

***Миронова О.Ю.¹, Бердышева М.В.¹, Деева Е.С.², Елфимова Е.М.³**

МикроРНК: Взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 3: МикроРНК и подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний

¹ФГАУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ,
ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация;²Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Гамалеи, 15, г. Москва 123098, Российская Федерация;³ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

***Ответственный автор: Миронова Ольга Юрьевна**, д.м.н., проф. каф. факультетской терапии №1, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАУ Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) МЗ РФ, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1, г. Москва 119435, Российская Федерация; e-mail: miroanova_o_yu@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Бердышева Мария Валерьевна, студент 5 курса, ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); e-mail: berdyshevaam@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3393-6863

Деева Екатерина Сергеевна, врач-ординатор, ФМБЦ имени А.И. Бурназяна ФМБА России, e-mail: katydeeva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6761-1744

Елфимова Евгения Михайловна, к.м.н., ст. науч. сотр. лаборатории апноэ сна отдела гипертонии, ФГБУ «НМИЦ кардиологии имени академика Е.И. Чазова» МЗ РФ, тел: 8(495)414-65-43, e-mail: eelfimova@cardio.ru, ORCID: 0000-0002-3140-5030

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из наиболее частых причин смерти как в развивающихся, так и в развитых странах мира. Несмотря на улучшение первичной профилактики, распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в последние годы продолжает расти. Следовательно, крайне важно как глубоко изучить молекулярную патофизиологию сердечно-сосудистых заболеваний, так и найти новые методы для ранней и надлежащей профилактики, диагностики и лечения данных заболеваний. В последнее десятилетие большой объем исследований направлен на изучение микроРНК в качестве потенциальных диагностических биомаркеров, а также на их роль в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. МикроРНК представляют собой эндогенные небольшие (21-23 нуклеотида) рибонуклеотиды, участвующие в регуляции процесса синтеза белка из аминокислот на базе матричной РНК. МикроРНК участвуют в регуляции экспрессии большинства (>60%) генов, кодирующих белки, в основном за счет ее подавления, модулируют многочисленные сигнальные пути и клеточные процессы и участвуют в межклеточной коммуникации. Наряду с этим доказана немаловажная роль микроРНК в сердечно-сосудистой системе: участие в регуляции таких процессов, как ангиогенез, сократимость клеток сердца, контроль метаболизма липидов, скорость развития фиброза и атеросклероза, что дает возможность использовать микроРНК в качестве терапевтических средств. Так, в статье рассмотрен вопрос наличия нескольких подходов к лечению с участием микроРНК: гиперэкспрессия экзогенной микроРНК для снижения экспрессии генов с нежелательными свойствами, гиперэкспрессия ингибиторов микроРНК, использование «ложных» микроРНК или «губок», которые действуют как конкурентные ингибиторы. Также рассмотрено использование вирусов с положительной (смысловой) цепью РНК, напоминающие эндогенные мРНК.

Особое внимание автора уделено важной роли микроРНК в ряде сердечно-сосудистых заболеваний: продемонстрирована терапия на основе

микроРНК в лечении таких заболеваний, как сердечная недостаточность, дислипидемия, острый коронарный синдром, артериальная гипертензия, а также артериальная гипертензия, обусловленная СОАС. Рассмотрены исследования, доказывающие положительное влияние микроРНК на замедление развития атеросклероза, что может позволить использовать их в качестве новых терапевтических средств, которые могут привести к оптимизации подходов к лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Особенно активно ведется разработка препаратов на основе РНК-интерференции (РНКи), которые используют недавно открытые пути эндогенных коротких интерферирующих РНК и становятся универсальными инструментами для эффективного подавления экспрессии белка. Так, использование некоторых препаратов на основе РНК-интерференции в ряде клинических исследований показало значительное снижение уровня холестерина-не-ЛПВП и триглицеридов при лечении дислипидемии и NT-proBNP при лечении наследственного транстретинового амилоидоза. В данной статье затронут вопрос такой немаловажной проблемы, как инфаркт миокарда. Так, гипертрофия и фиброз сердца в значительной степени способствуют утолщению и повышению жесткости стенок желудочков, приводя к ремоделированию сердца и ухудшая прогноз. С этой целью может использоваться биосовместимый пластырь с микроиголами (МИ) с антифиброзной активностью на основе микроРНК для предотвращения чрезмерного сердечного фиброза после инфаркта миокарда. Суммируя вышесказанное, безусловно, стоит отметить, что данная проблема мало изучена и требует дальнейших исследований. Выявление безопасной и эффективной стратегии терапии на основе микроРНК остается сложной задачей, однако рассмотренные новые подходы обладают огромным потенциалом для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: микроРНК, мРНК, биомаркер, сердечно-сосудистые заболевания, прогноз, терапия

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Конфликт интересов: Автор статьи Миронова О.Ю. является членом редакционного совета журнала «Евразийский Кардиологический Журнал»,

но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов или личных отношений, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование: не осуществлялось.

