

Чаулин А.М.^{1,2}

НОВЫЕ ГРУППЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ОСНОВАННЫЕ НА ИНГИБИРОВАНИИ ПРОПРОТЕИНОВОЙ КОНВЕРТАЗЫ СУБТИЛИЗИН-КЕКСИНОВОГО ТИПА 9 (PCSK9). ЧАСТЬ 1

¹ГБУЗ «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», 443070, Самара, Россия

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, 443099, Самара, Россия

Гиполипидемическая терапия является одним из неотъемлемых компонентов ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В связи с этим основной задачей современных исследований является поиск новых мишеней для создания дополнительных эффективных групп гиполипидемических препаратов. В 2003 г. канадские и французские исследовательские группы под руководством N. Seidah и M. Abifadel открыли новый фермент — пропротеиновую конвертазу субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Как потом выяснилось, он играет важную роль в обмене липидов. Основной механизм действия PCSK9 заключается в регулировании плотности рецепторов липопротеинов низкой плотности (рЛПНП) в клеточной мембране гепатоцитов. Повышенная активность PCSK9 значительно ускоряет деградацию рЛПНП и приводит к увеличению концентрации атерогенных классов липопротеинов — липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). А пониженная активность PCSK9, напротив, сопровождается уменьшением концентрации ЛПНП и снижением риска развития атеросклероза и ССЗ. Второй недавно обнаруженный и менее изученный механизм проатерогенного действия PCSK9 заключается в усилении воспалительных процессов в атеросклеротической бляшке. Учитывая данный неблагоприятный вклад PCSK9 в развитие и прогрессирование атеросклероза и ССЗ, основной задачей исследователей стала разработка препаратов, ингибирующих этот фермент. К настоящему моменту времени было разработано несколько новых групп препаратов, нацеленных на этапы биосинтеза и функцию PCSK9. В этой статье мы подробно сосредоточимся на обсуждении механизмов действия и эффективности следующих групп гиполипидемических препаратов: анти-PCSK9 моноклональных антител (алирокумаб, эволокумаб), малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот (инклизирин) и антисмысловых нуклеотидов.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания; гиполипидемические препараты; пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9; ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9; алирокумаб; эволокумаб; инклизирин.

Для цитирования: Чаулин А.М. Новые группы гиполипидемических препаратов, основанные на ингибировании пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9). Часть 1. *Клиническая медицина*. 2020;98(11–12):739–744. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-739-744>

Для корреспонденции: Чаулин Алексей Михайлович — врач, Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова, аспирант, ассистент кафедры, Самарский государственный медицинский университет; e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Chaulin A.M.^{1,2}

NEW GROUPS OF HYPOLIPIDEMIC MEDICATIONS BASED ON INHIBITION OF PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 (PCSK9). PART 1

¹Samara Regional Cardiology Dispensary named after Polyakov V.P., 443070, Samara, Russia

²Samara State Medical University, 443099, Samara, Russia

Hypolipidemic therapy is one of the essential components for the management of patients with cardiovascular diseases (CVD). In this regard, the main task of modern research is to find new targets for creating additional effective groups of hypolipidemic medications. Canadian and French research groups led by N. Seidah and M. Abifadel discovered a new enzyme — proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) in 2003. It turned out to play an important role in lipid metabolism later. The main mechanism of action of PCSK9 is to regulate the density of low-density lipoprotein receptors (LDLR) in the cell membrane of hepatocytes. Increased activity of PCSK9 accelerates the degradation of LDL significantly, and leads to an increase in the concentration of atherogenic classes of lipoproteins — low-density lipoproteins (LDL). In contrast, reduced PCSK9 activity is accompanied by a decrease in LDL concentrations and a reduced risk of developing atherosclerosis and CVD. The second of the recently discovered and less studied mechanism of PCSK9 proatherogenic action is an increase in inflammatory processes in the atherosclerotic plaque. Considering this adverse contribution of PCSK9 to the development and progression of atherosclerosis and CVD, the main task of the researchers was to develop medications that inhibit THIS enzyme. Several new groups of medications that target the stages of biosynthesis and the function of PCSK9 have been developed by now. In this article, we will focus on details discussing the mechanisms of action and effectiveness of the following groups of hypolipidemic medications: anti-PCSK9 monoclonal antibodies (alirocumab, evolocumab), small interfering ribonucleic acids (inciciran), and antisense nucleotides.

