

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc601855>

# Современные генотерапевтические лекарственные препараты

Е.В. Галицына, Е.А. Куликова, Ю.А. Павельев, О.С. Кузнецова, А.С. Сенина, А.Б. Гусев

Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

Генная терапия представляет собой современный и эффективный подход к лечению заболеваний, которые ранее считались неизлечимыми (традиционными методами). Её основной стратегией является перенос генетического материала в соматические клетки пациента для ингибирования или обеспечения экспрессии целевого гена, ассоциирующегося с развитием заболевания. Данный вид терапии применяют у пациентов с небольшим количеством альтернатив лечения или в случае, когда альтернативы отсутствуют.

За последние два десятилетия генная терапия показала многообещающие клинические результаты: многие продукты одобрены для лечения онкологических, гематологических, инфекционных, орфанных и/или наследственных заболеваний с тяжёлым течением, включая моногенные заболевания и болезни обмена веществ. С каждым годом охват клинических показаний и тканевых мишеней генной терапии расширяется.

В данной обзорной статье рассматриваются новые генно-инженерные препараты, появившиеся на мировом и отечественном рынках в последние годы. Их основу составляют молекулы малых интерферирующих РНК (siРНК), мРНК, антисмысловые нуклеотиды, вирусные и плазмидные векторы. Каждая группа препаратов уникальна и имеет свой механизм действия в зависимости от цели терапии.

**Ключевые слова:** siРНК-терапия; мРНК-вакцины; антисмысловая терапия; препараты на основе вирусов; препараты на основе плазмид.

## Как цитировать:

Галицына Е.В., Куликова Е.А., Павельев Ю.А., Кузнецова О.С., Сенина А.С., Гусев А.Б. Современные генотерапевтические лекарственные препараты // Гены и клетки. 2024. Т. 19, № 1. С. 21–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc601855>

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc601855>

## Modern gene therapy drugs

Elena V. Galitsyna, Ekaterina A. Kulikova, Iurii A. Pavelev, Olga S. Kuznetsova,  
Anna S. Senina, Alexander B. Gusev

Russian Research Institute of Health, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Gene therapy is a modern and effective approach for treating diseases previously considered incurable by traditional methods. Its main strategy is to transfer the genetic material into the patient's somatic cells to inhibit or promote the expression of a target gene/protein associated with disease development. This type of therapy is used in patients with few or no alternative treatment options.

Over the past two decades, gene therapy has produced promising clinical results, with many products approved for treating severe oncologic, hematologic, infectious, orphan, and/or inherited diseases, including monogenic and metabolic diseases. The scope of clinical indications and tissue targets for gene therapy is expanding every year.

This review examines new genetically engineered drugs recently introduced in global and domestic markets. These drugs are based on molecules of small interfering RNA (siRNA), mRNA, antisense nucleotides, and viral and plasmid vectors. Each group of drugs is unique and has its mechanism of action, depending on the purpose of the therapy.

**Keywords:** small interfering RNA; mRNA vaccines; antisense oligodeoxyribonucleotides; genetic vectors; plasmids.

### To cite this article:

Galitsyna EV, Kulikova EA, Pavelev IuA, Kuznetsova OS, Senina AS, Gusev AB. Modern gene therapy drugs. *Genes & cells*. 2024;19(1):21–42. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc601855>

Received: 03.10.2023

Accepted: 24.11.2023

Published online: 07.03.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Генная терапия — совокупность биотехнологических и медицинских методов, направленных на лечение наследственных, мультифакториальных и ненаследственных заболеваний путём введения сконструированного генетического материала в соматические клетки пациента с целью изменения генных дефектов или придания клеткам новых свойств [1]. Этот вид терапии ориентирован на пациентов с небольшим количеством альтернатив лечения или вовсе без них: с онкологическими или гематологическими заболеваниями, а также орфанными и/или наследственными заболеваниями с тяжёлым течением [2].

В последние годы область генной терапии стремительно развивается: более двадцати продуктов для лечения самых разных заболеваний были одобрены Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (EMA), во всём мире зарегистрировано более двух тысяч клинических исследований генно-инженерных препаратов [3, 4].

Данная обзорная статья посвящена новейшим разработкам генотерапевтических лекарственных препаратов, одобренных для клинического применения.

## ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ МОЛЕКУЛ МАЛЫХ ИНТЕРФЕРИРУЮЩИХ РНК (siРНК)

Препараты на основе молекул малых интерферирующих РНК (siРНК) действуют по механизму РНК-интерференции, вызывая деградацию целевых мишеней матричной РНК (мРНК) в цитоплазме клетки, высокоспецифично регулируя экспрессию генов на посттранскрипционном уровне [5]. Главные преимущества применения молекул siРНК заключаются в высокой эффективности при низких (пиколярных) концентрациях, минимальном количестве нецелевых и побочных эффектов [6]. Универсальность механизма их действия позволяет проводить нокдаун практически любых транскриптов мРНК в клетках человека, в то время как таргетные препараты на основе ферментативных ингибиторов, представленные малыми молекулами, часто обладают плейотропными эффектами, а их разработка является очень долгим и финансово затратным процессом [7]. Однако применение молекул РНК, таких как siРНК, мРНК или микроРНК, до недавнего времени ограничивалось нестабильностью и неэффективностью их доставки *in vivo*. Последние технологические достижения, заключающиеся в повышении эффективности

и снижении токсичности систем доставки, в значительной степени решили эти проблемы.

На момент написания данной обзорной статьи FDA одобрены шесть препаратов на основе молекул siРНК для лечения редких болезней нарушения обмена веществ. Пять из них являются разработкой американской фармацевтической компании Alnylam Pharmaceuticals Inc.: патисиран, гивосиран, лумасиран, инклизисан и вутрисиран.

Первый в мире препарат на основе siРНК — патисиран<sup>1</sup> под торговой маркой Onpattro — был одобрен FDA и EMA в августе 2018 года для применения у взрослых пациентов с полинейропатией, вызванной наследственным транстиретиновым амилоидозом (ATTR-амилоидоз, hATTR). В 2019 году гивосиран\* (торговое наименование Givlaari) был зарегистрирован FDA и в 2020 году — EMA. Препарат предназначен для лечения взрослых пациентов с острой печёночной порфирией. Лумасиран\* (Oxlumo) утверждён FDA и EMA в 2020 году. Он разрешён к применению у детей и взрослых с первичной гипероксалурией типа 1 (PH1) и снижает уровень оксалатов в моче и плазме крови. Инклизисан\* (Leqvio) получил одобрение EMA в 2020 году и FDA — в 2021 году. Лекарственное средство показано для применения у взрослых пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией (HeFH) или атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ASCVDs), механизм его действия заключается в снижении уровня липопротеинов низкой плотности в крови [8]. В 2022 году вутрисиран\* (Amvuttra) был рекомендован в США и на территории Европейского союза для лечения ATTR-амилоидоза у взрослых пациентов с полинейропатией I или II стадии. Механизм его действия схож с механизмом действия патисирана и заключается в ингибировании выработки белка транстиретина (TTR) в печени. Снижение уровня TTR в организме предотвращает накопление амилоида и повреждение органов [9].

В октябре 2023 года ещё один препарат, действующий по механизму РНК-интерференции — недосиран\* (Rivfloza) производства Dicerna Pharmaceuticals (США) — получил разрешение FDA. Он предназначен для лечения первичной гипероксалурии (ПГ) аналогично лумасирану, но отличается по механизму действия, ингибируя активность печёночного фермента лактатдегидрогеназы, тогда как лумасиран нацелен на печёночный фермент гидроксикислотную оксидазу 1 (HAO1), и рассматривается для применения у пациентов со всеми тремя типами ПГ [8, 10].

Три других препарата на основе молекул siРНК в настоящее время проходят или уже завершили клинические исследования 3-й фазы: фитусиран, тепрасиран и тиванисиран. Французский препарат фитусиран\* (торговое наименование Sanofi) направлен на лечение

<sup>1</sup> Здесь и далее: \* лекарственное средство не зарегистрировано в Государственном реестре лекарственных средств Российской Федерации.

