

Айтбаев К.А.¹, Муркамилов И.Т.^{2,3}, Фомин В.В.⁴, Юсупов Ф.А.⁵

МРНК-ТЕРАПИЯ КАК НОВЫЙ МЕТОД ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕДКИХ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

³ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», Бишкек, Кыргызстан

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁵Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

мРНК-терапия, или лекарства на основе мРНК, которые появились благодаря вакцинам против SARS-CoV-2, прошли успешно доклинические проверки и находятся сегодня на различных стадиях клинических испытаний при лечении многих заболеваний, в том числе и редких метаболических нарушений. При редких генетических метаболических заболеваниях концепцию мРНК-терапии можно рассматривать в качестве альтернативы белково-заместительной терапии, при которой введенная экзогенная мРНК приводит к выработке полностью активного белка вместо нефункционального, а также осуществляет его адресную доставку в желаемый клеточный компартмент, такой как митохондрии или клеточная мембрана. Проведенные на животных моделях доклинические исследования некоторых редких наследственных заболеваний полностью подтвердили правомерность этой концепции. В данном мини-обзоре мы рассматриваем и обсуждаем указанные доклинические исследования эффективности и безопасности на нескольких моделях животных. Для всех рассматриваемых заболеваний терапия мРНК восстанавливала функциональный белок до терапевтически значимых уровней в органах-мишенях, приводила к устойчивым и воспроизводимым результатам после введения каждой дозы мРНК и хорошо переносилась, что подтверждается функциональными печеночными тестами, оцененными на животных моделях, включая нечеловекообразных приматов. Эти данные убедительно подтверждают перспективность клинической разработки мРНК-терапии для лечения различных редких метаболических нарушений.

Ключевые слова: мРНК-терапия; редкие наследственные заболевания; доклинические исследования.

Для цитирования: Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. мРНК-терапия как новый метод эффективного лечения редких наследственных заболеваний. *Клиническая медицина*. 2024;102(5–6):410–414.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-410-414>

Для корреспонденции: Муркамилов Илхом Торобекович — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Kubanych A. Aitbayev¹, Ilkhom T. Murkamilov^{2,3}, Victor V. Fomin⁴, Furkat A. Yusupov⁵

MRNA THERAPY AS A NEW METHOD FOR TOWARDS EFFECTIVE TREATMENT OF RARE HEREDITARY DISEASES

¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

²I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan

³Kyrgyz-Russian Slavic University named after the First President of the Russian Federation B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

⁵Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

mRNA therapy, or mRNA-based drugs that have emerged thanks to vaccines against SARS-CoV-2, have successfully passed preclinical tests and are currently at various stages of clinical trials in the treatment of many diseases, including rare metabolic disorders. In the case of rare genetic metabolic diseases, the concept of mRNA therapy can be considered as an alternative to protein replacement therapy, where exogenous mRNA leads to the production of a fully active protein instead of a non-functional one, and also delivers it to the desired cellular compartment, such as mitochondria or the cell membrane. Preclinical studies on animal models of some rare genetic diseases have fully confirmed the validity of this concept. In this mini-review, we examine and discuss the mentioned preclinical studies on efficacy and safety in several animal models. For all the diseases considered, mRNA therapy restored functional protein to therapeutically significant levels in target organs, led to stable and reproducible results after each dose of mRNA, and was well tolerated, as confirmed by functional liver tests evaluated in animal models, including non-human primates. These data convincingly confirm the potential of clinical development of mRNA therapy for the treatment of various rare metabolic disorders.

Key words: mRNA therapy; rare genetic diseases; preclinical studies.

For citation: Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Yusupov F.A. Aitbaev K.A., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Yusupov F.A. mRNA therapy effective treatment of rare hereditary diseases. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;102(5–6):410–414.

DOI: <http://doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-5-6-410-414>

For correspondence: Ilkhom T. Murkamilov — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Редкими называются заболевания, которые поражают относительно небольшую часть населения. Критерии, по которым заболевание причисляют к редким, различаются в разных странах. Так, если согласно законодательству России, распространенность редкого (орфанного) заболевания не должна превышать 10 случаев на 100 000 населения [1], то в Европейских странах этот показатель составляет 50 [2], а в Соединенных Штатах Америки — 86 случаев на 100 000 населения [3].