Key words: cardiovascular diseases; lipid-lowering medications; protein convertase subtilisin-kexin new type 9; proprotein convertase inhibitors subtilisin-Kexin type 9; alicumab; evolocumab; inciciran.

For citation: Chaulin A.M. New groups of hypolipidemic medications based on inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9). Part 1. *Klinicheskaya meditsina*. 2020;98(11–12):739–744. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2020-98-11-12-739-744>

For correspondence: Aleksey M. Chaulin — MD, doctor, Samara Regional Cardiology Dispensary, Samara, Russian Federation. Postgraduate student, Assistant of the Department, Samara State Medical University; e-mail: alekseymichailovich22976@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Information about authors

Chaulin A.M., ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2712-0227>; SPIN-код: 1107-0875, AuthorID: 896390

Краткая история создания статинов и ингибиторов PCSK9

Поиск новых биомаркеров для ранней диагностики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также мишеней для терапевтического воздействия с целью улучшения лечебно-профилактических мероприятий при ведении пациентов с ССЗ уже давно является одним из самых приоритетных научно-исследовательских направлений здравоохранения [1–3]. основополагающие сведения о роли липидов в патогенезе атеросклероза были получены русскими исследователями А.И. Игнатовским, Н.Н. Аничковым и С.С. Халатовым в начале XX века [4, 5]. Эти работы послужили фундаментом последующих разработок методов определения холестерина в сыворотке крови, изучения метаболизма холестерина и создания препаратов, понижающих его содержание в организме [6, 7].

История создания гиполипидемических средств весьма насыщена и до открытия статинов ни один из разработанных препаратов так и не получил одобрения для практического использования из-за малой эффективности и высокой токсичности [8]. Во второй половине XX века многие исследователи и фармацевтические компании активно сосредоточились на изучении терапевтических свойств соединений, продуцируемых грибами и микроорганизмами. В результате подобных исследований японский ученый А. Endo обнаружил, что продукты жизнедеятельности грибов *Penicillium citrinum* ингибируют биосинтез холестерина посредством угнетения энзима 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГКоА)-редуктазы [8]. В последующем в ряде крупных клинических исследований была продемонстрирована высокая лечебно-профилактическая эффективность в отношении ССЗ, и статины стали основными гиполипидемическими препаратами [9–11]. Помимо своего основного гиполипидемического действия статины проявляют ряд дополнительных как полезных (плейотропных), так и побочных эффектов. В ряде случаев выраженная миотоксичность и гепатотоксичность статинов обуславливает необходимость снижения их дозы или полной отмены [12–14].

Статины также были малоэффективны для лечения пациентов, страдающих семейной гиперхолестеринемией. Американские исследователи М. Браун и Д. Гольдштейн за изучение наследственной гиперхолестеринемии, обусловленной мутациями в гене, кодирующем рецептор липопротеинов низкой плотности (рЛПНП), в 1985 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. Эти исследователи также предположили существование важного механизма регуляции плотности рЛПНП в клеточной мембране гепатоцитов, однако им тогда не удалось полностью раскрыть данные аспекты.

В 2003 г. канадская исследовательская группа под руководством N. Seidah [15] открыла новый фермент, относящийся к классу пропротеиновых конвертаз или субтилаз; по порядку открытия он оказался 9-м членом данного класса ферментов, в связи с чем и получил название — пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинаового типа 9 (PCSK9). В том же году французский

исследователь М. Abifadel с соавт. обнаружили, что мутации в гене, кодирующем PCSK9, могут быть ответственны за развитие наследственной гиперхолестеринемии во французских семьях [16]. Эти наблюдения положили начало пристальному изучению структурно-функциональных особенностей PCSK9. Исследователи обнаружили, что сверхэкспрессия PCSK9 у лабораторных животных вызывает уменьшение плотности рЛПНП в клеточной мембране гепатоцита и повышение концентрации липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, тогда как ингибирование гена PCSK9, вызывает прямо противоположные эффекты [17–19]. Весьма примечательны также наблюдения J. Cohen [20] и M. Scartezini [21], согласно которым у некоторых людей обнаруживаются такие мутации в гене PCSK9, которые снижают активность фермента PCSK9, что в свою очередь вызывает снижение уровней ЛПНП и холестерина в сыворотке крови, а также снижение риска развития ССЗ, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) [20, 21].

Таким образом, стало понятно, что PCSK9 является важным регулятором метаболизма липопротеинов за счет усиления деградации рЛПНП. Механизм действия PCSK9 заключается в ее связывании с рЛПНП, находящимся на поверхности гепатоцита, после чего образующийся молекулярный комплекс погружается внутрь клетки, где впоследствии сливается с лизосомами, в которых происходит деградация рЛПНП. А снижение плотности рЛПНП в клеточной мембране гепатоцита вызывает рост концентрации ЛПНП в сыворотке крови и повышение риска развития атеросклероза и ССЗ. Тем самым фермент PCSK9 стал рассматриваться в качестве одной из новых мишеней при создании терапевтических агентов. А специалисты, занимающиеся проблемами лабораторной диагностики, стали рассматривать PCSK9 в качестве раннего биомаркера атеросклероза и ССЗ [22–24].

Помимо регуляции обмена ЛПНП, PCSK9 также может играть определенную роль в воспалительных процессах, системе гемостаза, углеводном обмене и ряде других процессов. Однако эти дополнительные функции PCSK9 пока еще малоизучены и носят несколько противоречивый характер [24, 25].

К настоящему моменту существует целый ряд различных препаратов, которые отличаются по механизму ингибирующего влияния на PCSK9. Учитывая эти различия в механизме действия, условно можно выделить следующие группы препаратов, основанные на ингибировании PCSK9: анти-PCSK9 моноклональные антитела, малые интерферирующие рибонуклеиновые кислоты (миРНК), антисмысловые нуклеотиды, малые молекулы, миметические пептиды, аднектин, вакцина и ряд других [22, 25]. По ходу данной первой части статьи мы последовательно рассмотрим механизмы действия и клиническую эффективность первых трех групп препаратов.

Анти-PCSK9 моноклональные антитела

Первыми разработанными препаратами, ингибирующими PCSK9, стали анти-PCSK9 моноклональ-

ные антитела: алирокумаб (Regeneron Pharmaceuticals/Sanofi) и эволокумаб (Amgen) [26]. Относительно недавно они были одобрены для практического использования Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) [22]. Механизм действия анти-PCSK9 моноклональных антител основан на взаимодействии с каталитическим доменом фермента PCSK9, что приводит к блокированию взаимодействия PCSK9 и рЛПНП, в результате чего PCSK9-индуцированная деградация рЛПНП нарушается [26]. Было показано, что подкожная инъекция анти-PCSK9 моноклональных антител вызывает быстрое и стойкое снижение сыровоточных уровней холестерина и ЛПНП. По данным ряда крупных клинических испытаний и метаанализов, анти-PCSK9 моноклональные антитела снижают уровень ЛПНП в среднем на 50–60% без каких-либо выраженных побочных эффектов, в том числе отсутствуют свойственные статинам мио- и гепатотоксические эффекты [27–33]. При длительном наблюдении за пациентами было установлено, что анти-PCSK9 улучшают сердечно-сосудистые исходы у пациентов, страдающих ССЗ [27–29, 32, 33].

Особого внимания заслуживают два крупномасштабных исследования сердечно-сосудистых исходов для оценки эффективности алирокумаба и эволокумаба. В крупном исследовании FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) оценивалось влияние эволокумаба на сердечно-сосудистые исходы у 27 564 пациентов высокого риска со стабильным атеросклеротическим ССЗ. Комбинация эволокумаба со статинами привела к существенному снижению уровней ЛПНП на 59% по сравнению со средним исходным значением 92–30 мг/дл и к относительному снижению сердечно-сосудистых событий на 15% (смерть от ССЗ, включая инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или коронарная реваскуляризация) после среднего периода наблюдения в 2,2 года [34].

В исследование ODYSSEY OUTCOME было включено 18 924 пациента, недавно перенесших острый коронарный синдром и имеющих повышенные уровни холестерина и ЛПНП, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами [35]. Через год после терапии алирокумабом наблюдалось снижение уровней ЛПНП на 61% по сравнению с плацебо. Алирокумаб снизил количество серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть от ишемической болезни сердца, нефатальный инфаркт миокарда, фатальный или нефатальный ишемический инсульт, нестабильная стенокардия, требующая госпитализации) на 15% (отношение рисков 0,85, 95% доверительный интервал 0,78–0,93) и смертность от всех причин на 15% (отношение рисков 0,85, 95% доверительный интервал 0,73–0,98) [35]. Взяты вместе, эти два исследования демонстрируют высокую эффективность ингибирования PCSK9 в группах пациентов высокого риска (с ЛПНП > 70 мг/дл), который сохранялся, несмотря на высокоинтенсивную терапию статинами.

Основное преимущество анти-PCSK9 моноклональных антител заключается в том, что они гораздо более эффективно снижают уровни холестерина и ЛПНП по сравнению с ингибиторами ГМГКоА-редуктазы. Кроме того, в отличие от последних анти-PCSK9 моноклональные антитела не имеют нежелательных краткосрочных побочных эффектов в виде миотоксичности и гепатотоксичности [22, 33–35].

Однако есть некоторые проблемы, которые ограничивают широкое использование анти-PCSK9 моноклональных антител. Их необходимо вводить подкожно один или два раза в месяц. Одной из проблем при использовании анти-PCSK9 моноклональных антител является приверженность к лечению (соблюдение рекомендаций). Так, в метаанализе шести клинических исследований ODYSSEY ($n = 4212$) только 45,7% пациентов полностью соблюдали рекомендации, у 20,4% пациентов дозировка препарата была ниже запланированной; 2,9 — выше запланированной, а 31,1% использовали дозу ниже и выше запланированной. Среднее процентное снижение уровня ЛПНП от исходного значения в зависимости от дозы алирокумаба составило от 45,8% до 61,9% и было сопоставимым по категориям приверженности [36]. Тем самым эффективность анти-PCSK9 моноклональных антител может зависеть от приверженности к лечению, и для наиболее оптимального результата необходимо четко следовать рекомендуемому графику инъекций и дозированию в течение длительного времени.

Другая проблема заключается в рентабельности ингибиторов PCSK9. Так, по мнению ряда исследователей, ингибиторы PCSK9 вряд ли будут рентабельными для всех пациентов, учитывая их текущую высокую цену. По оценкам А. Argieta с соавт., стоимость ингибиторов PCSK9 составляла 14 000–15 000 долларов США на человека в год. При данных ценах ингибиторы PCSK9 не добавляют ценности американской системе здравоохранения и их широкое использование является нерентабельным. По мнению исследователей, текущая стоимость ингибиторов PCSK9 должна быть снижена более чем на 70% [37]. Таким образом, ингибиторы PCSK9, несмотря на высокую эффективность и безопасность, ввиду своей высокой стоимости пока доступны далеко не всем категориям граждан.

Малые интерферирующие РНК

РНК-интерференция (англ. RNA interference) является эндогенным посттранскрипционным механизмом регуляции экспрессии генов. РНК-интерференция обнаружена во всех типах клеток организма человека и осуществляется благодаря молекулам малых интерферирующих рибонуклеиновых кислот (миРНК). За изучение механизма РНК-интерференции американские исследователи А. Fire и С. Mello в 2006 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине [38–41]. Молекулы миРНК представляют собой двухцепочечные фрагменты РНК (длиной ~ 20–25 п.н.), состоящие из двух короткоцепочечных РНК с двумя неспаренными нуклеотидами на 3'-концах. В процессе РНК-интерференции фермент

DICER разрезает длинные двухцепочечные молекулы РНК на короткие фрагменты, один из которых называется направляющей/антисмысловой цепью. Затем антисмысловая цепь соединяется с РНК-мультибелковым комплексом RISC, что приводит к последовательному угнетению экспрессии гена за счет каталитического матричной РНК [40, 41]. Образующийся комплекс — одиначная антисмысловая цепь—RISC — очень стабилен, что приводит к длительной репрессии гена.

Молекулы миРНК относительно легко можно синтезировать и использовать для специфического подавления экспрессии определенных генов, что может быть использовано в лечении многих заболеваний. Так, например, для ингибирования образования PCSK9 была разработана препарат ALN-PCS, который специфически подавляет экспрессию гена PCSK9. При введении этого препарата происходит быстрое и стойкое снижение уровней матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) PCSK9 в печени и уменьшение концентрации ЛПНП в сыворотке крови. Самая высокая доза ALN-PCS, вводимая в клиническом исследовании здоровым добровольцам, снизила уровни мРНК PCSK9 и белка PCSK9 примерно на 70% и ЛПНП — на 40% от исходных значений [42].