гемофилии типов А и В, вызывает снижение уровня антитромбина в печени, что способствует увеличению образования тромбина. В марте 2023 года были представлены данные двух клинических исследований 3-й фазы, свидетельствующие об эффективности и безопасности ежемесячного введения фитусирана взрослым и подросткам с тяжёлой формой заболевания [11]. Тетрасиран\* (QPI-1002) производства американской компании Quark Pharmaceuticals разработан для профилактической терапии острой почечной недостаточности (ОПН) у пациентов, перенёвших трансплантацию или операцию на сердце, его действие заключается во временном ингибировании апоптоза клеток почки за счёт деградации мРНК гена *p53*, лежащего в основе ОПН [5, 8]. Тиванисиран\* (SYL1001), произведённый компанией Sylentis (Испания), ориентирован на пациентов с синдромом сухого глаза и синдромом Шегрена, ингибируя активность рецептора TRPV1, вовлечённого в процессы воспаления и фиброгенеза, а также в регуляцию ответа на стресс в эпителиальных клетках роговицы.

Одним из наиболее значимых событий 2020 года стала пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, послужившая стимулом для массовых разработок лекарственных препаратов и вакцин, направленных на профилактику данного заболевания.

В 2021 году в России был зарегистрирован первый в мире генно-инженерный лекарственный препарат противовирусного действия для профилактики коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 МИП-19 (аббревиатура от «Малая интерферирующая РНК-19»), разработанный в Государственном научном центре «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России. Основа препарата представлена двухцепочечными молекулами siРНК — siRk-12, которые направлены против консервативного участка генома SARS-CoV-2, кодирующего ключевой фермент репликации вируса — РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp). Данный участок консервативен не только у SARS-CoV-2, но и у близкородственных видов семейства вирусов *Coronaviridae*, вызывающих атипичную пневмонию [12]. Согласно сведениям разработчика, установлена полная идентичность последовательности siРНК МИП-19 и его мишени в геноме всех известных штаммов вируса, включая Omicron. В настоящий момент не выявлено ни одной мутации в геноме вируса, нивелирующей действие препарата, что делает МИП-19 универсальным против разных вариантов SARS-CoV-2 [13].

## ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ МАТРИЧНОЙ РНК (мРНК)

Многообещающую альтернативу традиционным подходам к вакцинированию представляют препараты на основе мРНК ввиду их высокой эффективности,

возможности быстрой разработки, недорогого производства и безопасного введения. В последние годы несколько мРНК-вакцин для профилактики инфекционных заболеваний продемонстрировали обнадеживающие результаты как на животных моделях, так и на людях [14]. Обычно разработка вакцин требует длительного времени, включая исследования их эффективности и безопасности. Однако на создание каждой из двух мРНК-вакцин от момента начала разработки до применения во время пандемии COVID-19 ушло менее одного года [15].

В 2020 году фармацевтическая компания Pfizer (США) совместно с компанией BioNTech (Германия) выпустила генно-инженерную адаптированную бустерную вакцину Comirnaty (тознамеран\*) на основе нуклеозид-модифицированной мРНК, кодирующей спайк-белок (S) вируса SARS-CoV-2 и инкапсулированной в липидные наночастицы в качестве системы доставки. Вакцина получила одобрение EMA на использование у детей от 6 мес и разрешение FDA на экстренное использование (EUA) у лиц старше 12 лет, а также внесена ВОЗ в реестр средств, допущенных к использованию в условиях чрезвычайных ситуаций (EUL) в 149 странах мира. Препарат доступен в виде двух форм, содержащих молекулы мРНК — предшественники белков подвариантов Omicron BA.4 и BA.5 (тознамеран\* и фамтознамеран\*) и BA.1 (тознамеран\* и рилтознамеран\*) [16]. В клинических исследованиях была показана 95% эффективность Comirnaty в предотвращении заболеваемости COVID-19 [17].

Другая адаптированная бустерная вакцина на основе мРНК — Spikevax (эластомеран\*) разработана фармацевтической компанией Moderna (США) и одобрена EMA в 2021 году и FDA — в январе 2022 года. В настоящее время Spikevax внесена ВОЗ в реестр средств, допущенных к использованию в условиях чрезвычайных ситуаций (EUL) в 88 странах мира. Вакцина представлена мРНК, кодирующей спайковый белок SARS-CoV-2, встроенный в липидные наночастицы SM-102, и доступна в виде двух форм, предназначенных для профилактики COVID-19, который вызван различными штаммами Omicron. Эти формы обозначены как Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, которая содержит эластомеран и дополнительную молекулу мРНК — имеласомеран\*, и Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5, которая содержит эластомеран и дополнительную молекулу мРНК — давесомеран\* [18]. В клинических исследованиях была показана 93% эффективность Spikevax в предотвращении заболеваемости COVID-19 и 98% эффективность — в предотвращении развития тяжёлой формы заболевания [19]. Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (ГККБВ) заключил, что мРНК-вакцины имеют явные преимущества против COVID-19 во всех возрастных группах с точки зрения уменьшения числа госпитализаций и снижения смертности [20].

## ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ АНТИСМЫСЛОВЫХ ОЛИГОНУКЛЕОТИДОВ

Антисмысловая терапия — метод лечения, основанный на селективном ингибировании синтеза белка, участвующего в развитии заболевания, путём остановки трансляции его мРНК с помощью комплементарных к ней коротких нуклеотидных последовательностей [21]. Данная стратегия позволяет расширить число и спектр мишеней для терапевтического воздействия. Тем самым становится возможной разработка препаратов, связывающихся с труднодоступными мишенями. В первую очередь эта технология эффективна для решения задач медицинской генетики, поскольку позволяет создать препараты для лечения как моногенных, так и полигенных заболеваний [22].

### Заболевания мышечной ткани

**Спинальная мышечная атрофия (СМА)** — тяжёлое нервно-мышечное заболевание, характеризующееся дегенерацией альфа-мотонейронов в передних рогах спинного мозга и являющееся основной генетической причиной младенческой смертности. Заболевание вызвано мутацией в гене выживаемости моторных нейронов 1 (*SMN1*). Данный ген кодирует белок SMN, присутствующий во всём организме и имеющий решающее значение для работы двигательных нейронов. В отсутствие достаточного количества функционального белка SMN двигательные нейроны гибнут, что приводит к прогрессирующей мышечной слабости [23]. Ген *SMN2* является неактивной копией гена *SMN1*, с него синтезируется лишь небольшое количество функционального белка выживаемости моторных нейронов. Однако известно, что количество копий *SMN2* обратно пропорционально тяжести заболевания: большее количество копий данного гена ассоциировано с менее выраженными клиническими симптомами 5q-СМА — наиболее распространённой формой СМА, которая составляет более 95% всех случаев [24].

В декабре 2016 года и в декабре 2017 года FDA и EMA одобрили первый в мире препарат для лечения СМА — нусинерсен под торговой маркой Spinraza, разработанный американской биофармацевтической корпорацией Biogen [25]. Канадский экспертный комитет по лекарственным средствам (CDEC) канадского агентства по лекарствам и технологиям в области здравоохранения (CADTH) также рекомендовал данный препарат в декабре 2017 года для терапии пациентов с диагнозом СМА. Spinraza показан для лечения 5q-СМА. Это антисмысловый олигонуклеотид, который увеличивает долю включения экзона 7 в транскрипты мРНК с гена *SMN2* за счёт связывания со специфическим сайтом в пре-мРНК *SMN2* и его трансляции в функциональный

полноразмерный белок SMN. Spinraza вводят интратекально путём люмбальной пункции [23].

В клиническом исследовании [26] показано, что терапия Spinraza позволяет достичь улучшения двигательных функций у 51% пациентов со СМА по сравнению с 21% в группе больных, получавших плацебо.

**Мышечная дистрофия Дюшенна** (другие названия: миопатия Дюшенна, миодистрофия Дюшенна–Беккера) (МДД) является редким генетическим X-сцепленным рецессивным заболеванием, вызванным мутацией в гене дистрофина (*DMD*), ответственного за синтез одноимённого белка, участвующего в связывании цитоскелета с внеклеточным матриксом. Заболевание развивается приблизительно у одного из 3500–4000 мальчиков и характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью, которая проявляется в раннем детстве, приводит к инвалидизации и сокращает среднюю продолжительность жизни пациентов до 25 лет. Ген *DMD* состоит из 79 экзонов и является самым большим в организме человека, [27]. При разработке лекарственных средств последовательность целевого гена *DMD* из-за своего размера невозможно полностью поместить в вектор, в связи с этим используют только её отдельные части — мини- и микродистрофин, которые могут ограниченно восстановить функциональность мышечных клеток и перевести заболевание в более лёгкую форму [28].