Всего выявлено более 6000 различных редких заболеваний, большинство (72%) из которых являются генетическими, возникают в детстве, не поддаются эффективной терапии и сопровождают человека в течение всей его жизни [4]. В связи с низкой распространенностью редких заболеваний, что нередко обуславливает ограниченное понимание их патогенеза и клинических проявлений, пациентам зачастую бывает сложно получить даже тот объем необходимой поддерживающей терапии, который предусмотрен в соответствующих клинических рекомендациях. Однако с разработкой технологии мРНК-терапии, которая приобрела широкую всемирную известность в связи с созданием (на платформе мРНК) вакцин против COVID-19, проблема долгожданного этиотропного лечения редких наследственных болезней начинает решаться коренным образом: появляется все больше сообщений о том, что экзогенная модифицированная информационная РНК (мРНК) может стать новым классом эффективных лекарств для широкого применения, включая и редкие моногенные заболевания. Цель настоящего мини-обзора — оценка доклинической проверки эффективности и безопасности мРНК-терапии на животных моделях нескольких редких наследственных заболеваний.

Доклинические исследования эффективности и безопасности применения мРНК-терапии при редких моногенных наследственных заболеваниях

Редкие наследственные метаболические нарушения вносят значительный вклад в заболеваемость и смертность детей [5]. Эти нарушения, поражающие примерно 1 из 800 живорожденных, часто возникают в результате мутаций одного гена, наследуемого по аутосомно-рецессивному типу [6]. Наследственные метаболические заболевания ответственны за 10–15% случаев острой печеночной недостаточности у детей с уровнем смертности от 22 до 65% [6]. Долгое время эти наследственные заболевания обмена веществ оставались трудно излечимыми, так как устранение их первичной причины требовало восстановления или замены в клетках дефектного белка, ответственного за метаболическое нарушение. Однако недавние достижения в технологии мРНК-терапии, включая модификации самих мРНК, а также усовершенствования средств их адресной доставки в клетки организма резко повысили возможность применения данного революционного подхода для восстановления или замены различных типов терапевтических белков. В дальнейшем были проведены доклинические исследования и затем начаты фазы I/II клинических испытаний по про-

верке эффективности и безопасности технологии мРНК-терапии при нескольких редких генетических заболеваниях. Ниже мы приводим результаты выполненных на животных моделях доклинических исследований таких наследственных моногенных заболеваний с аутосомно-рецессивным наследованием, как муковисцидоз, фенилкетонурия, метилмалоновая ацидемия, пропионовая ацидемия, болезнь накопления гликогена типа 1a и дефицит орнитинтранскарбамилазы.

Муковисцидоз — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутацией гена муковисцидозного трансмембранного регулятора проводимости (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) и поражающее преимущественно легкие, поджелудочную железу, а также другие органы [7, 8]. Данная мутация вызывает образование густой липкой слизи в легких и других органах. Эта слизь может закупоривать дыхательные пути и затруднять дыхание, что приводит к хроническим инфекциям легких, повреждению легочной ткани и развитию дыхательной недостаточности. Муковисцидоз может поражать и другие органы, в частности, поджелудочную железу, вызывая проблемы с пищеварением, а также привести к другим осложнениям, таким как заболевания печени, сахарный диабет и бесплодие. Муковисцидоз — это тяжелое пожизненное заболевание, которое в настоящее время не поддается эффективно-му лечению, однако существующая поддерживающая терапия помогает контролировать симптомы, а также улучшает качество жизни. В 2018 г. Robinson и соавт. сообщили об использовании ими липидной наночастицы (LNP, lipid nanoparticle) для упаковки и доставки к бронхиальным эпителиальным клеткам пациента с муковисцидозом химически модифицированной мРНК CFTR, что привело к увеличению содержания локализованного в мембране белка CFTR и восстановлению его функции в качестве хлоридного канала. Кроме того, назальное применение химически модифицированной мРНК CFTR восстанавливало CFTR-опосредованную секрецию хлоридов в проводящем эпителии дыхательных путей у мышей, нокаутных по CFTR, что представляет собой многообещающую платформу для коррекции муковисцидоза [9]. Доклиническая оценка MRT5005 (мРНК, кодирующей белок CFTR), введенной с помощью распыления, подтвердила коррекцию муковисцидоза на мышах и приматах [10]. В настоящее время начато проведение рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования (фазы I/II), целью которого является оценка безопасности, переносимости и биологической активности MRT5005 при введении через небулайзер взрослым с диагнозом муковисцидоз (NCT03375047).

Фенилкетонурия (ФКУ) представляет собой генетическое нарушение обмена веществ, возникающее в результате недостаточной функциональной активности фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ) и, как следствие, накопления фенилаланина (ФА) в крови и органах больных [11, 12]. Без лечения пациенты с ФКУ испытывают значительные неврологические нарушения.

Повторное внутривенное введение мРНК ФАГ, упакованной в липидную наночастицу, мышам с ФКУ вызывало формирование у них терапевтического белка ФАГ, снижало уровни ФА в печени, сыворотке и головном мозге, а также способствовало обратному развитию заболевания [13, 14]. Эти результаты позволили предположить, что мРНК ФАГ, упакованная в липидную наночастицу, может быть предложена в качестве альтернативного терапевтического средства для пациентов с ФКУ, которое способно устранить необходимость пожизненного приема диеты с ограничением ФА. Учитывая эту возможность, компания ModernaTx, Inc. (Кембридж, Массачусетс, США) включила мРНК-3283 ФАГ ФКУ в свою программу по созданию лекарств на основе мРНК для лечения широкого спектра заболеваний и состояний (www.modernatx.com/research/product-pipeline).

Метилмалоновая ацидемия (ММА) — генетически обусловленное гетерогенное аутосомно-рецессивное наследственное заболевание из группы органических ацидезий, связанное с блокированием обмена пропионатов. ММА относится к тяжелым заболеваниям с высоким риском смертности, которая в настоящее время не имеет утвержденных методов лечения основной причины [15]. Вследствие нарушения метаболизма пропионатов, полученных из определенных белков и жиров, происходит заметное накопление метилмалоновой кислоты (ММК) в жидкостях и тканях организма [16]. Первичную причину этого заболевания обычно связывают с дефицитом митохондриального фермента, известного как метилмалонил-коэнзим А (КоА) мутаза (MUT). Повторное внутривенное введение мРНК MUT, инкапсулированной в LNP, гипоморфным мышам Mut-/-; TgINS-CBA-G715V приводило к снижению концентрации ММК в плазме, а также к увеличению выживаемости [17, 18]. Примечательно, что комплексные исследования безопасности не выявили заметных изменений в функциональных тестах печени, выработке воспалительных цитокинов или антител против ММК. В настоящее время проводятся клинические испытания фазы I/II для оценки безопасности, фармакокинетики и фармакодинамики введения инкапсулированной в LNP мРНК MUT человека (мРНК-3705) лицам с диагнозом изолированной метилмалоновой ацидемии (NCT04899310 и NCT05295433).

Пропионовая ацидемия (ПА) — это педиатрическое заболевание, вызванное митохондриальной недостаточностью фермента пропионил-КоА-карбоксилазы (PCC, propionyl-CoA carboxylase), что ведет к блокированию обмена пропионатов на уровне перехода пропионил-КоА в метилмалонил-КоА и нарушению метаболизма ряда аминокислот (изолейцина, валина, треонина, метионина), а также жирных кислот с нечетным числом атомов углерода и холестерина [19]. Выделяют два генетически гетерогенных, но клинически сходных варианта пропионовой ацидемии (типы I и II), обусловленных дефицитом α - или β -субъединиц пропионил-КоА-карбоксилазы, которые кодируются генами *PCCA* и *PCCB* соответственно. Дефицит PCC затрудняет метаболизм пропионата, что приводит к накоплению в организме токсичных метаболитов,

таких как 2-метилцитрат, 3-гидроксипропионат и пропионилкарнитин. Внутривенное введение мРНК PCCA и PCCB, инкапсулированных в LNP, привело к созданию терапевтических уровней PCCA и PCCB в печени на мышинной модели гипоморфного заболевания (Pcca-/-[p. A138T]) [20]. Повторное введение в течение 6 мес. мРНК PCCA и PCCB, инкапсулированных в LNP, переносилось хорошо. Такой подход к лечению привел к снижению уровня токсичных метаболитов в плазме, хотя полной нормализации добиться не удалось. Уровни печеночных трансаминаз оставались в пределах нормы, побочных реакций не наблюдалось. Эти результаты согласуются с таковыми продолжающегося исследования фазы I/II мРНК-3927 (мРНК PCCA и PCCB, инкапсулированные в LNP) для оценки безопасности и фармакодинамической активности терапии у пациентов с ПА в возрасте 1 года и старше (NCT05130437 и NCT04159103).

Болезнь накопления гликогена типа 1a (GSD1a, glycogen storage disease type 1a) представляет собой генетическое нарушение обмена веществ, возникающее в результате аутосомно-рецессивной мутации гена *hG6PC-a*, ответственного за кодирование каталитической субъединицы глюкозо-6-фосфатазы (G6Pase) [21]. Этот фермент гидролизует глюкозо-6-фосфат (G6P), образуя свободную глюкозу. Печень является наиболее важным центром глюконеогенеза и служит основным органом, на который влияют нарушения этого процесса. GSD1a характеризуется такими симптомами, как гипогликемия, гипертриглицеридемия, анемия, заболевание почек и повышенный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) на протяжении всей жизни. Недавнее исследование продемонстрировало, что повторная внутривенная инъекция мРНК гена *hG6PC-a*, инкапсулированной в LNP, мышам с нокаутом G6pc, специфичным для печени (L. G6pc-/-), приводила к значительному увеличению гликемии натощак и снижению биомаркеров GSD1a, таких как гликоген, G6P и триглицериды [22]. Как у опытных, так и у контрольных животных наблюдались одинаковые уровни сывороточных цитокинов, включая интерферон γ , интерлейкин 1 β , фактор некроза опухоли α и интерлейкин 6. Лечение не вызывало реакции анти-G6Pase, повреждения печени, изменения массы тела или каких-либо признаков дистресса. Эти результаты подтверждают необходимость дальнейшего исследования мРНК, инкапсулированной в LNP, как потенциального средства для лечения наследственных нарушений обмена веществ. В настоящее время проводится клиническое исследование с целью оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики однократного внутривенного введения мРНК *hG6PC-a* (мРНК-3745), инкапсулированной в LNP, пациентам с GSD1a (NCT05095727).

Дефицит орнитинтранскарбамилазы — редкое генетическое заболевание, вызывающее накопление аммиака в крови. Чаще встречается у мальчиков, чем у девочек и протекает более тяжело, когда симптомы появляются вскоре после рождения. Орнитинтранскарбамилаза (OTC, ornithine transcarbamylase) является важнейшим

ферментом цикла мочевины, который обнаруживается в печени и способствует превращению карбамоилфосфата и орнитина в цитруллин и фосфат [23]. Этот процесс играет жизненно важную роль в выведении аммиака из организма. Высокие уровни аммиака могут вызывать нейropsychиатрические симптомы разной степени тяжести. Несмотря на различные доступные методы лечения, такие как диеты с ограничением белка и поглотители аммиака, важно отметить, что в настоящее время не существует окончательного лечения для устранения основной причины дефицита ОТС. Prieve и соавт. продемонстрировали, что NP-инкапсулированная мРНК hOTC (ARCT-810) успешно лечила гипераммонемическую мышиную модель дефицита ОТС (Otcspf-ash), что приводило к нормализации уровней аммиака и оротовой кислоты в плазме, повышению выживаемости, а также хорошему профилю безопасности [24]. Завершено исследование фазы I по оценке безопасности, переносимости и фармакокинетики ARCT-810 у здоровых взрослых лиц, но о результатах не сообщалось (NCT04416126). В настоящее время проводятся два клинических исследования фазы IB (NCT05526066 и NCT04442347) для оценки безопасности, переносимости и фармакокинетики однократной дозы ARCT-810 у клинически стабильных ОТС-дефицитных пациентов.

Заключение

До недавнего времени эффективное лечение генетических нарушений обмена веществ считалось невозможным, а поддерживающая терапия сводилась к нескольким общим принципам, таким как сокращение или исключение потребления любых продуктов питания или лекарств, которые не могут метаболизироваться в организме должным образом; замена фермента или другого химического вещества, которое отсутствует или является неактивным, чтобы восстановить обмен веществ; выведение токсичных веществ, накапливающихся вследствие нарушения метаболических процессов. Однако прогресс в области молекулярной биологии и генетики, особенно заметный в последние десятилетия, ознаменовался разработкой ряда молекулярно-генетических технологий лечения болезней, применение которых уже приносит ощутимую пользу при некоторых тяжелых заболеваниях, включая рак, болезни сердечно-сосудистой и других систем организма. Среди них одно из центральных мест по праву принадлежит технологии мРНК-терапии, которая получила всемирное признание благодаря созданию на платформе мРНК эффективной вакцины против COVID-19. Как уже было изложено выше, повторное введение мРНК-препарата животным переносилось хорошо, восстанавливало функциональный белок в органах-мишенях до терапевтически значимых уровней, снижало концентрации токсических метаболитов в плазме, не вызывало повреждения печени, изменения массы тела или каких-либо проявлений дистресса, способствовало обратному развитию заболевания и увеличивала выживаемость. В совокупности результаты этих доклинических исследований эффективности и безопасности мРНК-

препаратов позволяют утверждать, что мРНК-терапия, несмотря на то что находится все еще на стадии разработок, способна контролировать моногенные наследственные заболевания обмена веществ в долгосрочной перспективе. Однако необходимы дополнительные клинические исследования для подтверждения ее эффективности и безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Electronic resource]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/documents//7025>
2. European Union. Regulation (EC) №141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. 2000. [Electronic resource]. URL: <http://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:018:0001:0005:EN:PDF>
3. National Institute of Health. Public Law 97–414 97th Congress. Jan 4, 1983. [Electronic resource]. URL: <https://history.nih.gov/research/downloads/PL97-414.pdf>
4. Nguengang Wakap S., Lambert D.M., Olry A. et al. Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur. J. Hum. Genet.* 2020;28:165–173. DOI: 10.1038/s41431-019-0508-0
5. Menon J., Vij M., Sachan D. et al. Pediatric metabolic liver diseases: Evolving role of liver transplantation. *World J. Transplant.* 2021;11(6):161–179. DOI: 10.5500/wjt.v11.i6.161
6. Ferreira C.R., Cassiman D., Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol. Genet. Metab.* 2019;127(2):117–121. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.04.002
7. Elborn J.S. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016; 388(10059):2519–2531. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6
8. Shteinberg M., Haq I.J., Polineni D., Davies J.C. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2021;397(10290):2195–2211. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32542-3
9. Robinson E., MacDonald K.D., Slaughter K. et al. Lipid nanoparticle-delivered chemically modified mRNA restores chloride secretion in cystic fibrosis. *Molecular Therapy.* 2018;26(8):2034–2046. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.05.014
10. Miah K.M., Hyde S.C., Gill D.R. Emerging gene therapies for cystic fibrosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2019;13(8):709–725. DOI: 10.1080/17476348.2019.1634547
11. Lichter-Konecki U., Vockley J. Phenylketonuria: current treatments and future developments. *Drugs.* 2019;79(5):495–500. DOI: 10.1007/s40265-019-01079-z
12. van Spronsen F.J., Blau N., Harding C. et al. Phenylketonuria. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2021;7:36. DOI: 10.1038/s41572-021-00267-0
13. Cacicedo M.L., Weinl-Tenbruck C., Frank D. et al. Phenylalanine hydroxylase mRNA rescues the phenylketonuria phenotype in mice. *Front Bioeng. Biotechnol.* 2022;10:993298. DOI: 10.3389/fbioe.2022.993298
14. Perez-Garcia C.G., Diaz-Trelles R., Vega J.B. et al. Development of an mRNA replacement therapy for phenylketonuria. *Mol. Ther. Nucleic Acids.* 2022;28:87–98. DOI: 10.1016/j.omtn.2022.02.020
15. Almási T., Guey L.T., Lukacs C. et al. Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of methylmalonic acidemia (MMA) with a focus on MMA caused by methylmalonyl-CoA mutase (mut) deficiency. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2019;14(1):84. DOI: 10.1186/s13023-019-1063-z
16. Fraser J.L., Venditti C.P. Methylmalonic and propionic acidemias: clinical management update. *Curr. Opin. Pediatr.* 2016;28(6):682–693. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000422
17. An D., Schneller J.L., Frassetto A. et al. Systemic messenger RNA therapy as a treatment for methylmalonic acidemia. *Cell Rep.* 2017; 21(12):3548–3558. Erratum in *Cell Rep.* 2018;24(9):2520. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.11.081
18. An D., Frassetto A., Jacquinet E. et al. Long-term efficacy and safety of mRNA therapy in two murine models of methylmalonic

- acidemia. *EBioMedicine*. 2019;45:519–528. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.07.003
19. Wongkittichote P., Ah Mew N., Chapman K.A. Propionyl-CoA carboxylase — A review. *Mol. Genet. Metab.* 2017;122(4):145–152. DOI: 10.1016/j.ymgme.2017.10.002
 20. Jiang L., Park J.S., Yin L. et al. Dual mRNA therapy restores metabolic function in long-term studies in mice with propionic acidemia. *Nat. Commun.* 2020;11:5339. DOI: 10.1038/s41467-020-19156-3
 21. Sever S., Weinstein D.A., Wolfsdorf J.I. et al. Glycogen storage disease type Ia: linkage of glucose, glycogen, lactic acid, triglyceride, and uric acid metabolism. *J. Clin. Lipidol.* 2012;6(6):596–600. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.08.005
 22. Cao J., Choi M., Guadagnin E. et al. mRNA therapy restores euglycemia and prevents liver tumors in murine model of glycogen storage disease. *Nat. Commun.* 2021;12:3090. DOI: 10.1038/s41467-021-23318-2
 23. Lichter-Konecki U., Caldovic L., Morizono H. et al. Ornithine Transcarbamylase Deficiency. 2013 Aug 29 [updated 2022 May 26]. In: Adam M.P., Mirzaa G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 24006547
 24. Prieve M.G., Harvie P., Monahan S.D. et al. Targeted mRNA therapy for ornithine transcarbamylase deficiency. *Mol. Ther.* 2018;26(3):801–813. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.12.024

Поступила 23.10.2023

Принта в печать 19.12.2023

Информация об авторах

Айтбаев Кубаныч Аенович — д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией патологической физиологии и иммунологии НИИ молекулярной биологии и медицины, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-4973-039X>

Муркамилов Илхом Торобекович — д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева; доцент кафедры терапии № 2 медицинского факультета Кыргызско-Российского Славянского универ-

ситета имени Б.Н. Ельцина, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Фомин Виктор Викторович — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Юсупов Фуркат Абдулахатович — д-р мед. наук, профессор, зав. каф. неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного региона Кыргызстана. <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>

Information about the authors

Kubanych A. Aitbaev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Pathological Physiology and Immunology at the Research Institute of Molecular Biology and Medicine, member of the Board of the Association of Specialists for Chronic Kidney Disease in Kyrgyzstan

Ilkhom T. Murkamilov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Internal Medicine at I.K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy, Associate Professor of Therapy No. 2 at the Medical Faculty at the Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Chairman of the board of the Association of Specialists in Chronic Kidney Disease in Kyrgyzstan

Viktor V. Fomin — Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy №1 at N. V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Vice-Rector for Innovation and Clinical Activity, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Furkat A. Yusupov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry at the medical faculty of Osh State University, member of the Board of the Association of Specialists for Chronic Kidney Disease in Kyrgyzstan and chief neurologist in the southern region of Kyrgyzstan