В последующем данный препарат был дополнительно модифицирован. Новый препарат получил название инклизаран (ALN-PCSSc от Alnylam/The Medicines Company). Он представляет собой полностью химически модифицированную стабилизированную миРНК, которая специфично блокирует экспрессию гена, кодирующего PCSK9. По химическому строению инклизаран состоит из одного 2'-дезоксиде, одиннадцати 2'-фтор- и тридцати двух 2'-О-метил-модифицированных нуклеотидов и «триантенного» N-ацетилгалактозамина (GalNAc). Последний необходим для специфического распознавания рецептора асиалогликопротеина, который обильно экспрессируется на поверхности гепатоцитов [43], что позволяет быстро и с высокой специфичностью «доставлять» инклизаран только в печень после небольшой по объему дозы препарата. В результате быстрого поглощения инклизарана гепатоцитами уровень данного препарата в плазме крови падает до неопределяемого в течение 24 ч. Этот механизм эффективно предотвращает любые нецелевые эффекты, поскольку PCSK9 также присутствует во внепеченочных тканях [44].

В фазе II плацебо-контролируемого двойного слепого рандомизированного исследования (ORION-1) эффективность, безопасность и переносимость инклизарана оценивалась у пациентов, имеющих в анамнезе атерогенные ССЗ или высокий риск развития атеросклеротических ССЗ с повышенными уровнями холестерина и ЛПНП, несмотря на получение максимально переносимых доз гиполипидемических препаратов [45, 46]. У пациентов, которые получали две дозы инклизарана (300 мг каждая) в 1-й и 90-й дни, наблюдалось среднее снижение уровней PCSK9 и ЛПНП на 180-й день на 69,1 и 52,6% соответственно. Кроме того, не было выявлено никаких серьезных побочных эффектов, поэтому инклизаран был признан относительно безопасным и хорошо пере-

носимым гиполипидемическим препаратом. Эти наблюдения позволяют предположить, что прием инклизарана пациентами всего лишь один или два раза в год может привести к выраженному и долгосрочному снижению уровней холестерина и ЛПНП и снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В настоящее время продолжаются клинические исследования III фазы (ORION 4, 5, 9, 10 и 11) на более крупных популяциях пациентов, имеющих высокий риск развития атеросклеротических ССЗ или страдающих семейной гиперхолестеринемией [46]. Эти исследования позволят окончательно подтвердить высокую эффективность и безопасность инклизарана.

Антисмысловые олигонуклеотиды

Антисмысловые олигонуклеотиды представляют собой короткие (длиной 12–25 п.н.) одноцепочечные последовательности нуклеотидов, которые мешают экспрессии генов, связываясь с мРНК определенного белка напрямую либо в ядре, либо в цитоплазме клетки. Антисмысловые олигонуклеотиды, направленные против мРНК PCSK9, специфически ингибируют биосинтез белка PCSK9, снижая концентрацию PCSK9 в сыворотке крови [47]. Было продемонстрировано, что введение высоких доз антисмысловых нуклеотидов первого поколения ISIS 394814/BMS 844421 от Bristol Myers Squibb снижает уровни мРНК PCSK9 на 92% и увеличивает численность рЛПНП на поверхности гепатоцита в 2 раза, что приводит *in vivo* к снижению сывороточных уровней ЛПНП на 38% [48]. Однако разработка этих антисмысловых нуклеотидов была прекращена из-за недостаточной аффинности (сродства) связывания.

Впоследствии были разработаны антисмысловые нуклеотиды второго поколения (SPC4061/SPC5001 от Santaris Pharma A/S). Данные антисмысловые нуклеотиды имеют более высокую аффинность связывания и специфичность к мРНК PCSK9, что приводит к более сильному и устойчивому снижению концентрации PCSK9. Так, в экспериментальном исследовании показано, что уровни мРНК PCSK9 снижаются на 60% в течение 24 ч после инъекции, и этот эффект сохранялся более 16 дней [49]. У нечеловеческих приматов после введения данных антисмысловых нуклеотидов уровни мРНК PCSK9 в печени и уровни ЛПНП в плазме крови снизились на 85 и 50% соответственно [50]. В клиническом исследовании подкожное введение препарата SPC5001 здоровым добровольцам снижало уровни мРНК PCSK9 и ЛПНП дозозависимым образом примерно на 50 и 25% соответственно. Этот препарат также снизил уровень аполипопротеина В и повысил концентрацию аполипопротеина А1 [51]. Тем не менее в связи с тем, что у одного из пациентов развился острый некроз канальцев нефрона, а также отмечались аллергические реакции в месте инъекции, дальнейшие клинические исследования антисмысловых нуклеотидов SPC4061/SPC5001 были прекращены [51, 52]. Точная причина острого повреждения почек также осталась неясной. В связи с этим понимание механизмов нефротоксических эффектов

у антисмысловых нуклеотидов важно для улучшения этих препаратов.

Заключение

На данный момент группы препаратов, основанные на ингибировании фермента PCSK9, рассматриваются в качестве перспективных гиполипидемических средств. Существует множество возможных механизмов ингибирования PCSK9, на основании чего можно выделить ряд новых групп гиполипидемических препаратов. Моноклональные антитела (алирокумаб и эволокумаб), продемонстрировавшие высокую клиническую эффективность и безопасность, уже получили одобрение для практического использования. Широкое распространение данных препаратов пока ограничено их высокой стоимостью. Что касается других групп гиполипидемических препаратов, рассмотренных в этой статье, — миРНК и антисмысловых олигонуклеотидов, — то на этапах доклинических и клинических исследований они также показали высокую эффективность в отношении снижения холестерина и ЛПНП в сыворотке крови. Однако клинические исследования антисмысловых нуклеотидов были прерваны из-за обнаружения побочных эффектов (почечной токсичности и аллергических реакций). Вместе с тем препарат из группы малых интерферирующих РНК — инклизирин — имеет не только высокую клиническую эффективность, но и отличается хорошей безопасностью. Весьма вероятно, что в ближайшее время он также будет одобрен для использования в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чаулин А.М., Григорьева Ю.В., Суворова Г.Н., Дупляков Д.В. Способы моделирования атеросклероза у кроликов. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;5. [Chaulin A.M., Grigorieva Y.V., Suvorova G.N., Duplyakov D.V. Methods of Modeling of Atherosclerosis in Rabbits. *Modern problems of science and education*. 2020;5. (in Russian)]. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=30101>. DOI: 10.17513/spno.30101.
2. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., и др. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019;59(11):66–75. [Chaulin A.M., Karslyan L.S., Grigorieva E.V. et al. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019;59(11):66–75. (in Russian)]. DOI:10.18087/kardiologiya.2019.11.n414.
3. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Биомаркеры острого инфаркта миокарда: диагностическая и прогностическая ценность. Часть 1. *Клиническая практика*. 2020;11(3):75–84. [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Biomarkers of acute myocardial infarction: diagnostic and prognostic value. Part 1. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(3):75–84. (in Russian)]. DOI: 10.17816/clinpract34284.
4. Гасанов М.З., Батушин М.М., Терентьев В.П. Профессор А.И. Игнатовский как основоположник теории атеросклероза. *Архивъ внутренней медицины*. 2017;7(6):407–414. [Gasanov M.Z., Batushin M.M., Terentev V.P. Professor Alexander I. Ignatowski a founder of the theory of atherosclerosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017;7(6):407–414. (in Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2017-7-6-407-414.
5. Кухарчук В.В., Н.Н. Аничков (1885–1964). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2010;1(1):58–60. [Kukharchuk V.V., N.N. Anichkov (1885–1964). *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias (Atherosclerosis i Dislipidemii)*. 2010;1(1):58–60. (in Russian)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=20264539>
6. Сусеков А.В., Никитин А.Э. Терапия статинами в России: взгляд в прошлое и перспективы на ближайшее будущее. *Лечебное дело*. 2018;3:30–37. [Susekov A.V., Nikitin A.E. The past and near future of statin therapy in Russia. *Lechebnoye delo*. 2018;3:30–37. (in Russian)]. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36530262>
7. Малай Л.Н. Статины в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: повторение пройденного и оптимизм на будущее. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(5):513–524. [Malay L.N. Statins in the treatment and prevention of cardiovascular diseases: repetition of the past and optimism for the future. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(5):513–524 (in Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2014-10-5-513-524
8. Сергиенко И.В. История появления статинов. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2011;1:57–66. [Sergienko I.V. The story of statins, *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias (Atherosclerosis i Dislipidemii)*. 2011;1:57–66. (in Russian)]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-poyavleniya-statinov>
9. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44(3):720–732. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.07.001
10. Shepherd J., Cobbe S.M., Ford I. et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995;333(20):1301–1307. DOI: 10.1056/NEJM199511163332001
11. Hara M., McTavish D. Pravastatin. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical effectiveness in the management of coronary heart disease. *Drugs*. 1997;53(2):299–336. DOI: 10.2165/00003495-199753020-00008
12. Ahsan F., Oliveri F., Goud H.K. et al. Pleiotropic Effects of Statins in the Light of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Cureus*. 2020;12(9):e10446. DOI: 10.7759/cureus.10446
13. Turner R.M., Pirmohamed M. Statin-Related Myotoxicity: A Comprehensive Review of Pharmacokinetic, Pharmacogenomic and Muscle Components. *J. Clin. Med.* 2019;9(1):22. DOI: 10.3390/jcm9010022
14. Nguyen K.A., Li L., Lu D. et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2018;74(9):1099–1109. DOI: 10.1007/s00228-018-2482-9
15. Seidah N.G., Benjannet S., Wickham L. et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003;100(3):928–933. DOI: 10.1073/pnas.0335507100
16. Abifadel M., Varret M., Rabes J.P. et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat. Genet.* 2003;34(2):154–156. DOI: 10.1038/ng1161
17. Maxwell K.N., Fisher E.A., Breslow J.L. Overexpression of PCSK9 accelerates the degradation of the LDLR in a post-endoplasmic reticulum compartment. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005;102(6):2069–2074. DOI: 10.1073/pnas.0409736102
18. Tavori H., Fan D., Blakemore J.L. et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and cell surface low-density lipoprotein receptor: evidence for a reciprocal regulation. *Circulation*. 2013;127(24):2403–2413. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001592
19. Abifadel M., Guerin M., Benjannet S., Rabes J.P. et al. Identification and characterization of new gain-of-function mutations in the PCSK9 gene responsible for autosomal dominant hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2012;223(2):394–400. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.04.006
20. Cohen J.C., Boerwinkle E., Mosley T.H. Jr, Hobbs H.H. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 2006;354(12):1264–1272. DOI: 10.1056/NEJMoa054013
21. Scartezini M., Hubbert C., Whittall R.A. et al. The PCSK9 gene R46L variant is associated with lower plasma lipid levels and cardiovascular risk in healthy U.K. men. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2007;113(11):435–441. DOI: 10.1042/CS20070150
22. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 1. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019;7(2):45–57. [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about bio-

- logical role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 1. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019;7(2):45–57. (In Russian)]. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-12005
23. Tóth S., Fedačko J., Pekárová T. et al. Elevated Circulating PCSK9 Concentrations Predict Subclinical Atherosclerotic Changes in Low Risk Obese and Non-Obese Patients. *Cardiol. Ther.* 2017;6(2):281–289. DOI: 10.1007/s40119-017-0092-8
 24. Чаулин А.М., Дупляков Д.В. PCSK-9: современные представления о биологической роли и возможности использования в качестве диагностического маркера сердечно-сосудистых заболеваний. Часть 2. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2019; 7(4):24–35. [Chaulin A.M., Duplyakov D.V. PCSK-9: modern views about biological role and possibilities of use as a diagnostic marker for cardiovascular diseases. Part 2. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obucheniye* Cardiology: News, Opinions, Training. 2019;7(4):24–35. (in Russian)]. DOI: 10.24411/2309-1908-2019-14004
 25. Чаулин А.М., Маззев А.Ю., Александров А.Г. Роль пропротеин конвертазы субтилизин/кексин типа 9 (pcsk-9) в метаболизме холестерина и новые возможности липидкорректирующей терапии. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2019;4–1(82):124–126. [Chaulin A.M., Mazzev A.Yu., Aleksandrov A.G. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin of type 9 (pcsk-9) in cholesterol metabolism and new opportunities of lipid corrective therapy. *International Research Journal*. 2019;4–1(82):124–126. (in Russian)]. DOI: 10.23670/IRJ.2019.82.4.025
 26. Chan J.C., Piper D.E., Cao Q. et al. A proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 neutralizing antibody reduces serum cholesterol in mice and nonhuman primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009;106(24):9820–9825. DOI: 10.1073/pnas.0903849106
 27. Robinson J.G., Farnier M., Krempf M. et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(16):1489–1499. DOI: 10.1056/NEJMoa1501031
 28. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Wiviott S.D. et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(16):1500–1509. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858
 29. Mayor S. PCSK9 inhibitors reduce cardiovascular events, preliminary data show. *BMJ*. 2015;350:h1508. DOI: 10.1136/bmj.h1508
 30. Navarese E.P., Kolodziejczak M., Schulze V. et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2015;163(1):40–51. DOI: 10.7326/M14-2957
 31. Cainzos-Achirica M., Martin S.S., Cornell J.E., Mulrow C.D., Guallar E. PCSK9 Inhibitors: A New Era in Lipid-Lowering Treatment? *Ann. Intern. Med.* 2015;163(1):64–65. DOI: 10.7326/M15-0920
 32. Schmidt A.F., Pearce L.S., Wilkins J.T. et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017;4(4):CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub2
 33. Schmidt A.F., Carter J.L., Pearce L.S. et al. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;10:CD011748. DOI: 10.1002/14651858.CD011748.pub3
 34. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(18):1713–1722. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
 35. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M. et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2018;379(22):2097–2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
 36. Farnier M., Colhoun H.M., Sasiela W.J. et al. Long-term treatment adherence to the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor alirocumab in 6 ODYSSEY Phase III clinical studies with treatment duration of 1 to 2 years. *J. Clin. Lipidol.* 2017;11(4):986–997. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.05.016