Чаще всего МДД обусловлена мутациями в экзонах с 44 по 55. Большинство из них — делеции одного и более экзонов, приводящие к сдвигу рамки считывания в следующем за делецией экзоне. В связи с этим основные стратегии разработки генотерапевтических препаратов для лечения МДД основаны на стратегии пропуска именно таких экзонов [27]. Цель данной стратегии — позволить организму вырабатывать более короткую, но функциональную форму белка *DMD* [29].

Начиная с 2016 года одобрены несколько препаратов, представленных олигонуклеотидами, которые связываются с определённым участком пре-мРНК дистрофина для восстановления рамки считывания, нарушенной при появлении мутации в гене *DMD*. Успех стратегии пропуска экзона и восстановления рамки считывания в каждом конкретном случае требует точного определения положения мутации в гене *DMD* и подбора наиболее подходящей последовательности олигонуклеотида для коррекции процесса сплайсинга [30]. Терапия, основанная на пропуске экзона, применима к ~80% мутаций, связанных с делециями в экзонах гена дистрофина, и к ~55% общей суммы мутаций в этом гене [31].

Компания Sarepta Therapeutics (США) зарегистрировала в FDA несколько препаратов для лечения МДД: казимерсен\* (Amondys 45) — для лечения пациентов с подтверждённой мутацией гена *DMD*, подходящей для терапевтического пропуска экзона 45; этеплирсен\* (Exondys 51) — ориентирован на пациентов, для которых пригодна терапия с пропуском экзона 51;

голодирсен\* (Vyondys 53), нацеленный на пропуск экзона 53. У Vyondys 53 есть аналог — вилтоларсен\* (Viltepso), разработанный японской компанией NS Pharma [32, 33]. Однако терапия с помощью вышеперечисленных препаратов подходит лишь небольшой части пациентов с МДД. Препарат Amondys 45 подойдет примерно 8–9% таких пациентов, так как эта часть больных имеет мутацию в данном экзоне. Аналогичным образом препарат Exondys 51 подойдет примерно 13–14% пациентов, а препараты Vyondys 53 и Viltepso можно использовать у 8% пациентов с МДД, имеющих мутацию гена *DMD*, которую можно корректировать путём пропуска экзона 53 [30].

## Сердечно-сосудистые заболевания

**Синдром семейной хиломикронемии (ССХ, англ. FCS)** — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание обмена веществ, возникающее, как правило, в результате мутации в гене липопротеинлипазы (*LPL*). Оно встречается примерно у одного человека на миллион. Однако только около 80% случаев ССХ возникает в результате наследственных дефектов обоих аллелей гена *LPL*, остальные 20% являются результатом мутации в других генах, связанных с функцией белка *LPL*, таких как аполипопротеин С-II (*APOC2*), аполипопротеин AV (*APOA5*), липопротеин-связывающий белок высокой плотности 1 (*GP1HBP1*) и фактор созревания липазы 1 (*LMF1*). *LPL* играет главную роль в расщеплении жиров в форме триглицеридов. Нарушение активности этого фермента при ССХ приводит к чрезвычайно высоким концентрациям в плазме крови триглицеридов, особенно хиломикрон, — самых больших липопротеиновых частиц, которые отвечают за транспорт пищевых липидов и холестерина [34].

В 2019 году в Европейском союзе был зарегистрирован первый генно-инженерный препарат для терапии ССХ — воланесорсен\* (*Waylivra*). Его назначают совместно с диетой с низким содержанием жиров для снижения уровня триглицеридов в крови у пациентов с описанным синдромом, которые подвержены высокому риску развития панкреатита и которым не помогли другие лекарства для снижения уровня триглицеридов [35]. В клинических исследованиях после трёх месяцев применения *Waylivra* уровень триглицеридов у пациентов, принимавших препарат, снизился на 77%, что было статистически значимо ниже в сравнении с пациентами из группы плацебо (18%) [36].

**Семейная гиперхолестеринемия.** Семейная гиперхолестеринемия (СГ) — аутосомно-доминантное генетическое заболевание, возникающее в результате мутаций генов рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*), аполипопротеина В (*APOB*) или пропротеиновой конвертазы субтилизин-нексинного типа 9 (*PCSK9*). В зависимости от типа мутации пациенты могут быть идентифицированы как имеющие гетерозиготную или гомозиготную СГ. Гетерозиготная СГ (HeFH) более

распространена и встречается примерно у 1 из 500 человек во всём мире. Гомозиготная СГ (HoFH) встречается редко, примерно у одного из миллиона человек. В результате длительной дислипидемии у пациентов с детства существуют высокие риски развития ишемической болезни сердца (ИБС). Таким образом, раннее интенсивное лечение имеет первостепенное значение для минимизации пожизненного риска ИБС [37].

В 2013 году FDA одобрило инъекционный препарат мипомерсен\* (*Купатго*) производства американских фармацевтических компаний Genzyme (подразделение Sanofi) и Isis Pharmaceuticals (в настоящее время Ionis Pharmaceuticals) для лечения пациентов с гомозиготной СГ. Однако Комитет по лекарственным препаратам для человека (CHMP) агентства ЕМА в том же году дважды отказал в регистрации данного препарата на территории Евросоюза. В настоящее время препарат снят с производства из-за низких продаж в связи с чрезвычайно редкой распространённостью заболевания. *Купатго* представляет собой антисмысловой олигонуклеотид, действующий как ингибитор синтеза аполипопротеина В-100, необходимого для синтеза липопротеинов очень низкой плотности и липопротеинов низкой плотности. Таким образом, блокируя выработку аполипопротеина В-100, *Купатго* снижает уровень этих типов липопротеинов в крови пациентов [38, 39].

## ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ

Вирусные векторы являются одними из наиболее часто применяемых подходов генной терапии благодаря такому значимому преимуществу, как высокая эффективность трансдукции. За десятилетия исследований эти препараты подтвердили свою эффективность. Разработанные продукты одобрены для лечения разнообразных заболеваний, в том числе моногенных и инфекционных. Кроме того, в настоящее время проводится ряд активных клинических исследований для дальнейшего расширения терапевтического потенциала препаратов на вирусной основе [40]. Однако у них есть ряд недостатков. Несмотря на модификацию вирусных геномов путём удаления некоторых областей с целью нарушения репликации, остаются проблемы, которые связаны с возможностью возникновения инсерционного мутагена из-за интеграции вирусных векторов в геном клетки-хозяина и потенциальной иммуногенностью вирусных антигенов, приводящей к индукции воспаления и деградации трансдуцированного материала [41]. Лентивирусные векторы обеспечивают наилучшую интеграцию трансгена в хромосомную ДНК клеток млекопитающих в отличие от плазмид и аденовирусных конструкций. Однако они наиболее опасны в плане инсерционного мутагена, так как в отличие от других семейств вирусов,

встраивающихся в определённые известные области генома, или прочих ретровирусов, провирусная ДНК которых интегрируется преимущественно в промоторные области протоонкогенов, лентивирусы встраиваются в геном случайным образом. Так, инсерция генетического материала вируса может произойти в середине последовательности какого-либо гена и привести к нарушению его экспрессии или инактивации, что не исключает вероятность онкогенной трансформации инфицированной клетки [42]. Кроме того, вирусные системы доставки ограничены относительно небольшой вместимостью последовательности трансгена, а также сложностями их производства и масштабирования [41].

## Генетические заболевания

**Семейный дефицит липопротеинлипазы.** Одним из первых препаратов на основе вирусного вектора, одобренных для клинического применения, стал алипоген типарвовек\* (Glybera). Он разработан совместно голландской биотехнологической компанией UniQure и итальянским маркетинговым партнёром Chiesi и показан при семейном дефиците липопротеинлипазы (ДЛЛП, *англ.* LPLD) — редком аутосомно-рецессивном заболевании, вызванном мутациями потери функции в генах, участвующих в путях синтеза и метаболизма липопротеинлипазы, и возникающем примерно у одного человека на миллион. Основой патофизиологии ДЛЛП является отсутствие функционально активной формы белка LPL, играющей важную роль в метаболизме триглицеридов, хиломикрон и липопротеинов очень низкой плотности. Это явление приводит к повышению уровня триглицеридов в сыворотке крови и, как следствие, развитию несущего угрозу жизни панкреатита, а также к риску закупорки кровеносных сосудов. Glybera основан на аденоассоциированном вирусном векторе серотипа 1 (AAV1), кодирующем последовательность гена *LPL*. При введении в мышечную ткань он восполняет дефицит LPL, позволяя мышечным клеткам вырабатывать этот фермент. Glybera получил регистрационное удостоверение EMA в ноябре 2012 года, после чего компания установила розничную цену в 53 тыс. евро за ампулу. Курс лечения для пациента был оценен примерно в 1,1 млн евро, что очень затратно для производящей компании, учитывая редкую встречаемость заболевания [43]. В результате Glybera стал коммерчески убыточным и не получил одобрения FDA, после чего UniQure отозвала препарат (после двух лет на рынке ЕС). По состоянию на 2018 год только 31 человек во всём мире когда-либо принимал Glybera [44].