✉ MIRONOVA_O_YU@STAFF.SECHENOV.RU

Для цитирования: Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Деева Е.С., Елфимова Е.М. МикроРНК: взгляд клинициста на состояние проблемы. Часть 3: МикроРНК и подходы к лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Евразийский кардиологический журнал. 2023;(3):82-88. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-82-88>

Рукопись получена: 13.03.2023 | **Рецензия получена:** 17.04.2023 | **Принята к публикации:** 21.08.2023

© Миронова О.Ю., Бердышева М.В., Деева Е.С., Елфимова Е.М., 2023

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike») / «Атрибуция-Некоммерчески-Сохранение Условий» 4.0, которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>

*Olga Iu. Mironova¹, Mariia V. Berdysheva¹, Ekaterina S. Deeva², Eugenia M. Elfimova³

MicroRNA: A CLINICIAN'S VIEW OF THE STATE OF THE PROBLEM. PART 3: MICRORNA AND APPROACHES TO THE TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

¹I.M. SECHENOV FIRST MOSCOW STATE MEDICAL UNIVERSITY (SECHENOV UNIVERSITY), ST. BOL. PIROGOVSKAYA, 6/1, MOSCOW 119435, RUSSIAN FEDERATION;²A.I. BURNAZYAN FEDERAL MEDICAL BIOPHYSICAL CENTER, ST. GAMALEYI, 15, MOSCOW 123098, RUSSIAN FEDERATION;³E.I. CHAZOV NATIONAL MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY, AC. CHAZOV STREET, 15A, MOSCOW, 121552, RUSSIAN FEDERATION;

***Corresponding author: Olga Iu. Mironova**, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chair of Faculty Therapy #1, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), st. Bol. Pirogovskaya, 6/1, Moscow 119435, Russian Federation, e-mail: mironova_o_yu@staff.sechenov.ru, ORCID: 0000-0002-5820-1759

Mariia V. Berdysheva, student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, e-mail: berdyshevaam@gmail.com, ORCID: 0000-0002-3393-6863

Ekaterina S. Deeva, resident doctor, A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation, e-mail: katydeeva@yandex.ru, ORCID: 0000-0001-6761-1744

Eugenia M. Elfimova, Cand. of Sci. (Med.), senior research scientist of the Sleep Laboratory, Hypertension Department, E.I. Chazov National Medical Research Centre Of Cardiology, Moscow, Russian Federation, tel.: 8(495)414-65-43, e-mail: eelfimova@cardio.ru, ORCID: 0000-0002-3140-5030

ABSTRACT

Cardiovascular diseases are one of the most common causes of death in both developing and developed countries of the world. Despite the improvement in primary prevention, the prevalence of cardiovascular diseases has continued to grow in recent years. Therefore, it is extremely important both to study the molecular pathophysiology of cardiovascular diseases in depth and to find new methods for early and appropriate prevention, diagnosis and treatment of these diseases. In the last decade, a large amount of research has focused on the study of microRNAs as potential diagnostic biomarkers, as well as their role in the treatment of cardiovascular diseases. microRNAs are endogenous small (21-23 nucleotides) ribonucleotides involved in the regulation of protein synthesis from amino acids based on matrix RNA. microRNAs are involved in the regulation of the expression of the majority (>60%) of genes encoding proteins, mainly due to its suppression, modulate numerous signaling pathways and cellular processes and participate in intercellular communication. Along with this, the important role of microRNAs in the cardiovascular system has been proven: participation in the regulation of processes such as angiogenesis, contractility of heart cells, control of lipid metabolism, the rate of fibrosis and atherosclerosis, which makes it possible to use microRNAs as therapeutic agents. Thus, the article considers the issue of the availability of several approaches to treatment involving microRNAs: overexpression of exogenous microRNAs to reduce the expression of genes with undesirable properties, overexpression of microRNA inhibitors, the use of «false» microRNAs or «sponges» that act as competitive inhibitors. The use of viruses with a positive (semantic) RNA chain resembling endogenous mRNAs is also considered.

The author pays special attention to the important role of microRNAs in a number

of cardiovascular diseases: microRNA-based therapy has been demonstrated in the treatment of diseases such as heart failure, dyslipidemia, acute coronary syndrome, arterial hypertension, as well as arterial hypertension caused by OSA. Studies proving the positive effect of microRNAs on slowing down the development of atherosclerosis are considered, which may allow them to be used as new therapeutic agents that can lead to optimization of approaches to the treatment of cardiovascular diseases. Particularly active is the development of drugs based on RNA interference (RNAi), which use recently discovered pathways of endogenous short interfering RNAs and become universal tools for effective suppression of protein expression. Thus, the use of certain drugs based on RNA interference in a number of clinical studies has shown a significant decrease in the level of non-HDL cholesterol and triglycerides in the treatment of dyslipidemia and NT-proBNP in the treatment of hereditary transthyretin amyloidosis. This article touches upon the issue of such an important problem as myocardial infarction. Thus, hypertrophy and fibrosis of the heart significantly contribute to thickening and increasing the rigidity of the ventricular walls, leading to remodeling of the heart and worsening the prognosis. For this purpose, a biocompatible patch with microneedles (MI) with antifibrotic activity based on microRNA can be used to prevent excessive cardiac fibrosis after myocardial infarction. Summarizing the above, it is certainly worth noting that this problem has been little studied and requires further research. Identifying a safe and effective strategy for microRNA-based therapy remains a difficult task, but the new approaches considered have enormous potential for the treatment of cardiovascular diseases.

Key words: miRNA, mRNA, biomarker, cardiovascular diseases, prognosis, treatment.

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing.

Conflict of interest: The author of the article is Olga I. Mironova is a member of the editorial board of Eurasian heart journal, but had nothing to do with the

decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors declare no apparent and potential conflicts of interest or personal relationships related to the publication of this article.

Funding for the article: none.

✉ MIRONOVA_O_YU@STAFF.SECHENOV.RU

For citation: Olga Iu. Mironova, Mariia V. Berdysheva, Ekaterina S. Deeva, Eugenia M. Elfimova. MicroRNA: a clinician's view of the state of the problem. Part 3: MicroRNA and approaches to the treatment of cardiovascular diseases. Eurasian heart journal. 2023;(3):82-88 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-82-88>

Received: 13.03.2023 | **Revision Received:** 17.04.2023 | **Accepted:** 21.08.2023

© Olga Iu. Mironova, Mariia V. Berdysheva, Ekaterina S. Deeva, Eugenia M. Elfimova, 2023

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Экспрессируемые микроРНК играют важную роль в развитии различных заболеваний человека. Изучение мишеней микроРНК и способов влияния на них открывает широкие горизонты для обнаружения новых подходов к лечению и профилактике. Лекарственные препараты на основе микроРНК используются для восстановления или снижения уровня микроРНК или для ингибирования взаимодействия микроРНК с ее мишенями. Так, данные препараты могут быть направлены на несколько мРНК одновременно, а значит могут и влиять на трансляцию множества генов, лежащих в основе сердечно-сосудистых заболеваний. Поскольку средства, направленные на РНК, по своей природе нестабильны и не способны проникать через клеточные мембраны из-за их отрицательного заряда, применяются различные химические модификации для улуч-

шения их фармакокинетики и фармакодинамики. Существует ряд подходов к лечению с использованием микроРНК. Во-первых, это гиперэкспрессия экзогенной микроРНК для снижения экспрессии генов с нежелательными свойствами. Эта концепция доставки микроРНК липидными частицами в органы-мишени продемонстрирована на рисунке 1.

Во-вторых, это гиперэкспрессия ингибиторов микроРНК для предотвращения негативных эффектов микроРНК, обусловливающих развитие заболевания. Большинство исследований в области терапии с помощью микроРНК используют второй подход [2,3]. Ингибиторами являются, как правило, антисмысловые олигонуклеотиды (АСО) или антимикроРНК олигонуклеотиды (АМО), которые являются короткими комплементарными антисмысловыми молекулами (антисмысловые РНК (англ. Antisense RNA) — одноцепочечные РНК,

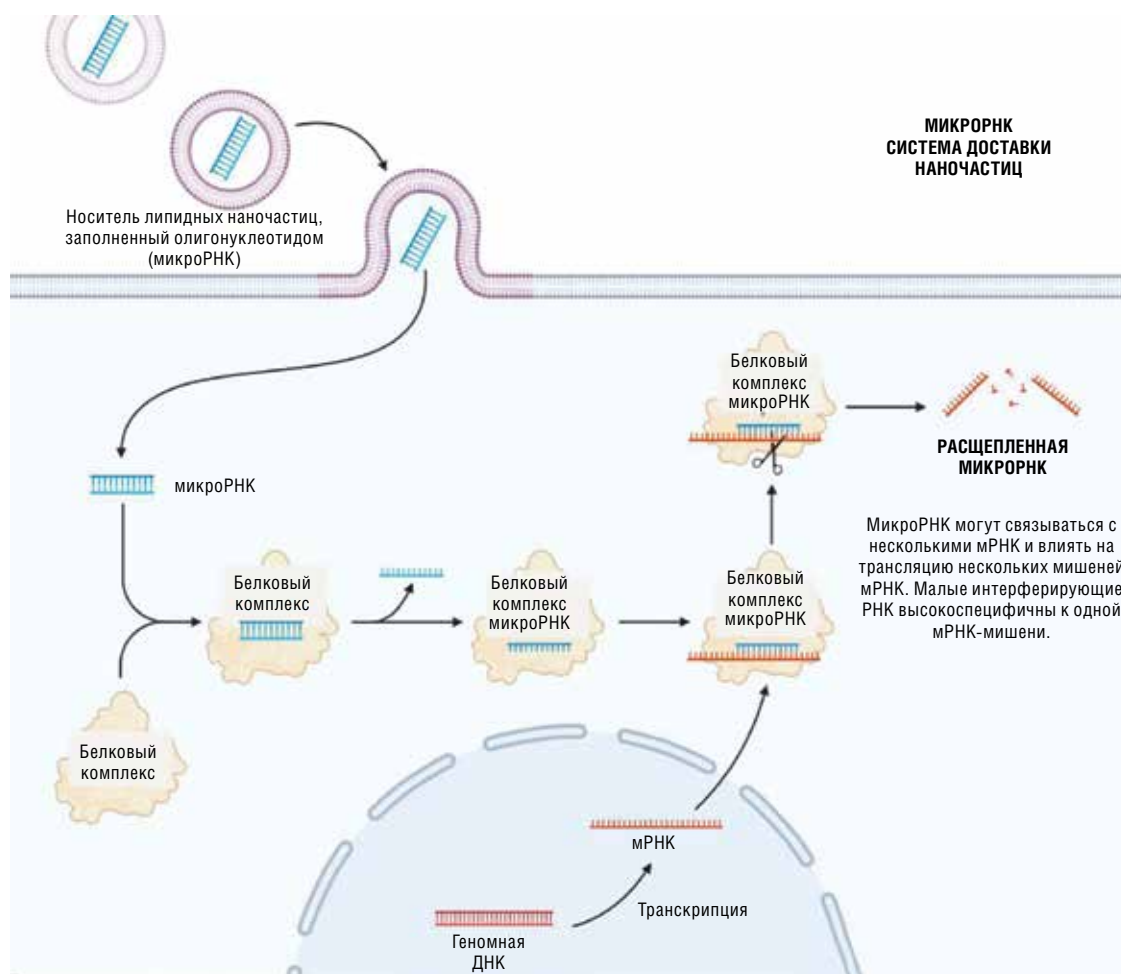


Рисунок 1. Доставка лекарств на основе микроРНК в ткани-мишени. МикроРНК доставляется липидными частицами, которые могут быть включены клетками-мишенями посредством эндоцитоза. Доставленный олигонуклеотид может быть поглощен комплексом сайленсинга, индуцированный РНК, рибонуклеопротеиновым комплексом (мультибелковый комплекс, участвующий в подавлении экспрессии генов). Введенная РНК служит шаблоном для RISC (комплекс сайлесинга, индуцированный РНК (англ. RNA-induced silencing complex), в результате активности которого РНК присоединяется к комплементарной мРНК и вызывает разрезание мРНК белком Argonaute), для связывания дополнительного внутриклеточного транскрипта мРНК. Как только комплементарная мРНК связывается с RISC, комплекс вызывает расщепление и деградацию цепи мРНК-мишени [1].

Figure 1. Delivery of miRNA-based drugs to target tissues. MicroRNA is delivered by lipid particles, which are turned on by target cells through endocytosis. The delivered oligonucleotide can be taken up by an RNA-induced silencing complex (RISC), a ribonucleoprotein complex. The introduced RNA serves as a template for RISC to bind an additional intracellular mRNA transcript. Once the complementary mRNA binds to RISC, a complex causes cleavage and degradation the fragments of target mRNA [1].

Примечание/Note: мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота (mRNA – messenger ribonucleic acid), МикроРНК – малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты (MicroRNA – small non-coding ribonucleic acid molecules), ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота (DNA – deoxyribonucleic acid)

которые комплементарны мРНК, транскрибируемой в клетке, или гену-мишени), связывающимися с микроРНК. Для повышения стабильности и специфичности АМО были разработаны антагомиры (синтетические молекулы, комплементарные определенной микроРНК, которые способны инактивировать её, представляющие собой конъюгаты 2'-О-метил холестерина [4]. Третье поколение АМО представлено «закрытыми» аминокислотами (ЗАК), в структуре которых рибоза одного или нескольких нуклеотидов содержит дополнительный метиленовый мостик, «закрывающий» аминокислоту в конформации, стабилизирующей двойные цепи с микроРНК [5]. Другим способом является использование «ложных» микроРНК или «губок», которые действуют как конкурентные ингибиторы. Эти микроРНК-«губки» представляют собой экспрессированные трансгены, содержащие несколько последовательных связывающих сайтов (места взаимодействия микроРНК с мРНК) к интересующей микроРНК [6]. Преимуществом использования микроРНК-«губок» является возможность блокировать несколько микроРНК и способность экспрессироваться генетически модифицированными клетками в отличие от искусственно синтезированных антагомиров и ЗАК.

Еще одним способом является использование вирусов с положительной цепью РНК, которые напоминают эндогенные мРНК и, следовательно, могут напрямую связываться и регулироваться микроРНК. Однако вирусная инфекция может привести к секвестрации эндогенных микроРНК или изменению их экспрессии, что аналогичным образом может привести к про- или противовирусным эффектам.

Накоплено большое количество материала, свидетельствующее о том, что описанная терапия является эффективной. Тем не менее, терапевтический эффект использования микроРНК может зависеть от ряда факторов: взаимодействия с липопротеиновыми частицами, липопротеиновыми рецепторами и трансмембранными белками.

Идентификация микроРНК как важных регуляторов не только отдельных генов, но и целых генных сетей, открывает большие перспективы в терапии различных заболеваний. Изначально антагомиры показали себя как эффективные и специфичные сайленсеры эндогенной микроРНК у мышей [7]. Химическая модификация и конъюгация с холестерином стабилизируют и облегчают перемещение антагомиров в кровеносном русле. Ингибиторный эффект антагомиров является достаточно длительным, что можно объяснить долгим периодом полужизни эндогенных микроРНК [8]. Однако данный длительный эффект микроРНК, который приводит к нокдауну мРНК (снижению экспрессии), сохраняющемуся в течение не-

скольких месяцев, может явиться и ограничением методики. Новые разработки, такие как обратимое подавление микроРНК с использованием коротких синтетических высокоаффинных олигонуклеотидов, могут позволить лучше модулировать эффекты лекарств с микроРНК [9].

Вышеописанные механизмы кратко представлены в таблице 1.

Сердечная недостаточность

В сфере лечения сердечно-сосудистых заболеваний недавно было начато первое клиническое исследование первой фазы на основе синтетического антисмыслового олигонуклеотида в качестве фармакологического ингибитора микроРНК-132 (CDR132L). У пациентов, страдающих сердечной недостаточностью, определялся повышенный уровень микроРНК-132, которая участвует в процессах фиброза и ремоделирования сердца [12]. В данном исследовании Tübel J и соавт. изучали влияние введения ингибитора микроРНК-132 на сердечно-сосудистую систему. CDR132L вводился в рандомизированном исследовании, в которое были включены 28 пациентов — 30-80 лет с хронической СН 1-3-го класса по NYHA с ФВЛЖ от $\geq 30\%$ до $< 50\%$ [12]. В ходе данного исследования авторы отметили снижение мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) в группе лечения и значительное сужение комплекса QRS, которое авторы интерпретировали как благоприятное влияние антагомира на развитие фиброза сердца. Таким образом, результаты показали дозозависимое, статистически значимое снижение микроРНК-132 под действием антисмыслового ингибитора в плазме, что уже было продемонстрировано в доклинических исследованиях на животных [13,14].

Артериальная гипертензия

На настоящий момент количество гипотензивных препаратов крайне обширно. Однако спектр используемых лекарственных средств для лечения АГ нуждается в расширении за счет препаратов с новым механизмом действия. Так, в последнее время появилось исследование, посвящённое изучению антисмыслового олигонуклеотида к ангиотензиногену.

IONIS-AGT-LRx – это специфический АСО, предназначенный для связывания с мРНК ангиотензиногена [15]. Препарат представлен подкожной инъекцией. Гибридизация IONIS-AGT-LRx с мРНК ангиотензиногена приводит к зависимому от РНКазы H1 расщеплению мРНК, тем самым предотвращая образование белка ангиотензиногена.

В ходе предварительных анализов в группе активного лечения наблюдалось клинически значимое снижение САД (-12 мм рт. ст.; 95% ДИ: $[-21; -4]$ мм рт. ст.) и ДАД (-6 мм рт. ст.; 95% ДИ: от -11 до -1 мм рт. ст.) [15]. Результаты продемонстри-

Таблица 1. Краткое изложение возможных методов лечения с помощью микроРНК

Table 1. Summary of possible treatments using microRNA

Метод лечения с использованием микроРНК	Получаемый эффект
1. Гиперэкспрессия экзогенной микроРНК	Поглощение олигонуклеотида мультибелковым комплексом, участвующим в подавлении экспрессии генов, с последующим присоединением к комплементарной мРНК и расщеплением цепи мРНК-мишени, что приводит к снижению экспрессии генов с нежелательными свойствами
2. Гиперэкспрессия ингибиторов микроРНК	Связывание ингибиторов микроРНК с микроРНК, обуславливающих развитие заболевания
3. Использование микроРНК-«губок»	Наличие последовательных связывающих сайтов с возможностью связывания и блокировки нескольких микроРНК
4. Использование вирусов с положительной цепью РНК, напоминающих эндогенные мРНК	Связывание и регулирование микроРНК с последующим про- или противовирусным эффектом

ровали хорошую переносимость IONIS-AGT-LRx с отсутствием нежелательных побочных эффектов, таких как почечная недостаточность, гиперкалиемия или гипотензия.

Другим механизмом потенциального влияния на АД является РНК-интерференция.

Зилебезиран представляет собой подкожный РНК-интерференционный (RNAi) терапевтический препарат, нацеленный на экспрессируемый печенью ангиотензиноген (AGT) [16]. В исследовании фазы 1 пациенты с АГ были рандомизированы два к одному (2:1) на группу пациентов, получающих 80 мг IONIS-AGT-LRx или группу плацебо. Пациенты также были стратифицированы по уровню ангиотензиногена в плазме (≤ 30 мкг/мл против >30 мкг/мл). Все пациенты получали еженедельные подкожные инъекции в клинику в течение 6 недель с нагрузочной дозой, вводимой на 3-й день, затем наблюдались в течение 12 недель в период после лечения. Первичной конечной точкой эффективности было сравнение процентного изменения ангиотензиногена в плазме от исходного уровня до 7-й недели исследования (43-й день) между 80 мг IONIS-AGT-LRx и плацебо. IONIS-AGT-LRx приводил к значительному снижению ангиотензиногена в плазме у пациентов с АГ, а также был более выражен в дополнительном исследовании у пациентов, которые уже принимали по крайней мере 2

препарата, 1 из которых был иАПФ или БРА. Эффект наступил довольно быстро с уменьшением вдвое концентрации в плазме ангиотензиногена, отмеченным в первые 8 дней. В экспериментальном исследовании наблюдалось большее количество пациентов (84 пациента с артериальной гипертензией), достигших определенных пороговых значений снижения (<5 , <10 и <15 мм рт. ст.) и достигших САД ≤ 140 мм рт. ст. и ДАД ≤ 90 мм рт. ст. [16].

Описанные выше механизмы влияния на АД продемонстрированы на рисунке 2.

Синдром обструктивного апноэ сна

Синдром обструктивного апноэ во сне (СОАС) является распространенным нарушением дыхания, связанным со сном, и важной причиной вторичной гипертензии. Lirong He и соавт. в своем исследовании изучали роль микроРНК-126a-3p в АГ, обусловленной СОАС, и участие HIF-1 α (фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа) в ее патогенезе [18]. Крысы Sprague Dawley подвергали воздействию хронической прерывистой гипоксии в течение 8 недель, чтобы вызвать АГ, обусловленную СОАС. Результаты данного исследования показали, что у крыс наблюдалось снижение экспрессии микроРНК-126a-3p и увеличение экспрессии фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа. Введение рекомбинантного аденоассоциированного вируса,

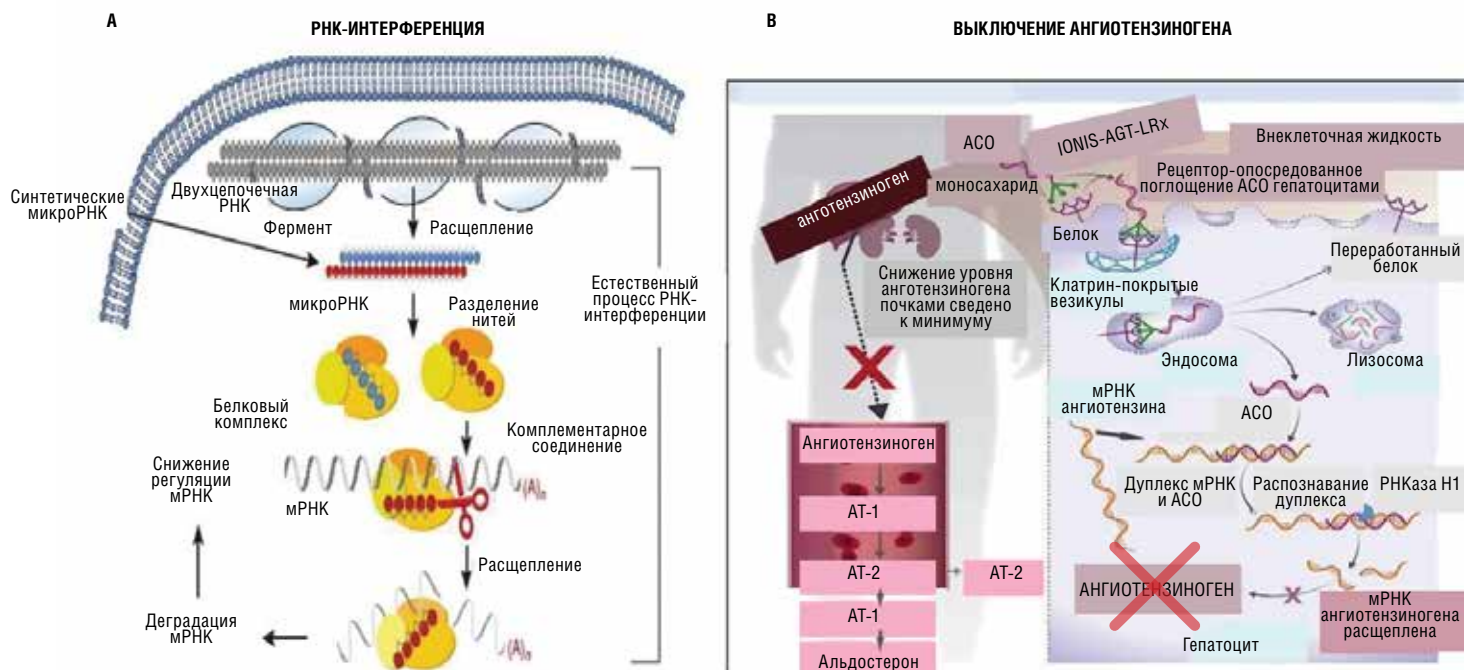


Рисунок 2. Различия в подходах к блокированию ангиотензиногена в печени [17]

А – модель РНК-интерференции, используемая для блокирования выработки ангиотензиногена в печени. **В** – ингибирование антисмысловым нуклеотидом, используемая для блокирования выработки ангиотензиногена в печени.

Figure 2. Differences in approaches to blocking angiotensinogen in the liver [17]

A – a model of RNA interference used to block the production of angiotensinogen in the liver. **B** – inhibition by antisense nucleotide, used to block the production of angiotensinogen in the liver.

Примечание/Note: IONIS-AGT-LRx – исследуемый препарат (IONIS-AGT-LRx – investigational drug), ACO – антисмысловые нуклеотиды (ASN – antisense nucleotides), AT-1 – ангиотензин-1 (AT-1 – angiotensin-1), AT-2 – ангиотензин-2 (AT-2 – angiotensin-2), Микро РНК – малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты (MicroRNA – small non-coding ribonucleic acid molecules), мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота (mRNA – messenger ribonucleic acid), РНКазы H1 – рибонуклеаза H1 (RNase H1 – ribonuclease H1)

экспрессирующего микроРНК-126a-3p (rAAV-miR-126a), снижало систолическое артериальное давление, подавляло оксидативный стресс, замедляло воспаление и ремоделирование сосудов сердца и брюшной аорты. Более того, механизм был связан с его целенаправленным подавлением фактора, индуцируемого гипоксией 1-альфа. Эти данные свидетельствуют о том, что микроРНК-126a-3p может быть новой потенциальной терапевтической мишенью для лечения АГ на фоне СОАС [18].

Дислипидемия

Гиполипидемическая терапия является ключевым звеном снижения сердечно-сосудистого риска для первичной и вторичной профилактики. Одной из потенциальных терапевтических мишеней является ANGPTL3 – вырабатываемый печенью белок, который ингибирует липазы, включая липопротеинлипазу, и замедляет метаболизм липопротеинов, богатых триглицеридами.

Вупанорсен, антисмысловый олигонуклеотид второго поколения, конъюгированный с N-ацетилгалактозамином, был изучен с возрастающими дозами (80, 120, 160 мг каждые 4 недели, или 60, 80, 120 или 160 мг каждые 2 недели) у 286 пациентов, которые были рандомизированы следующим образом: 242 пациента получали вупанорсен, а 44 – плацебо [19]. Средний возраст составил 64 года, 44% составляли женщины, медиана ХС-не-ЛПВП составила 132,4 мг/дл, а медиана триглицеридов составила 216,2 мг/дл. По сравнению с плацебо прием вупанорсена привел к значительному снижению относительно исходного уровня ХС-не-ЛПВП от 22,0% при приеме 60 мг каждые 2 недели до 27,7% при приеме 80 мг каждые 2 недели. Наблюдалось дозозависимое снижение уровня триглицеридов, которое варьировалось от 41,3% до 56,8%. Влияние на уровень ХС-не-ЛПВП и АпоВ было более скромным (7,9-16,0% и 6,0-15,1%, соответственно) и без четкой зависимости «доза-эффект». Уровни ANGPTL3 были снижены дозозависимым образом на 69,9-95,2% [19].

Наследственный транстретиновый амилоидоз (ATTR-амилоидоз)

Наследственный транстретиновый амилоидоз – это мультисистемное заболевание накопления, которое проявляется прогрессирующей полиневропатией и/или кардиомиопатией.

В исследовании P. Garcia Pavia и соавт. рассматривали влияние вутрисирана на 164 пациентов [20]. Вутрисиран – экспериментальный препарат, разработанный на основе механизма РНК-интерференции. После 18 месяцев лечения вутрисираном значительно снизился уровень NT-proBNP (натрийуретического гормона) по сравнению с плацебо и продемонстрирована тенденция к улучшению эхокардиографических параметров (включая разницу в сердечном выбросе, $P=0,043$). Сцинтиграфия миокарда с ^{99m}Tc была проведена у 64 пациентов, получавших вутрисиран в начале лечения, у 35 (54,7%) из которых была установлена степень Перуджини ≥ 2 (шкала оценки Перуджини визуально сравнивает накопление препарата клетками миокарда и костными структурами (ребрами)). Из обследованных пациентов у 28,1% (16/57) наблюдалось улучшение по шкале Перуджини, у 68,4% (39/57) изменений не было, а у 3,5% (2/57) ухудшение по шкале Перуджини. Из обследованных пациентов с исходной степенью Перуджини ≥ 2 (степень 2 – интенсивность накопления сравнима с костными структурами и является характерной для ATTR амилоидоза) доля пациентов с улучшением отношения интенсивности счета в области сердца по отношению к контралатеральной стороне и нормализацией общего объема ЛЖ составила 76,9% (20/26) и 100%

(25/25), соответственно. При лечении вутрисираном не было выявлено никаких проблем с сердечной безопасностью [20].

Инфаркт миокарда

Ремоделирование сердца вследствие развития фиброза после инфаркта миокарда (ИМ) является важным фактором неблагоприятного прогноза, повышающим риск смертности от сердечной недостаточности. Таким образом, предотвращение фиброза или его замедление является важнейшей задачей. В исследовании Jianping Yuan и соавт. исследовалось влияние пластыря с микроиглами (МИ-пластырь) на основе желатина для загрузки экзосом, содержащих микроРНК-29b, с антифиброзной активностью для предотвращения чрезмерного фиброза сердца после ИМ [21]. Экзосомы выделяют из мезенхимальных стволовых клеток пуповины человека и загружают имитаторами микроРНК-29b с помощью электропорации (метод создания пор в бислойной липидной мембране под действием высокоинтенсивного короткоимпульсного электрического поля), которые могут быть эффективно внедрены в фибробласты сердца для усиления экспрессии микроРНК-29b и подавления экспрессии белков, связанных с фиброзом. После имплантации в сердце с ИМ мыши пластырь с микроиглами может увеличить удержание нагруженных экзосом в некротизированном миокарде, что приводит к снижению воспаления, уменьшению размера инфаркта, ингибированию фиброза и улучшению сердечной функции [21]. В этом исследовании МИ-пластырь рассматривался как платформа для локальной доставки экзосом, содержащих антифибротические биомолекулы, для профилактики фиброза сердца, демонстрируя потенциал лечения ИМ в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проводимые в последние годы исследования с использованием РНК демонстрируют огромный потенциал в лечении различных заболеваний, включая в том числе и ССЗ. Понимание регуляции, опосредованной микроРНК, выявление новых мишеней микроРНК позволят нам не только лучше понимать патофизиологические процессы, протекающие в сердечно-сосудистой системе, но и разработать новые подходы к этиотропной терапии различных заболеваний.

Можно надеяться, что разработка и исследование новых терапевтических препаратов на основе микроРНК, а также способов их доставки позволит найти новый тонкий и персонализированный подход в лечении не только патологии определенных органов и тканей, но и определенного типа клеток путем конъюгации со специфическими антителами или посредством других механизмов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Kennel PJ, Schulze PC. A Review on the Evolving Roles of MiRNA-Based Technologies in Diagnosing and Treating Heart Failure. *Cells*. 2021 Nov 16;10(11):3191. PMID: 34831414; PMCID: PMC8617680. <https://doi.org/10.3390/cells10113191>
2. Lima CR, Geraldo MV, Fuziwara CS, Kimura ET, Santos MF. MiRNA-146b-5p upregulates migration and invasion of different Papillary Thyroid Carcinoma cells. *BMC Cancer*. 2016 Feb 16;16:108. PMID: 26883911; PMCID: PMC4754828. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2146-z>
3. Li JY, Wei X, Sun Q, Zhao XQ, Zheng CY, Bai CX, Du J, Zhang Z, Zhu LG, Jia YS. MicroRNA-449b-5p promotes the progression of osteoporosis by inhibiting osteogenic differentiation of BMSCs via targeting Satb2. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Aug;23(15):6394-6403. PMID: 31378877. https://doi.org/10.26355/eurrev_201908_18519
4. Krutzfeldt J., Rajewsky N., Braich R. et al. Silencing of microRNAs in vivo with "antagomirs". *Nature* 2005;43:685-689. <https://doi.org/10.1038/nature04303>
5. Kurreck J. Antisense technologies. Improvement through novel

- chemical modifications. *Eur J Biochem* 2003;270:1628-1644. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2003.03555.x>
6. Ebert M. S., Neison J. R., Sharp P. A. MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells. *Nat Methods* 2007;4:721-726. <https://doi.org/10.1038/nmeth1079>
7. Krutzfeldt J., Rajewsky N., Braich R., Rajeev K. G., Tuschl T., Manoharan M. et al. Silencing of microRNAs in vivo with "antagomirs". *Nature* 2005;438:685-689. <https://doi.org/10.1038/nature04303>
8. Kim V. N. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6:376-385. <https://doi.org/10.1038/nrm1644>
9. Zlatev I, Castoreno A, Brown CR, Qin J, Waldron S, Schlegel MK, Degaonkar R, Shulga-Morskaya S, Xu H, Gupta S, Matsuda S, Akinc A, Rajeev KG, Manoharan M, Maier MA, Jadhav V. Reversal of siRNA-mediated gene silencing in vivo. *Nat Biotechnol* 2018;36:509-511. <https://doi.org/10.1038/nbt.4136>
10. Chicago Chen, S., Huang, Y., Liu, R., Lin, Z., Huang, B., Ai, W., He, J., Gao, Y., Xie, P. »Exosomal miR-152-5p/ARHGAP6/ROCK axis regulates apoptosis and fibrosis in cardiomyocytes». *Experimental and Therapeutic Medicine* 25, no. 4 (2023): 165. <https://doi.org/10.3892/etm.2023.11864>
11. Zhang X, Gao Y, Wu H, Mao Y, Qi Y. LncRNA HOX transcript antisense RNA mitigates cardiac function injury in chronic heart failure via regulating microRNA-30a-5p to target KDM3A. *J Cell Mol Med*. 2022 Mar;26(5):1473-1485. Epub 2022 Jan 26. PMID: 35083842; PMCID: PMC8899154. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17160>
12. Täubel J, Hauke W, Rump S, Viereck J, Batkai S, Poetzsch J, Rode L, Weigt H, Genschel C, Lorch U, Theek C, Levin AA, Bauersachs J, Solomon SD, Thum T. Novel antisense therapy targeting microRNA-132 in patients with heart failure: results of a first-in-human Phase 1b randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2021 Jan 7;42(2):178-188. PMID: 33245749; PMCID: PMC7954267. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa898>
13. Foinquinos A, Batkai S, Genschel C, Viereck J, Rump S, Gyöngyösi M, Traxler D, Riesenhuber M, Spannauer A, Lukovic D, Weber N, Zlabinger K, Hasimbegović E, Winkler J, Fiedler J, Dangwal S, Fischer M, Roche J. D L, Wojciechowski D, Kraft T, Garamvölgyi R, Neitzel S, Chatterjee S, Yin X, Bär C, Mayr M, Xiao K, Thum T. Preclinical development of a miR-132 inhibitor for heart failure treatment. *Nat Commun* 2020;11:633. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14349-2>
14. Batkai S, Genschel C, Viereck J, Rump S, Bär C, Borchert T, Traxler D, Riesenhuber M, Spannauer A, Lukovic D, Zlabinger K, Hasimbegović E, Winkler J, Garamvölgyi R, Neitzel S, Gyöngyösi M, Thum T. CDR132L improves systolic and diastolic function in a large animal model of chronic heart failure. *Eur J Heart* 2021;42:192-201. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa791>
15. Morgan ES, Tami Y, Hu K, Brambatti M, Mullick AE, Geary RS, et al. Antisense Inhibition of Angiotensinogen With IONIS-AGT-L(Rx): Results of Phase 1 and Phase 2 Studies. *JACC Basic Transl Sci*. 2021;6:485-96. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2021.04.004>
16. Huang STJ, Casey S, Leung PM, Webb DJ, Desai AS, Cheng Y, et al. Durable Reductions in Circulating Angiotensinogen and Blood Pressure Six Months After Single Doses of ALN-AGT, an RNA Interference Therapeutic Targeting Hepatic Angiotensinogen Synthesis, in Hypertensive Patients. *Circulation*. 2021;144:A10974 https://doi.org/10.1161/circ.144.suppl_1.10974
17. Salvador, V.D., Bakris, G.L. Novel antihypertensive agents for resistant hypertension: what does the future hold? *Hypertens Res* 45, 1918-1928 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41440-022-01025-9>
18. He L, Liao X, Zhu G, Kuang J. miR-126a-3p targets HIF-1 α and alleviates obstructive sleep apnea syndrome with hypertension. *Hum Cell*. 2020 Oct;33(4):1036-1045. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32779153. <https://doi.org/10.1007/s13577-020-00404-z>
19. Bergmark BA, Marston NA, Bramson CR, Curto M, Ramos V, Jevne A, Kuder JF, Park JG, Murphy SA, Verma S, Wojakowski W, Terra SG, Sabatine MS, Wiviott SD; TRANSLATE-TIMI 70 Investigators. Effect of Vupanorsen on Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Statin-Treated Patients With Elevated Cholesterol: TRANSLATE-TIMI 70. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):1377-1386. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35369705; PMCID: PMC9047643. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059266>
20. P. Garcia Pavia, J.D. Gillmore, P. Kale, J.L. Berk, M.S. Maurer, I. Conceição, M. Dicarli, S. Solomon, C. Chen, S. Arum, J. Vest, M. Grogan, C. Hababou, HELIOS-A: 18-month exploratory cardiac results from the phase 3 study of vutrisiran in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, ISSN 1878-6480, <https://doi.org/10.1093/eurheartjsupp/suac121.654>
21. Yuan J, Yang H, Liu C, Shao L, Zhang H, Lu K, Wang J, Wang Y, Yu Q, Zhang Y, Yu Y, Shen Z. Microneedle Patch Loaded with Exosomes Containing MicroRNA-29b Prevents Cardiac Fibrosis after Myocardial Infarction. *Adv Healthc Mater*. 2023 Feb 5:e2202959. Epub ahead of print. PMID: 36739582. <https://doi.org/10.1002/adhm.202202959>