 37. Arrieta A., Page T.F., Veledar E., Nasir K. Economic Evaluation of PCSK9 Inhibitors in Reducing Cardiovascular Risk from Health System and Private Payer Perspectives. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169761. DOI: 10.1371/journal.pone.0169761
 38. Fire A., Xu S., Montgomery M.K., Kostas S.A. et al. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 1998;391(6669):806–811. DOI: 10.1038/35888
 39. URL: https://www.webcitation.org/61CfnnPLi?url=http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2006/adv.html (Available at 15.11.2020).
 40. Bernards R. Exploring the uses of RNAi–gene knockdown and the Nobel Prize. *N. Engl. J. Med.* 2006;355(23):2391–2393. DOI: 10.1056/NEJMp068242
 41. Carthew R.W., Sontheimer E.J. Origins and Mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell*. 2009;136(4):642–655. DOI: 10.1016/j.cell.2009.01.035
 42. Fitzgerald K., Frank-Kamenetsky M., Shulga-Morskaya S. et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):60–68. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61914-5
 43. Nair J.K., Willoughby J.L., Chan A. et al. Multivalent N-acetylgalactosamine-conjugated siRNA localizes in hepatocytes and elicits robust RNAi-mediated gene silencing. *J. Am. Chem. Soc.* 2014;136(49):16958–16961. DOI: 10.1021/ja505986a
 44. Khvorova A. Oligonucleotide Therapeutics – A New Class of Cholesterol-Lowering Drugs. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(1):4–7. DOI: 10.1056/NEJMp1614154
 45. Ray K.K., Landmesser U., Leiter LA, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N. Engl. J. Med.* 2017;376(15):1430–1440. DOI: 10.1056/NEJMoa1615758
 46. Ray K.K., Stoekenbroek R.M., Kallend D. et al. Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1. *Circulation*. 2018;138(13):1304–1316. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034710
 47. Bennett C.F., Swayze E.E. RNA targeting therapeutics: molecular mechanisms of antisense oligonucleotides as a therapeutic platform. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2010;50:259–293. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105654
 48. Graham M.J., Lemonidis K.M., Whipple C.P. et al. Antisense inhibition of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces serum LDL in hyperlipidemic mice. *J. Lipid. Res.* 2007;48(4):763–767. DOI: 10.1194/jlr.C600025-JLR200
 49. Gupta N., Fisker N., Asselin M.C. et al. A locked nucleic acid antisense oligonucleotide (LNA) silences PCSK9 and enhances LDLR expression in vitro and in vivo. *PLoS One*. 2010;5(5):e10682. DOI: 10.1371/journal.pone.0010682
 50. Lindholm M.W., Elmén J., Fisker N. et al. PCSK9 LNA antisense oligonucleotides induce sustained reduction of LDL cholesterol in nonhuman primates. *Mol. Ther.* 2012;20(2):376–381. DOI: 10.1038/mt.2011.260
 51. van Poelgeest E.P., Hodges M.R., Moerland M. et al. Antisense-mediated reduction of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): a first-in-human randomized, placebo-controlled trial. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2015;80(6):1350–1361. DOI: 10.1111/bcp.12738
 52. van Poelgeest E.P., Swart R.M., Betjes M.G. et al. Acute kidney injury during therapy with an antisense oligonucleotide directed against PCSK9. *Am. J. Kidney Dis.* 2013;62(4):796–800. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.359