**Спинальная мышечная атрофия у детей.** Вторым генно-инженерным препаратом для терапии СМА у детей после основанного на антисмысловых олигонуклеотидах препарата Spinraza стал онасемноген абепарвовек, известный под торговым названием Zolgensma (Novartis, Швейцария). Он состоит из функциональной

копии гена *SMN*, доставляемой с помощью рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора серотипа 9 (AAV9) в клетки центральных и периферических двигательных нейронов благодаря тому, что данный вектор способен преодолевать гематоэнцефалический барьер. Препарат был зарегистрирован в 2019 году в США, ЕС и других странах (включая РФ) и до 2022 года являлся самым дорогим лекарственным препаратом в мире. В отличие от других препаратов для лечения СМА, существующих на данный момент, Zolgensma вводится однократно. Стоимость одной инъекции, по опубликованным данным, варьирует от 2,125 до 5 млн долларов США. В клинических исследованиях было показано, что 20 пациентам из 22, получившим Zolgensma, через 14 мес после инъекции не требовалась искусственная вентиляция лёгких, в то время как обычно только 25% таких пациентов сохраняют способность к самостоятельному дыханию [45, 46].

**Бета-талассемия.** В 2019 EMA и в 2022 году — FDA одобрили препарат бетибеглоген аутотемцел\* (Zynteglo) производства компании Bluebird Bio (США) для лечения взрослых и детей с бета-талассемией, которым требуется регулярное переливание эритроцитарной массы. Бета-талассемии — группа врождённых микроцитарных гемолитических анемий, наследующихся по аутосомно-рецессивному механизму и вызванных мутациями гена  $\beta$ -глобина (*HBB*), расположенного на 11-й хромосоме. Заболевание приводит к несбалансированному синтезу гемоглобина в результате снижения синтеза его по крайней мере одной полипептидной цепи (бета, альфа, гамма, дельта). Zynteglo представляет собой персонализированную генную терапию лентиглобином BB305 — вектором на основе лентивируса, несущим функциональную последовательность модифицированного гена  $\beta$ A-глобина ( $\beta$ A-T87Q-глобина), где треонин заменён на глутамин в позиции 87 (T87Q). Такая терапия включает получение аутологичной популяции гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) CD34+, введение в них вектора с функциональной последовательностью  $\beta$ -глобина и внутривенную инъекцию модифицированных клеток в организм пациента. При клинических исследованиях в течение трёх месяцев после использования препарата практически у всех участников исследования начал вырабатываться гемоглобин в достаточном количестве, чтобы уменьшить или исключить необходимость переливания крови [47, 48].

До недавнего времени рекордсменом стоимости за одну упаковку препарата считался Zolgensma, однако Bluebird Bio установила цену на упаковку Zynteglo в 2,8 млн долларов США, что на 700 тыс. долларов дороже, чем инъекция Zolgensma [49].

**Серповидно-клеточная анемия.** Другим препаратом на основе лентиглобина BB305 стал ловотибеглоген аутотемцел\* под торговым названием Lyfgenia (Bluebird Bio, США), одобренный FDA в конце 2023 года

для лечения серповидно-клеточной анемии. Серповидно-клеточная анемия — гемоглобинопатия, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу и вызванная мутацией гена *HBB*, который кодирует  $\beta$ -цепь основной разновидности взрослого гемоглобина — гемоглобина А (HbA). Вследствие этого в организме синтезируется аномальный гемоглобин S, способный полимеризоваться с образованием кристаллов и образовывать длинные тяжи, в результате чего эритроциты деформируются и приобретают серповидную форму. Симптомами болезни являются анемия, нарушение кровообращения в конечностях и вазоокклюзивные (болевыe) кризисы вследствие окклюзии сосудов эритроцитами. *Lyfgenia* состоит из аутологичных ГСК CD34+, трансдуцированных лентивирусным вектором BV305 (BV305 LVV), несущим функциональные копии  $\beta$ A-T87Q-глобина. Синтезируемый такими клетками HbA T87Q функционирует аналогично HbA, характерному для людей, не страдающих серповидно-клеточной анемией. Эритроциты, содержащие HbA T87Q, имеют меньший риск приобретения серповидной формы и закупорки кровеносных сосудов [50]. Несмотря на эффективность препарата в клинических исследованиях, у некоторых пациентов, получавших *Lyfgenia*, наблюдались гематологические злокачественные новообразования. В инструкции к препарату содержится предупреждение с информацией об этом риске. Пациенты, получавшие данный продукт, должны находиться под пожизненным наблюдением онколога [51].

**Адренолейкодистрофия у детей.** Вторым разработанным препаратом на основе лентивирусного вектора производства компании Bluebird Bio (США) стал эливалдоген аутотемцел\* (*Skysona*), одобренный EMA в 2021 году и FDA — в 2022 году в качестве орфанного препарата. Однако позже регистрационное удостоверение на препарат в Евросоюзе было отозвано по требованию держателя регистрационного удостоверения. Препарат показан для замедления прогрессирования неврологической дисфункции у мальчиков в возрасте от 4 до 17 лет с церебральной формой адренолейкодистрофии (CALD), обусловленной полной или протяжённой делецией гена *ABCD1* [52, 53]. Адренолейкодистрофия — наследственное X-сцепленное рецессивное заболевание, относящееся к группе пероксисомных болезней обмена веществ (болезни накопления липидов) и проявляющееся поражением белого вещества нервной системы и коры надпочечников. Из-за X-сцепленного механизма наследования заболевание чаще встречается у лиц мужского пола. Наиболее полно в литературе описаны две распространённые формы адренолейкодистрофии. Первая также известна как болезнь Зимерлинга—Крейтцфельда, меланодермическая лейкодистрофия и обусловлена делециями гена *ALD*, приводящими к недостаточности лигноцериол-КоФ-лигазы. Это в свою очередь ведёт к нарушению  $\alpha$ -окисления насыщенных длинноцепочечных жирных кислот (VLCFA) в пероксисомах и их

последующему накоплению вместе с эфирами холестерина в клетках нервной системы и коркового вещества надпочечников в виде слоистых, триламнарных внутриклеточных включений. Частота заболевания составляет 1:20 000 новорождённых [54]. Другая форма адренолейкодистрофии, на лечение которой направлен препарат *Skysona*, также известна как болезнь Аддисона—Шильдера, суданофильная лейкодистрофия с гиперпигментацией кожных покровов или диффузный периаксиальный энцефалит. Данная форма заболевания обусловлена делециями в гене *ABCD1*, который кодирует синтез трансмембранного белка-переносчика пероксисом, называемого адренолейкодистрофическим протеином (ALDP). При дисфункции ALDP происходят нарушения процессов  $\beta$ -окисления VLCFA, и их доля в составе сложных липидов и липопротеинов постепенно увеличивается. Изменённая структура липидов приводит к разрушению миелиновой оболочки, покрывающей аксоны. Заболевание встречается с частотой 1:20 000 новорождённых и 1:17 000 новорождённых мальчиков. Описано три варианта проявления болезни: детская церебральная форма, адреномиелонейропатия и изолированная надпочечниковая недостаточность. Детская церебральная форма считается самой тяжёлой, обычно проявляется в возрасте 4–8 лет и может приводить к серьёзным неврологическим нарушениям и смерти [55]. Теоретически ранняя диагностика заболевания у мальчиков из группы риска и аллогенная трансплантация ГСК могут остановить демиелинизацию головного мозга, если провести все необходимые мероприятия задолго до появления неврологических симптомов и до развития прогрессирующего заболевания головного мозга [56]. *Skysona* использует лентивирусный вектор Lenti-D для включения функциональных копий гена *ABCD1* в аутологичные ГСК CD34+ с последующей реинфузией пациенту. После инфузии препарата трансдуцированные ГСК приживляются в костном мозге и дифференцируются в различные типы клеток, включая моноциты CD14+, способные продуцировать функциональный ALDP, который способствует расщеплению жирных кислот в крови и тем самым — сохранению неврологических функций [52]. По результатам клинических исследований *Skysona* обеспечивает жизнедеятельность пациентов без серьёзных функциональных нарушений и без необходимости трансплантации ГСК или других клеток в течение двух лет. В результате пройденной терапии из 27 пациентов 26 остались живы и не имели тяжёлой инвалидности [57]. Стоимость однократного введения препарата составляет 3 млн долларов США [58].

**Гемофилия А.** Французская компания BioMarin Pharmaceutical Inc. в последние годы зарегистрировала ряд лекарственных препаратов для лечения наследственных заболеваний, в основном представленных заместительной ферментной терапией, и генотерапевтический препарат на основе аденоассоциированного вектора.

В 2022 году EMA и в июне 2023 года — FDA одобрили препарат Roctavian (валоктокоген роксапарвовек\*), предназначенный для лечения тяжёлой гемофилии А с активностью фактора VIII <1 МЕ/дл. Гемофилии — это рецессивные нарушения свёртывания крови, сцепленные с X-хромосомой. Тип гемофилии А является классическим, характеризуется дефицитом фактора свёртывания крови VIII, частота его встречаемости составляет 80% всех случаев диагностированной гемофилии [59].

Roctavian представлен вектором на основе аденоассоциируемого вируса 5-го серотипа (AAV5), кодирующего последовательность гена фактора VIII. Ожидается, что после введения пациенту препарата вектор доставит целевую последовательность в клетки печени, что позволит им производить фактор VIII в течение длительного периода. Результаты клинического исследования с участием 134 взрослых пациентов мужского пола с тяжёлой формой гемофилии А показали, что Roctavian повышает в крови уровень активности фактора VIII, который сохраняется в течение как минимум двух лет. Через 104 нед после приёма однократной дозы препарата у 75,4% пациентов средний уровень активности фактора VIII составлял не менее 5 МЕ/дл, что является показателем лёгкой степени гемофилии. Кроме того, у участников исследования ежегодное количество эпизодов кровотечений снизилось на 85,5%, а потребность в дополнительном заместительном лечении фактором VIII — на 97,5% [60].

**Гемофилия В.** В 2022 году FDA и в 2023 году — EMA одобрили этранакоген дезапарвовек\* под торговым наименованием Hemgenix (производитель — CSL Behring, Германия) в качестве орфанного препарата для лечения гемофилии типа В. Этот тип гемофилии обусловлен дефицитом фактора свёртывания крови IX и встречается реже, чем гемофилия А. Hemgenix представляет собой стимулятор фактора IX благодаря конструкции из рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора 5-го серотипа (AAV5), несущего вариант Padua гена фактора IX. При введении пациенту вектор переносит последовательность данного гена в клетки печени, позволяя им вырабатывать недостающий фактор IX и тем самым нивелировать эпизоды кровотечений. Клинические исследования с участием 54 взрослых пациентов мужского пола с тяжёлой или среднетяжёлой формой гемофилии В показали, что Hemgenix способствует повышению уровня фактора IX и более эффективен в снижении частоты кровотечений, чем заместительная терапия фактором IX. Этот препарат снижает ежегодную частоту кровотечений в год с 4,2 до 1,5 эпизодов. После проведённого лечения (инфузии Hemgenix) 96% пациентов (52 из 54) больше не нуждались в заместительной терапии фактором IX в течение 2 лет [61, 62]. В настоящее время Hemgenix — самый дорогой препарат в США и мире, стоимость однократной внутривенной инфузии составляет 3,5 млн долларов США [58].

**Дистрофии сетчатки, вызванные мутациями гена RPE65.** Дистрофии сетчатки, вызванные биаллельными мутациями в гене *RPE65*, относят к редким наследственным заболеваниям, характеризующимся ранним нарушением зрительных функций, нистагмом, нарушением темновой адаптации и сужением полей зрения. Белок RPE65 вырабатывается в клетках пигментного эпителия сетчатки и превращает транс-ретинол в 11-цис-ретинол, который затем образует хромофор 11-цис-ретиноль во время зрительного (ретиноидного) цикла [63]. В 2017 году FDA зарегистрировала первый генно-инженерный препарат для терапии этого заболевания — воретиген непарвовек под торговым названием Luxturna (разработчик — Spark Therapeutics, США). Препарат содержит рекомбинантный аденоассоциированный вирусный вектор 2-го серотипа (AAV2) с функциональной копией гена *RPE65*. В клинических исследованиях эффективность Luxturna оценивали по результатам прохождения теста при различных условиях освещения. Через год после курса терапии пациенты, получавшие Luxturna, продемонстрировали лучшие результаты теста на 1,8 балла, что было статистически значимо выше в сравнении с пациентами из группы плацебо, результаты которых были выше на 0,2 балла [64, 65].

**Мышечная дистрофия Дюшенна у детей.** В 2023 году FDA одобрило первую генную терапию на основе вирусного вектора для лечения МДД у детей в возрасте от 4 до 5 лет с подтверждёнными мутациями в гене *DMD*. Ранее зарегистрированные препараты на основе антисмысловых олигонуклеотидов обеспечивают пропуск экзонов при специфических мутациях гена *DMD*, но могут воздействовать только на меньшинство из общей суммы мутаций данного гена и требуют повторной инъекции. Введение препарата Elevidys\* (MHN — деландистроген моксепарвовек, производитель — Sarepta Therapeutics, США) приводит к выработке в организме пациента микродистрофина в количестве 138 кДа по сравнению с 427 кДа, вырабатываемого в нормальных мышечных клетках. Этот микродистрофин содержит выборочные домены белка DMD, присутствующего в нормальных мышечных клетках. Препарат вводится в виде однократной внутривенной инъекции [66]. Генетическая конструкция сложно устроена и состоит из рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора серотипа rh74 (AAVrh74) и кассеты экспрессии одноцепочечной ДНК, фланкированной инвертированными концевыми повторами (ITRs), которые получены из аденоассоциируемого вируса 2-го серотипа (AAV2). Кассета содержит: 1) регуляторные компоненты гена *MHCK7*: промотор креатинкиназы 7 и энхансер тяжёлой цепи  $\alpha$ -миозина, которые управляют экспрессией трансгена в тканях скелетных мышц, мышечных клетках сердца и диафрагмы; 2) трансген ДНК, кодирующий генетически сконструированную последовательность белка микродистрофина. В клинических исследованиях

анализ биопсии мышечной ткани подтвердил экспрессию микродистрофина в скелетных мышцах, однако пока не установлена эффективность препарата в плане улучшения двигательной функции [67, 68]. Следует отметить, что у пациентов с делециями в экзоне 8 и/или экзоне 9 гена *DMD* примерно через 1 мес после инфузии препарата наблюдался иммуноопосредованный миозит, сопровождающийся тяжёлой мышечной слабостью. Данная иммунная реакция, по мнению разработчиков препарата, может быть обусловлена ответом Т-клеток (отсутствие аутоотолерантности) на определённую область, кодируемую трансгеном и соответствующую экзонам 1–17 гена *DMD* [68]. Стоимость одной инъекции Elevidys в 2023 году оценена в 3,2 млн долларов США [58].

## Инфекционные болезни

Все описанные ниже лекарственные препараты для профилактики вирусных заболеваний основаны на рекомбинантных репликативно-дефектных вирусных векторах, несущих ген, кодирующий поверхностные белки вируса-возбудителя заболевания. Примечательно, что большинство вакцин, описанных в данном разделе, за исключением «Спутник Лайт», Jcovden и Convidecia, используют схему введения двух доз. В трёх препаратах («Спутник V», «ГамЭвак-Комби» и Zabdeno/Mvabea) в первой и второй дозах используются два разных вирусных вектора. Основная причина, вероятно, заключается в том, что антитела против вирусных векторов, синтезирующиеся после первой дозы, могут обладать нейтрализующей активностью и таким образом снижать эффективность второй дозы вакцины. Использование другого вирусного вектора во второй дозе позволяет обойти эту проблему [41].

**COVID-19.** В 2020 году в России была зарегистрирована первая в мире комбинированная вакцина против COVID-19 на основе аденовирусных векторов «Спутник V» (производитель — Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи), также известная как Gam-COVID-Vac. Она представлена рекомбинантными репликативно-дефектными векторами на основе аденовируса человека 26-го серотипа и аденовируса человека 5-го серотипа, несущими ген S-белка вируса SARS-CoV-2 (компонент I и компонент II соответственно) [69]. Вакцинацию проводят в два этапа: вначале компонентом I, затем на 21-й день компонентом II. Использование одновременно двух векторов различных серотипов является уникальной технологией и отличает российскую вакцину от других разрабатываемых в мире вакцин на базе вирусных векторов. По данным разработчиков, снижение вируснейтрализующей активности «Спутника V» против штамма Omicron в 3–7 раз меньше по сравнению с показателями других ведущих вакцин. Эффективность вакцины составляет 97,6% по результатам анализа данных о заболеваемости коронавирусом среди россиян,

привитых обоими компонентами препарата в период с 5 декабря 2020 года по 31 марта 2021 года. В настоящее время вакцина «Спутник V» одобрена в 71 стране.

Немного позже, в 2021 году, в России была зарегистрирована однокомпонентная вакцина «Спутник Лайт», являющаяся первым компонентом вакцины «Спутник V». Её эффективность составила 79,4% согласно данным программы массовой вакцинации, проводимой в РФ в период с 5 декабря 2020 года по 15 апреля 2021 года [70].

В начале 2021 года EMA выдало регистрационное удостоверение, а FDA — разрешение на экстренное использование (EUA) вакцины для профилактики COVID-19 Jcovden\* (также известной как Janssen), разработанной бельгийской компанией Janssen Pharmaceutical (часть Johnson & Johnson, США). Jcovden — это однокомпонентная вакцина, которая состоит из вектора на основе аденовируса человека 26-го серотипа, несущего ген S-белка вируса SARS-CoV-2. Бустерная доза может быть назначена через 2 мес после курса первичной вакцинации мРНК-вакцинами или аденовирусной векторной вакциной, в том числе Jcovden. Масштабные клинические исследования в разных странах свидетельствовали о снижении симптоматических случаев COVID-19 на 67% через 2 нед после вакцинации у добровольцев, получавших Jcovden, по сравнению с группой, получавшей плацебо, что соответствует эффективности вакцины 67% [71, 72].

Вакцина Vaxzevria\* (выпущенная под названием Covishield в Индии) для профилактики COVID-19 была разработана Оксфордским университетом совместно с компанией AstraZeneca (Великобритания). В 2021 году она была одобрена EMA, однако не получила одобрения FDA. Это произошло в связи с приостановкой процедуры регистрации для экстренного использования вакцин против COVID-19 на территории США в 2021 году, так как ранее FDA были зарегистрированы две мРНК-вакцины производства Pfizer/BioNTech и Moderna (США), а также аналогичная вакцина, разработанная Johnson & Johnson. Помимо этого, с точки зрения клинико-экономической эффективности продажи Vaxzevria, вероятно, оказались бы убыточными в США по причине хорошей обеспеченности фармацевтического рынка другими вакцинами для профилактики COVID-19 и снижения спроса на них [73].

Vaxzevria представляет собой моновалентную вакцину и, как вакцины Jcovden, «Спутник Лайт» и первый компонент вакцины «Спутник V», состоит из вектора на основе аденовируса 26-го серотипа, несущего ген S-белка вируса SARS-CoV-2. Однако, в отличие от отечественных вакцин и вакцины Jcovden, при изготовлении Vaxzevria используется аденовирус шимпанзе ChAdOx1. Vaxzevria вводится в виде двух инъекций с интервалами 4–12 нед, а также может вводиться в виде бустерной дозы после вакцинации с помощью

Vaxzevria или мРНК-вакцин. Результаты пяти масштабных клинических исследований, проведённых в разных странах, показали, что Vaxzevria безопасна и эффективна для профилактики COVID-19 у людей от 18 лет. Количество симптоматических случаев заболевания у участников исследования, получивших данную вакцину, было на 74% ниже по сравнению с участниками, получившими плацебо (что соответствует эффективности 74%). Её эффективность у пожилых людей была сопоставима с эффективностью у молодых людей [74].

Ещё одна векторная однокомпонентная вакцина для профилактики COVID-19 — Convidecia\* (выпущенная под названием PakVac в Пакистане) — была разработана китайской фармацевтической компанией CanSino Biologics. Она основана на нереплицирующемся вирусном векторе, в котором используется рекомбинантный аденовирус человека 5-го серотипа, несущий ген S-белка вируса SARS-CoV-2, как в компоненте II вакцины «Спутник V». Вакцина PakVac одобрена для использования в некоторых странах Азии (Китай, Пакистан, Малайзия), Европы (Венгрия, Молдова) и Латинской Америки (Мексика, Аргентина, Чили). Её эффективность сопоставима с эффективностью вакцины Jcovden в предотвращении умеренных симптомов COVID-19 (65,7%). Эффективность вакцины в предотвращении тяжёлых симптомов заболевания составила 91% [75].

**Геморрагическая лихорадка Эбола.** В связи с крупными вспышками геморрагической лихорадки Эбола в 2014–2015 и в 2018–2020 гг. различными фармацевтическими компаниями были разработаны вакцины против этого заболевания. Род *Ebolavirus* делится на шесть видов, однако только четыре из них могут вызывать тяжёлые симптомы у человека: заирский эболавирус (*Zaire ebolavirus*, также известный как EBOV), суданский эболавирус (*Sudan ebolavirus*), эболавирус леса Тай (*Tai Forest ebolavirus*, также известный как эболавирус Кот-д'Ивуара) и эболавирус Бундибугио (*Bundibugyo ebolavirus*). По своим морфологическим свойствам вирусы Эбола схожи с вирусом Марбург (*Marburgvirus*) и относятся к одному семейству филовирусов (*Filoviridae*), но отличаются в антигенном отношении. Кроме того, вирусы Эбола и Марбург вызывают клинически схожие заболевания, характеризующиеся геморрагической лихорадкой и синдромом повышенной проницаемости капилляров (также известном как синдром «капиллярной утечки»). Однако считается, что вирус Эбола более опасен для жизни, чем вирус Марбург [76].

Ervebo\* (также известная как V920, rVSVΔG-ZEBOV-GP или rVSV-ZEBOV) — первая в мире вакцина против вируса Эбола, разработанная компанией Merck (Германия) и одобренная EMA и FDA в 2019 году. Вакцина предназначена для профилактики геморрагической лихорадки Эбола у взрослых и детей в возрасте от 1 года и старше, вызванной заирским эболавирусом. Заирский

эболавирус является причиной большинства зарегистрированных вспышек заболевания и наиболее смертоносным из всех вирусов, вызывающих лихорадку Эбола у человека: уровень смертности составляет 70–90% при отсутствии своевременного лечения.

Ervebo представляет собой репликационно-компетентную живую аттенуированную вакцину на основе рекомбинантного вируса везикулярного стоматита (rVSV), содержащего последовательность гена гликопротеина заирского эболавируса, который заменяет ген нативного гликопротеина VSV [77]. Вакцина вводится в виде разовой дозы или двух доз с интервалом в 21 день. В клинических исследованиях эффективность вакцины составила 100%. У 90,0–97,8% (1 мес после вакцинации) и 83,2–95,4% (6 мес после вакцинации) участников исследования наблюдался иммунный ответ. Следует отметить, что вакцина не обеспечивает защиту от других видов вируса Эбола или вируса Марбург [41].

В отличие от Ervebo, одобренная EMA в 2020 году вакцина для профилактики вируса Эбола производства Johnson & Johnson состоит из двух компонентов: Zabdeno\* (Ad26.ZEBOV) и Mvabea\* (MVA-BN-Filo). Zabdeno представлен вектором на основе рекомбинантного аденовируса человека 26-го серотипа, экспрессирующим гликопротеин варианта Майинга заирского эболавируса. Mvabea (MVA-BN-Filo) содержит вектор на основе модифицированного вируса коровьей оспы Vaccinia Ankara (Modified vaccinia virus Ankara, MVA), полученный в соответствии с запатентованной технологией Bavarian Nordic (MVA-BN), экспрессирующий гликопротеин варианта Майинга заирского эболавируса (*Zaire ebolavirus strain Mayinga*), гликопротеин варианта Гулу суданского эболавируса (*Sudan ebolavirus Gulu*), гликопротеин варианта Musoke вируса Марбург (*Marburg virus Musoke*) и нуклеопротеин эболавируса леса Тай [78, 79]. По данным клинического исследования [41], у 98–100% участников наблюдался иммунный ответ после введения им двух доз вакцины.

В декабре 2015 года в России была зарегистрирована комбинированная векторная вакцина для профилактики геморрагической лихорадки Эбола — «ГамЭвак-Комби», разработанная Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи. «ГамЭвак-Комби» состоит из двух компонентов: вектора на основе рекомбинантного вируса везикулярного стоматита (rVSV) и вектора на основе рекомбинантного аденовируса человека 5-го серотипа, каждый из которых экспрессирует гликопротеин заирского эболавируса, штамм *H. sapiens-wt/GIN/2014/Makona-C15*. В 2016 году были опубликованы результаты клинического исследования 2-й фазы, проведённого с участием 84 человек. На 28-й день у 93 и 100% добровольцев, иммунизированных половинной и полной дозой вакцины соответственно, были обнаружены антитела, специфичные к гликопротеину ZEBOV

Макона. На 42-й день исследования выработка антител к данному гликопротеину наблюдалась у всех участников исследования [80].

## ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ОСЛАБЛЕННЫХ ФОРМ ВИРУСОВ

Компетентные к репликации векторы вируса простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) стали многообещающими средствами для генной терапии рака. Они генетически модифицированы для репликации и распространения внутри опухоли, но не в окружающих нормальных тканях. Такие векторы убивают опухолевые клетки за счёт прямого цитопатического действия и в то же время могут обеспечивать высокоэффективную доставку трансгенов [81].

### Онкологические заболевания

**Меланома.** В 2015 году FDA выдало разрешение для клинического использования талимогена лагерпрепвека\* под торговым названием Imlygic (Amgen Inc., США). Это первый и единственный в настоящее время препарат онколитической вирусной терапии, одобренный FDA. Он показан для лечения меланомы при её локализации на поверхности кожи или в лимфатических узлах и изготовлен на основе ВПГ-1, экспрессирующего биологически активную форму человеческого гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора 2 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor 2, GM-CSF). В регистрационных исследованиях при анализе ответа на терапию показаны местный и системный эффекты препарата: почти две трети поражений, в которые был введён Imlygic, и одна треть поражений, в которые препарат не вводили, уменьшились в размерах на 50% и более. Показатель общей выживаемости для группы пациентов, получавших Imlygic, превосходил на 19,6 мес показатель в группе пациентов, получавших гранулоцитарно-макрофагальный GM-CSF (41,1 мес против 21,5 мес соответственно), медиана общей выживаемости составила 23,3 мес в группе больных, получавших Imlygic, и 18,9 мес в контрольной группе [82–84].

**Злокачественная глиома головного мозга.** В 2021 году в Японии был одобрен первый генно-инженерный лекарственный препарат Delytact\* (Daiichi Sankyo, Япония) для терапии злокачественной глиомы головного мозга, содержащий в своем составе онколитический ВПГ-1 третьего поколения с тройной мутацией, сконструированный путём делеции гена *a47* с модификациями и онколитического ВПГ-1 второго поколения с модификациями. Делеция гена *a47* препятствует ингибированию молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC) класса I в клетках человека, инфицированных вектором [81, 85]. MHC принимают непосредственное участие в инициации

иммунного ответа, контролируют синтез иммунорегуляторных и эффекторных молекул, а также некоторых компонентов системы комплемента [86]. Уровень общей выживаемости в течение одного года у пациентов, получавших Delytact, составил 92,3%, что статистически значимо выше в сравнении со средним уровнем общей выживаемости у таких пациентов (14,0%) [87].

## ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ПЛАЗМИД

Как было сказано выше, рекомбинантные вирусные векторы имеют труднопреодолимые проблемы с иммуногенностью и мутагенностью при их использовании. Альтернативным вариантом для решения схожих задач выступают плазмидные векторы, или плазмиды. Они состоят из кольцевой двухцепочечной молекулы ДНК и обладают многими преимуществами по сравнению с вирусами с точки зрения безопасности, масштабирования и простоты использования. Кроме того, плазмиды могут вместить в себя большие по размерам молекулы геномной ДНК по сравнению с вирусными векторами. Однако основным ограничением плазмид является низкая эффективность переноса генов. Тем не менее в настоящее время многие клинические исследования проводят с использованием невирусных плазмидных технологий [88].

**Ишемия нижних конечностей атеросклеротического генеза.** Препарат отечественного производства «Неоваскулген» был разработан в Институте стволовых клеток человека, зарегистрирован и разрешён для применения на территории РФ в 2011 году. Лекарственное средство направлено на лечение ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза: хронической ишемии нижних конечностей, включая критическую ишемию нижних конечностей. «Неоваскулген» увеличивает площадь капиллярной сети в ишемизированных тканях, тем самым улучшая кровоснабжение поражённых конечностей, и представляет собой высокоочищенную сверхскрученную форму плазмиды pCMV-VEGF165, кодирующую эндотелиальный фактор роста сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) под контролем цитомегаловирусного промотора. При трансфекции молекул плазмиды в клетки млекопитающих происходит выработка VEGF, стимулирующего созревание клеток эндотелия, что приводит к росту кровеносных сосудов (васкуляризации) в области введения [89, 90]. В клинических исследованиях внутримышечные инъекции препарата приводили к увеличению дистанции безболевого ходьбы, статистически значимому увеличению лодыечно-плечевого индекса и скорости кровотока [91].

**Облитерирующий эндартериит и болезнь Бюргера.** Облитерирующий эндартериит — хроническое воспалительное заболевание артерий и капилляров с преимущественным вовлечением дистальных отделов сосудов верхних и нижних конечностей. Клиническая

картина включает в себя нарушения трофики, выражающиеся в атрофии мышц, глубоких некрозах, трофических язвах и гангренах. Первичным звеном в этиопатогенезе заболевания считается генетическая предрасположенность [92].

В 2019 году в Японии был зарегистрирован Collatogene\* (действующее вещество — беперминоген перплазмид) — второй в мире после «Неоваскулгена» генотерапевтический препарат для лечения ишемии нижних конечностей и первый генно-инженерный препарат, содержащий плазмидный вектор, который направлен на терапию облитерирующего эндартериита (производитель — AnGes, Inc.). Препарат представляет собой плазмидную ДНК, кодирующую ген фактора роста гепатоцитов человека (*HGF*). Collatogene показан для пациентов с облитерирующим атеросклерозом и болезнью Бюргера, сопровождающейся критической ишемией конечностей, в отношении которых неприменима хирургическая реваскуляризация по разным причинам, а эффективные методы лечения отсутствуют. По результатам клинического исследования [93], применение препарата у больных с критической ишемией нижних конечностей сократило ампутации конечностей с 30 до 9,2%.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы направление генной терапии активно развивается. За 20 лет 53% ( $n=811$ ) клинических исследований генно-инженерных лекарственных препаратов было проведено в США, 24% ( $n=437$ ) — в Китае, 5% ( $n=90$ ) — в Великобритании, по 1% ( $n=28$ ) — во Франции, Испании ( $n=24$ ), Германии ( $n=22$ ) [4].

Большинство из перечисленных в данной обзорной статье препаратов на основе молекул siРНК, мРНК и антисмысловых нуклеотидов не имеют аналогов и не зарегистрированы на территории Российской Федерации, а также не представлены на отечественном рынке. Напротив, в России зарегистрированы уникальные лекарственные средства и вакцины, не имеющие аналогов в мире: препарат на основе плазмидного вектора «Неоваскулген», разработанный Институтом стволовых клеток человека (держатель регистрационного удостоверения — ООО «НекстГен Фарма»), предназначенный для лечения ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза; «Спутник V» и «ГамЭвак-Комби», разработанные Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи и являющиеся комбинированными векторными вакцинами для профилактики коронавирусной инфекции и геморрагической лихорадки Эбола соответственно [3, 69, 70, 80, 89, 90]. В 2021 году в России был зарегистрирован первый в мире генно-инженерный лекарственный препарат противовирусного действия на основе молекул siРНК для терапии коронавирусной

инфекции SARS-Cov-2 — МИР-19 (разработан в Государственном научном центре «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России) [12]. Большинство других отечественных генно-инженерных препаратов представлены в основном моноклональными антителами, как оригинальными разработками, так и аналогами зарубежных лекарственных препаратов.

Из импортных генно-инженерных лекарственных средств для лечения орфанных генетических заболеваний на российском рынке присутствуют два препарата для лечения СМА: Zolgensma на основе вирусного вектора (зарегистрирован в России в декабре 2021 года) и Spinraza на основе антисмыслового олигонуклеотида (зарегистрирован в августе 2019 года, а в августе 2020 года внесён в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)) [94]. Недавно на отечественный рынок поступили два препарата для лечения МДД: аталурен (Translarna) — первый в своём классе пероральный препарат для пациентов с nonsense-мутацией в гене дистрофина, представленный малыми молекулами (зарегистрирован в России в декабре 2020 года); и Amondys 45 на основе антисмысловых нуклеотидов (на момент написания настоящего обзора пока не зарегистрирован в России). Другие зарубежные препараты — Exondys 51, Vyondys 53 и Vilterso — на момент написания обзора не зарегистрированы в России, но в настоящее время проходят клинические исследования и периодически доступны через государственные благотворительные организации [95]. В апреле 2022 года в России зарегистрирован препарат на основе вирусного вектора Luxturna для лечения наследственной дистрофии сетчатки, вызванной мутациями гена *RPE65* и приводящей к потере зрения в детском или взрослом возрасте [54]. В 2021–2022 гг. общий объём импорта препарата Zolgensma на территорию РФ составил 16,9 млрд руб., препарата Spinraza — 27,2 млрд руб., препарата Translarna — 17,7 млрд руб., препарата Amondys 45 — 20,2 млн руб. [96].

В последние годы в России осуществляются доклинические и клинические исследования, связанные с импортозамещением эффективных дорогостоящих зарубежных препаратов генной терапии для лечения тяжёлых наследственных и ненаследственных заболеваний. Например, компания BIOCAD разрабатывает отечественный биоаналог препарата Zolgensma под названием ANB-4, получено разрешение на проведение клинических исследований [97]. Кроме того, многие только появившиеся на мировом рынке иностранные препараты проходят процедуру регистрации в Российской Федерации и становятся доступными для пациентов. Однако сохраняется высокая потребность в препаратах на основе современных высокотехнологичных генно-инженерных субстанций для лечения других наследственных и ненаследственных заболеваний. Это мРНК-вакцины,

направленные на иммунизацию от инфекционных агентов; препараты на основе молекул siРНК и антисмысловых нуклеотидов, нацеленные на поражение мРНК-мишеней и тем самым — снижение уровня экспрессии генов. Данные препараты используются для широкого клинического применения, в том числе в лечении редких болезней нарушений обмена веществ, моногенных и онкологических заболеваний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы и стратегии генной терапии активно развиваются. Количество доклинических и клинических исследований в этой области растёт с каждым годом. В настоящее время в мире разработаны и разрешены к применению шесть препаратов на основе молекул siРНК для лечения редких болезней нарушения обмена веществ; две вакцины на основе молекул мРНК для профилактики COVID-19; несколько препаратов антисмысловой терапии для лечения генетических заболеваний. Благодаря высокой эффективности трансдукции наиболее распространены препараты, доставляющие генетический материал с помощью вирусных векторов. Такие препараты применяются при генетических патологиях для восполнения функции дефектного гена и коррекции фенотипа с помощью его функциональной копии и при инфекционных заболеваниях для инициации выработки антител против антигенов возбудителя заболевания.

Несмотря на перспективность применения вышеописанных технологий, на сегодняшний день в мире пока нет одобренных препаратов для лечения онкологических заболеваний на основе антисмысловых олигонуклеотидов, молекул siРНК или мРНК. Возможность применения этих видов терапии для лечения злокачественных новообразований изучалась на протяжении десятилетий с многообещающими результатами в доклинических исследованиях, однако большая часть разработанных молекул не доказали свою эффективность в клинических исследованиях. Причина заключается в том, что рак — это многофакторное заболевание, как правило, вовлекающее несколько генов, и воздействия на один из них может быть недостаточно. Все одобренные в настоящее время препараты, представленные антисмысловой терапией, молекулами siРНК или мРНК, лечат моногенные заболевания, возникающие из-за нарушения регуляции экспрессии либо аберрантного характера сплайсинга мРНК.

Большинство из описанных лекарственных препаратов не имеют аналогов и не зарегистрированы на территории Российской Федерации. Однако в последние несколько лет в России были разработаны и зарегистрированы новый генно-инженерный лекарственный

препарат и две уникальные вакцины, не имеющие аналогов в мире. Таким образом, высокоточные механизмы действия, доказанные эффективность и безопасность существующих генетических конструкций обуславливают высокую актуальность разработки новых генотерапевтических продуктов для лечения широкого спектра заболеваний человека.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование проведено при финансовой поддержке Минздрава России, направленной на обеспечение деятельности координационного центра исследований и разработок в области медицинской науки ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России в рамках реализации федерального проекта «Медицинская наука для человека».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** А.Б. Гусев — обоснование теоретической и практической значимости предполагаемой работы; О.С. Кузнецова, Е.А. Куликова, Ю.А. Павельев, А.С. Сенина — подбор и анализ литературного материала; Е.В. Галицына — подбор, анализ и обзор литературного материала, написание текста статьи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This work was supported by the Ministry of Health of Russia, aimed at ensuring the activities of the coordination center for research and development in the field of medical science of the “Russian research Institute of Health” of the Ministry of Health of Russia within the framework of the implementation of the federal project “Medical Science for Humans”.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** A.B. Gusev — justification of the theoretical and practical significance of the proposed work; O.S. Kuznetsova, E.A. Kulikova, Yu.A. Paveliev, A.S. Senina — selection and analysis of literary sources; E.V. Galitsyna — selection, analysis and review of literary-sources, writing the text of the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Безбородова О.А., Немцова Е.Р., Якубовская Р.И., Каприн А.Д. Генная терапия — новое направление в медицине // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016. Т. 5, № 2. С. 64–72. EDN: VXEGSH doi: 10.17116/onkolog20165264-72
2. Sinclair A., Islam S., Jones S. Gene therapy: an overview of approved and pipeline technologies. In: CADTH Issues in Emerging Health Technologies [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018. P. 171. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538378/>
3. Shahryari A., Saghaeian Jazi M., Mohammadi S., et al. Development and clinical translation of approved gene therapy products for genetic disorders // *Front Genet.* 2019. Vol. 10. P. 868. doi: 10.3389/fgene.2019.00868
4. Arabi F., Mansouri V., Ahmadbeigi N. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview // *Biomed Pharmacother.* 2022. Vol. 153. P. 113324. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113324
5. Thielmann M., Corteville D., Szabo G., et al. Tepasiran, a small interfering RNA, for the prevention of acute kidney injury in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical study // *Circulation.* 2021. Vol. 144, N 14. P. 1133–1144. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053029
6. Saw P.E., Song E.W. siRNA therapeutics: a clinical reality // *Sci China Life Sci.* 2020. Vol. 63, N 4. P. 485–500. doi: 10.1007/s11427-018-9438-y
7. Lam J.K., Chow M.Y., Zhang Y., Leung S.W. siRNA versus miRNA as therapeutics for gene silencing // *Mol Ther Nucleic Acids.* 2015. Vol. 4, N 9. P. e252. doi: 10.1038/mtna.2015.23
8. Padda I.S., Mahtani A.U., Parmar M. Small interfering RNA (siRNA) based therapy. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580472/>
9. Keam S.J. Vutrisiran: first approval // *Drugs.* 2022. Vol. 82, N 13. P. 1419–1425. doi: 10.1007/s40265-022-01765-5
10. <https://www.fda.gov/> [Internet]. FDA Roundup: October 3, 2023. Режим доступа: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-roundup-october-3-2023> Дата обращения: 17.11.2023.
11. <https://www.sanofi.com/> [Internet]. Two fitusiran phase 3 studies published in *The Lancet* and *The Lancet Haematology* highlight potential to address unmet needs across all types of hemophilia. Режим доступа: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-04-04-05-00-00-2640246> Дата обращения: 17.11.2023.
12. <https://www.vidal.ru/> [интернет]. МИР 19® (MIR 19®) инструкция по применению. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/mir-19> Дата обращения 12.12.2022.
13. <https://medvestnik.ru/> [интернет]. Препарат «МИР 19» попал в список лучших медицинских изобретений 2021 года. Режим доступа: <https://medvestnik.ru/content/news/Preparat-MIR-19-popal-v-spisok-luchshih-medicinskih-izobretenii-2021-goda.html> Дата обращения: 12.12.2022.
14. Pardi N., Hogan M.J., Porter F.W., Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology // *Nat Rev Drug Discov.* 2018. Vol. 17, N 4. P. 261–279. doi: 10.1038/nrd.2017.243
15. Park J.W., