2178-2184. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.081>

30. Swayze E. E., Siwkowski A. M., Wancewicz E. V., Migawa M. T., Wyrzykiewicz T. K., Hung G., Bennett A. C. F. Antisense oligonucleotides containing locked nucleic acid improve potency but cause significant hepatotoxicity in animals // *Nucleic acids research*. 2007. V. 35. №2. P. 687-700. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl1071>
31. Visser M. E., Wagener G., Baker B. F., Geary R. S., Donovan J. M., Beuers U. H., Stroes E. S. (Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *European heart journal*. 2012. V. 33. №9. P. 1142-1149.. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs023>
32. Duell P. B., Santos R. D., Kirwan B. A., Witztum J. L., Tsimikas S., Kastelein J. J. Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia // *Journal of clinical lipidology*. 2016. V. 10. №4. P. 1011-1021. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.04.013>
33. Fogacci F., Ferri N., Toth P. P., Ruscica M., Corsini A., Cicero A. F. Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Drugs*. 2019. V. 79. №7. P. 751-766. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01114-z>
34. Gouni-Berthold I., Alexander V. J., Yang Q., Hurh E., Steinhagen-Thiessen E., Moriarty P. M., Yataco A. Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial // *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2021. V. 9. №5. P. 264-275. [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 metabolism*. 2018. V. 27. №4. P. 714-739. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.004>
36. Witztum J. L., Gaudet D., Freedman S. D., Alexander V. J., Digenio A., Williams K. R., Bruckert E. Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome // *New England Journal of Medicine*. 2019. V. 381. №6. P. 531-542. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715944>
37. Gaudet D., Digenio A., Alexander V., Arca M., Jones A., Stroes E., Bruckert E. 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. V. 263. P. e10. <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. V. 263. P. e100. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.325>
39. Paik J., Duggan S. Volanesorsen: first global approval // *Drugs*. 2019. V. 79. №12. P. 1349-1354. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01168-z>
40. Goodkey K., Aslesh T., Maruyama R., Yokota T. Nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy // *Exon skipping and inclusion therapies: Methods and protocols*. 2018. P. 69-76. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8651-4_4
41. Anwar S., Yokota T. Golodirsen for Duchenne muscular dystrophy // *Drugs of Today* (Barcelona, Spain: 1998). 2020. V. 56. №8. P. 491-504. <https://doi.org/10.1358/dot.2020.56.8.3159186>
42. Keam S. J. Inotersen: first global approval // *Drugs*. 2018. V. 78. №13. P. 1371-1376. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0968-5>
43. Benson M. D. Inotersen treatment for ATTR amyloidosis // *Amyloid*. 2019. V. 26. №sup1. P. 27-28. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1582497>

44. Elbashir S. M., Harborth J., Lendeckel W., Yalcin A., Weber K., Tuschl T. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells // *Nature*. 2001. V. 411. №6836. P. 494-498. <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 & development*. 2006. V. 20. №5. P. 515-524. <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 // *Molecular therapy Nucleic acids*. 2015. V. 4. <https://doi.org/10.1038/mtna.2015.23>
47. Huntzinger E., Izaurralde E. Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay // *Nature reviews genetics*. 2011. V. 12. №2. P. 99-110. <https://doi.org/10.1038/nrg2936>
48. Zhang H., Kolb F. A., Jaskiewicz L., Westhof E., Filipowicz W. Single processing center models for human Dicer and bacterial RNase III // *Cell*. 2004. V. 118. №1. P. 57-68. <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. V. 409. №6818. P. 363-366. <https://doi.org/10.1038/35053110>
50. Scherer L. J., Rossi J. J. Approaches for the sequence-specific knockdown of mRNA // *Nature biotechnology*. 2003. V. 21. №12. P. 1457-1465. <https://doi.org/10.1038/nbt915>
51. Meister G., Landthaler M., Patkaniowska A., Dorsett Y., Teng G., Tuschl T. Human Argonaute2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs // *Molecular cell*. 2004. V. 15. №2. P. 185-197. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.07.007>
52. Lamb Y. N. Inclisiran: first approval // *Drugs*. 2021. V. 81. №3. P. 389-395. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01473-6>
53. Bejar N., Tat T. T., Kiss D. L. RNA therapeutics: the next generation of drugs for cardiovascular diseases // *Current Atherosclerosis Reports*. 2022. V. 24. №5. P. 307-321. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01007-9>
54. Nair J. K., Willoughby J. L., Chan A., Charisse K., Alam M. R., Wang Q., Manoharan M. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing // *Journal of the American Chemical Society*. 2014. V. 136. №49. P. 16958-16961. <https://doi.org/10.1021/ja505986a>
55. Raal F. J., Kallend D., Ray K. K., Turner T., Koenig W., Wright R. S., Kastelein J. J. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia // *New England Journal of Medicine*. 2020. V. 382. №16. P. 1520-1530. <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 // *Nature reviews Drug discovery*. 2017. V. 16. №3. P. 203-222. <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 // *Nature reviews Molecular cell biology*. 2019. V. 20. №1. P. 5-20. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0059-1>
58. O'Brien J. et al. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation // *Frontiers in endocrinology*. 2018. V. 9. P. 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
59. Vasudevan S. Posttranscriptional upregulation by microRNAs // *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*. 2012. V. 3. №3. P. 311-330. <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 // *Nature reviews Drug discovery*. 2021. V. 20. №8. P. 629-651. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00219-z>
61. Krützfeldt J., Rajewsky N., Braich R., Rajeev K. G., Tuschl T., Manoharan M., Stoffel M. Silencing of microRNAs in vivo with ‘antagomirs’ // *Nature*. 2005. V. 438. №7068. P. 685-689. <https://doi.org/10.1038/nature04303>
62. Ørom U. A., Kauppinen S., Lund A. H. LNA-modified oligonucleotides mediate specific inhibition of microRNA function // *Gene*. 2006. V. 372. P. 137-141. <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 // *Nature reviews Drug discovery*. 2014. V. 13. №8. P. 622-638. <https://doi.org/10.1038/nrd4359>
64. Bader A. G., Brown D., Stoudemire J., Lammers P. Developing therapeutic microRNAs for cancer // *Gene therapy*. 2011. V. 18. №12. P. 1121-1126. <https://doi.org/10.1038/gt.2011.79>
65. Zhou L. Y., Qin Z., Zhu Y. H., He Z. Y., Xu T. Current RNA-based therapeutics in clinical trials // *Current Gene Therapy*. 2019. V. 19. №3. P. 172-196. <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 // *Frontiers in genetics*. 2012. V. 3. P. 234. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00234>
67. Talap J., Zhao J., Shen M., Song Z., Zhou H., Kang Y., Cai S. Recent advances in therapeutic nucleic acids and their analytical methods // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2021. V. 206. P. 114368. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114368>
68. Keefe A. D., Pai S., Ellington A. Aptamers as therapeutics // *Nature reviews Drug discovery*. 2010. V. 9. №7. P. 537-550. <https://doi.org/10.1038/nrd3141>
69. Viores S. A. Pegaptanib in the treatment of wet, age-related macular degeneration // *International journal of nanomedicine*. 2006. V. 1. №3. P. 263-268. <https://doi.org/10.2147/DIJN.1.S624>
70. Odeh F., Nsairat H., Alshaer W., Ismail M. A., Esawi E., Qaqish B., Ismail S. I. Aptamers chemistry: Chemical modifications and conjugation strategies // *Molecules*. 2019. V. 25. №1. P. 3. <https://doi.org/10.3390/molecules25010003>
71. Kovacevic K. D., Greisenegger S., Langer A., Gelbenegger G., Buchtele N., Pabinger I., Jilma B. The aptamer BT200 blocks von Willebrand factor and platelet function in blood of stroke patients // *Scientific reports*. 2021. V. 11. №1. P. 3092. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82747-7>
72. Zangi L., Lui K. O., Von Gise A., Ma Q., Ebina W., Ptaszek L. M., Chien K. R. Modified mRNA directs the fate of heart progenitor cells and induces vascular regeneration after myocardial infarction // *Nature biotechnology*. 2013. V. 31. №10. P. 898-907. <https://doi.org/10.1038/nbt.2682>
73. Zimmermann O., Homann J. M., Bangert A., Müller A. M., Hristov G., Goeser S., Kaya Z. 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 // *Journal of the American Heart Association*. 2012. V. 1. №6. P. e003293. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.003293>
74. Gan L. M., Lagerström-Fermér M., Carlsson L. G., Arfvidsson C., Egnell A. C., Rudvik A., Fritsche-Danielson R. Intradermal delivery of modified mRNA encoding VEGF-A in patients with type 2 diabetes // *Nature communications*. 2019. V. 10. №1. P. 871. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08852-4>
75. Anttila V., Saraste A., Knuuti J., Jaakkola P., Hedman M., Svedlund S., Gan L. M. Synthetic mRNA encoding VEGF-A in patients undergoing coronary artery bypass grafting: design

of a phase 2a clinical trial // *Molecular therapy Methods & clinical development*. 2020. V. 18. P. 464-472. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.05.030>

76. Collén A., Bergenhem N., Carlsson L., Chien K. R., Hoge S., Gan L. M., Fritsche-Danielson R. VEGFA mRNA for regenerative treatment of heart failure // *Nature Reviews Drug Discovery*. 2022. V. 21. №1. P. 79-80. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00355-6>

References:

1. Rehman, S., Rehman, E., Ikram, M., & Jianglin, Z. (2021). Cardiovascular disease (CVD): assessment, prediction and policy implications. *BMC public health*, 21(1), 1299. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11334-2>

2. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey Jr, D. E., Colvin, M. M., ... & Westlake, C. (2017). 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Journal of the American college of cardiology*, 70(6), 776-803.

3. Gupta, S. K., Foinquinos, A., Thum, S., Remke, J., Zimmer, K., Bauters, C., ... & Thum, T. (2016). Preclinical development of a microRNA-based therapy for elderly patients with myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 68(14), 1557-1571. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.739>

4. Ellington, A. D., & Szostak, J. W. (1990). In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature*, 346(6287), 818-822. <https://doi.org/10.1038/346818a0>

5. Tuerk, C., & Gold, L. (1990). Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science*, 249(4968), 505-510. <https://doi.org/10.1126/science.2200121>

6. Wolff, J. A., Malone, R. W., Williams, P., Chong, W., Acsadi, G., Jani, A., & Felgner, P. L. (1990). Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*, 247(4949), 1465-1468. <https://doi.org/10.1126/science.1690918>

7. Jirikowski, G. F., Sanna, P. P., Maciejewski-Lenoir, D., & Bloom, F. E. (1992). Reversal of diabetes insipidus in Brattleboro rats: intrahypothalamic injection of vasopressin mRNA. *Science*, 255(5047), 996-998. <https://doi.org/10.1126/science.1546298>

8. Damase, T. R., Sukhovshin, R., Boada, C., Taraballi, F., Pettigrew, R. I., & Cooke, J. P. (2021). The limitless future of RNA therapeutics. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 9, 628137.

9. Kulkarni, J. A., Witzigmann, D., Thomson, S. B., Chen, S., Leavitt, B. R., Cullis, P. R., & Van Der Meel, R. (2021). The current landscape of nucleic acid therapeutics. *Nature nanotechnology*, 16(6), 630-643. <https://doi.org/10.1038/s41565-021-00898-0>

10. Karikó, K., Buckstein, M., Ni, H., & Weissman, D. (2005). Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*, 23(2), 165-175. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008>

11. Sahin, U., Karikó, K., & Türeci, Ö. (2014). mRNA-based therapeutics—developing a new class of drugs. *Nature reviews Drug discovery*, 13(10), 759-780. <https://doi.org/10.1038/nrd4278>

12. Polack, F. P., Thomas, S. J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., ... & Gruber, W. C. (2020). Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *New England journal of medicine*, 383(27), 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>

13. Baden, L. R., El Sahly, H. M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., ... & Zaks, T. (2021). Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *New England journal of medicine*, 384(5), 403-416. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

14. Crooke, S. T., Baker, B. F., Crooke, R. M., & Liang, X. H. (2021). Antisense technology: an overview and prospectus. *Nature reviews Drug discovery*, 20(6), 427-453. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00162-z>
15. Crooke, S. T., Liang, X. H., Baker, B. F., & Crooke, R. M. (2021). Antisense technology: A review. *Journal of Biological Chemistry*, 296. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.100416>
16. Baker, B. F., Lot, S. S., Condon, T. P., Cheng-Flournoy, S., Lesnik, E. A., Sasmor, H. M., & Bennett, C. F. (1997). 2'-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. *Journal of Biological Chemistry*, 272(18), 11994-12000. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.18.11994>
17. Hua, Y., Vickers, T. A., Baker, B. F., Bennett, C. F., & Krainer, A. R. (2007). Enhancement of SMN2 exon 7 inclusion by antisense oligonucleotides targeting the exon. *PLoS biology*, 5(4), e73. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050073>
18. Minshall, J., & Hunt, T. (1986). 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 research*, 14(16), 6433-6451. <https://doi.org/10.1093/nar/14.16.6433>
19. Roberts, T. C., Langer, R., & Wood, M. J. (2020). Advances in oligonucleotide drug delivery. *Nature reviews Drug discovery*, 19(10), 673-694. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0075-7>
20. Goodchild, J., Kim, B., & Zamecnik, P. C. (1991). The clearance and degradation of oligodeoxynucleotides following intravenous injection into rabbits. *Antisense Research and Development*, 1(2), 153-160. <https://doi.org/10.1089/ard.1991.1.153>
21. Crooke, S. T., Seth, P. P., Vickers, T. A., & Liang, X. H. (2020). The interaction of phosphorothioate-containing RNA targeted drugs with proteins is a critical determinant of the therapeutic effects of these agents. *Journal of the American Chemical Society*, 142(35), 14754-14771. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c04928>
22. Tavori, H., Christian, D., Minnier, J., Plubell, D., Shapiro, M. D., Yeang, C., ... & Fazio, S. (2016). PCSK9 association with lipoprotein (a). *Circulation research*, 119(1), 29-35. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308811>
23. Lim, G. B. (2017). ANGPTL3: a therapeutic target for atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, 14(7), 381-381. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.91>
24. Tsimikas, S. (2017). A test in context: lipoprotein (a) diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(6), 692-711. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.042>
25. Raal, F. J., Santos, R. D., Blom, D. J., Marais, A. D., Charng, M. J., Cromwell, W. C., ... & Crooke, S. T. (2010). 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. *The Lancet*, 375(9719), 998-1006. [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. (2015). Clinical and preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mipomersen (Kynamro®): a second-generation antisense oligonucleotide inhibitor of apolipoprotein B. *Clinical pharmacokinetics*, 54(2), 133-146. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0224-4>
27. Kastelein, J. J., Wedel, M. K., Baker, B. F., Su, J., Bradley, J. D., Yu, R. Z., ... & Crooke, R. M. (2006). Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation*, 114(16), 1729-1735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606442>

28. Laina, A., Gatsiou, A., Georgiopoulos, G., Stamatelopoulos, K., & Stellos, K. (2018). RNA therapeutics in cardiovascular precision medicine. *Frontiers in physiology*, 9, 953. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00953>
29. Thomas, G. S., Cromwell, W. C., Ali, S., Chin, W., Flaim, J. D., & Davidson, M. (2013). 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. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(23), 2178-2184. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.081>
30. Swayze, E. E., Siwkowski, A. M., Wancewicz, E. V., Migawa, M. T., Wyrzykiewicz, T. K., Hung, G., ... & Bennett, A. C. F. (2007). Antisense oligonucleotides containing locked nucleic acid improve potency but cause significant hepatotoxicity in animals. *Nucleic acids research*, 35(2), 687-700. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl1071>
31. Visser, M. E., Wagener, G., Baker, B. F., Geary, R. S., Donovan, J. M., Beuers, U. H., ... & Stroes, E. S. (2012). Mipomersen, an apolipoprotein B synthesis inhibitor, lowers low-density lipoprotein cholesterol in high-risk statin-intolerant patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European heart journal*, 33(9), 1142-1149.
32. Duell, P. B., Santos, R. D., Kirwan, B. A., Witztum, J. L., Tsimikas, S., & Kastelein, J. J. (2016). Long-term mipomersen treatment is associated with a reduction in cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*, 10(4), 1011-1021. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.04.013>
33. Fogacci, F., Ferri, N., Toth, P. P., Ruscica, M., Corsini, A., & Cicero, A. F. (2019). Efficacy and safety of mipomersen: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs*, 79(7), 751-766. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01114-z>
34. Gouni-Berthold, I., Alexander, V. J., Yang, Q., Hurh, E., Steinhagen-Thiessen, E., Moriarty, P. M., ... & Yataco, A. (2021). Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 9(5), 264-275. [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. (2018). RNA-targeted therapeutics. *Cell metabolism*, 27(4), 714-739. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.004>
36. Witztum, J. L., Gaudet, D., Freedman, S. D., Alexander, V. J., Digenio, A., Williams, K. R., ... & Bruckert, E. (2019). Volanesorsen and triglyceride levels in familial chylomicronemia syndrome. *New England Journal of Medicine*, 381(6), 531-542.
37. Gaudet, D., Digenio, A., Alexander, V., Arca, M., Jones, A., Stroes, E., ... & Bruckert, E. (2017). The APPROACH study: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study of volanesorsen administered subcutaneously to patients with familial chylomicronemia syndrome (FCS). *Atherosclerosis*, 263, e10.
38. Tremblay, K., Brisson, D., & Gaudet, D. (2017). Natural history and gene expression signature of platelet count in lipoprotein lipase deficiency. *Atherosclerosis*, 263, e100. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.325>
39. Paik, J., & Duggan, S. (2019). Volanesorsen: first global approval. *Drugs*, 79(12), 1349-1354. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01168-z>
40. Goodkey, K., Aslesh, T., Maruyama, R., & Yokota, T. (2018). Nusinersen in the treatment of spinal muscular atrophy. *Exon skipping and inclusion therapies: Methods and protocols*, 69-76. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8651-4_4
41. Anwar, S., & Yokota, T. (2020). Golodirsen for Duchenne muscular dystrophy. *Drugs of Today (Barcelona, Spain: 1998)*, 56(8), 491-504. <https://doi.org/10.1358/dot.2020.56.8.3159186>

42. Keam, S. J. (2018). Inotersen: first global approval. *Drugs*, 78(13), 1371-1376. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0968-5>
43. Benson, M. D. (2019). Inotersen treatment for ATTR amyloidosis. *Amyloid*, 26(sup1), 27-28. <https://doi.org/10.1080/13506129.2019.1582497>
44. Elbashir, S. M., Harborth, J., Lendeckel, W., Yalcin, A., Weber, K., & Tuschl, T. (2001). Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *nature*, 411(6836), 494-498. <https://doi.org/10.1038/35078107>
45. Valencia-Sanchez, M. A., Liu, J., Hannon, G. J., & Parker, R. (2006). Control of translation and mRNA degradation by miRNAs and siRNAs. *Genes & development*, 20(5), 515-524. <https://doi.org/10.1101/gad.1399806>
46. Lam, J. K., Chow, M. Y., Zhang, Y., & Leung, S. W. (2015). siRNA versus miRNA as therapeutics for gene silencing. *Molecular therapy Nucleic acids*, 4. <https://doi.org/10.1038/mtna.2015.23>
47. Huntzinger, E., & Izaurralde, E. (2011). Gene silencing by microRNAs: contributions of translational repression and mRNA decay. *Nature reviews genetics*, 12(2), 99-110. <https://doi.org/10.1038/nrg2936>
48. Zhang, H., Kolb, F. A., Jaskiewicz, L., Westhof, E., & Filipowicz, W. (2004). Single processing center models for human Dicer and bacterial RNase III. *Cell*, 118(1), 57-68. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.06.017>
49. Bernstein, E., Caudy, A. A., Hammond, S. M., & Hannon, G. J. (2001). Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature*, 409(6818), 363-366. <https://doi.org/10.1038/35053110>
50. Scherer, L. J., & Rossi, J. J. (2003). Approaches for the sequence-specific knockdown of mRNA. *Nature biotechnology*, 21(12), 1457-1465. <https://doi.org/10.1038/nbt915>
51. Meister, G., Landthaler, M., Patkaniowska, A., Dorsett, Y., Teng, G., & Tuschl, T. (2004). Human Argonaute2 mediates RNA cleavage targeted by miRNAs and siRNAs. *Molecular cell*, 15(2), 185-197. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2004.07.007>
52. Lamb, Y. N. (2021). Inclisiran: first approval. *Drugs*, 81(3), 389-395. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01473-6>
53. Bejar, N., Tat, T. T., & Kiss, D. L. (2022). RNA therapeutics: the next generation of drugs for cardiovascular diseases. *Current Atherosclerosis Reports*, 24(5), 307-321. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01007-9>
54. Nair, J. K., Willoughby, J. L., Chan, A., Charisse, K., Alam, M. R., Wang, Q., ... & Manoharan, M. (2014). Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *Journal of the American Chemical Society*, 136(49), 16958-16961. <https://doi.org/10.1021/ja505986a>
55. Raal, F. J., Kallend, D., Ray, K. K., Turner, T., Koenig, W., Wright, R. S., ... & Kastelein, J. J. (2020). Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1520-1530.
56. Rupaimoole, R., & Slack, F. J. (2017). MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nature reviews Drug discovery*, 16(3), 203-222. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.246>
57. Treiber, T., Treiber, N., & Meister, G. (2019). Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways. *Nature reviews Molecular cell biology*, 20(1), 5-20. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0059-1>

58. O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., & Peng, C. (2018). Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. *Frontiers in endocrinology*, 9, 402. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00402>
59. Vasudevan, S. (2012). Posttranscriptional upregulation by microRNAs. *Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA*, 3(3), 311-330.
60. Winkle, M., El-Daly, S. M., Fabbri, M., & Calin, G. A. (2021). Noncoding RNA therapeutics—challenges and potential solutions. *Nature reviews Drug discovery*, 20(8), 629-651. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00219-z>
61. Krützfeldt, J., Rajewsky, N., Braich, R., Rajeev, K. G., Tuschl, T., Manoharan, M., & Stoffel, M. (2005). Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'. *nature*, 438(7068), 685-689. <https://doi.org/10.1038/nature04303>
62. Ørom, U. A., Kauppinen, S., & Lund, A. H. (2006). LNA-modified oligonucleotides mediate specific inhibition of microRNA function. *Gene*, 372, 137-141. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2005.12.031>
63. Li, Z., & Rana, T. M. (2014). Therapeutic targeting of microRNAs: current status and future challenges. *Nature reviews Drug discovery*, 13(8), 622-638. <https://doi.org/10.1038/nrd4359>
64. Bader, A. G., Brown, D., Stoudemire, J., & Lammers, P. (2011). Developing therapeutic microRNAs for cancer. *Gene therapy*, 18(12), 1121-1126. <https://doi.org/10.1038/gt.2011.79>
65. Zhou, L. Y., Qin, Z., Zhu, Y. H., He, Z. Y., & Xu, T. (2019). Current RNA-based therapeutics in clinical trials. *Current Gene Therapy*, 19(3), 172-196. <https://doi.org/10.2174/1566523219666190719100526>
66. Zhou, J., Bobbin, M. L., Burnett, J. C., & Rossi, J. J. (2012). Current progress of RNA aptamer-based therapeutics. *Frontiers in genetics*, 3, 234. <https://doi.org/10.3389/fgene.2012.00234>
67. Talap, J., Zhao, J., Shen, M., Song, Z., Zhou, H., Kang, Y., ... & Cai, S. (2021). Recent advances in therapeutic nucleic acids and their analytical methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 206, 114368. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2021.114368>
68. Keefe, A. D., Pai, S., & Ellington, A. (2010). Aptamers as therapeutics. *Nature reviews Drug discovery*, 9(7), 537-550. <https://doi.org/10.1038/nrd3141>
69. Vinore, S. A. (2006). Pegaptanib in the treatment of wet, age-related macular degeneration. *International journal of nanomedicine*, 1(3), 263-268. <https://doi.org/10.2147/DIIN.1.S624>
70. Odeh, F., Nsairat, H., Alshaer, W., Ismail, M. A., Esawi, E., Qaqish, B., ... & Ismail, S. I. (2019). Aptamers chemistry: Chemical modifications and conjugation strategies. *Molecules*, 25(1), 3. <https://doi.org/10.3390/molecules25010003>
71. Kovacevic, K. D., Greisenegger, S., Langer, A., Gelbenegger, G., Buchtele, N., Pabinger, I., ... & Jilma, B. (2021). The aptamer BT200 blocks von Willebrand factor and platelet function in blood of stroke patients. *Scientific reports*, 11(1), 3092. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82747-7>
72. Zangi, L., Lui, K. O., Von Gise, A., Ma, Q., Ebina, W., Ptaszek, L. M., ... & Chien, K. R. (2013). Modified mRNA directs the fate of heart progenitor cells and induces vascular regeneration after myocardial infarction. *Nature biotechnology*, 31(10), 898-907. <https://doi.org/10.1038/nbt.2682>
73. Zimmermann, O., Homann, J. M., Bangert, A., Müller, A. M., Hristov, G., Goeser, S., ... & Kaya, Z. (2012). 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. *Journal of the American Heart Association*, 1(6), e003293. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.003293>

74. Gan, L. M., Lagerström-Fermér, M., Carlsson, L. G., Arfvidsson, C., Egnell, A. C., Rudvik, A., ... & Fritsche-Danielson, R. (2019). Intradermal delivery of modified mRNA encoding VEGF-A in patients with type 2 diabetes. *Nature communications*, 10(1), 871. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08852-4>
75. Anttila, V., Saraste, A., Knuuti, J., Jaakkola, P., Hedman, M., Svedlund, S., ... & Gan, L. M. (2020). Synthetic mRNA encoding VEGF-A in patients undergoing coronary artery bypass grafting: design of a phase 2a clinical trial. *Molecular therapy Methods & clinical development*, 18, 464-472. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2020.05.030>
76. Collén, A., Bergenhem, N., Carlsson, L., Chien, K. R., Hoge, S., Gan, L. M., & Fritsche-Danielson, R. (2022). VEGFA mRNA for regenerative treatment of heart failure. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(1), 79-80. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00355-6>

Поступила в редакцию
11.09.2025 г.

Принята к публикации
18.09.2025 г.

Ссылка для цитирования:

Айтбаев К. А., Муркамилов И. Т., Юсупов А. Ф., Райимжанов З. Р., Муркамилова Ж. А., Юсупов Ф. А., Юсупова Т. Ф., Закиров О. Т., Хабибуллаев К. К., Абдибалиев И. А. РНК-терапевтические препараты как новая генерация лекарств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Бюллетень науки и практики. 2025. Т. 11. №10. С. 118-137. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/119/17>

Cite as (APA):

Aitbaev, K., Murkamilov, I., Yusupov, A., Raimzhanov, Z., Murkamilova, Zh., Yusupov, F., Yusupova, T., Zakirov, O., Khabibullaev, K., & Abdibaliev, I. (2025). RNA Therapeutic Agents as a New Generation of Drugs for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *Bulletin of Science and Practice*, 11(10), 118-137. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/119/17>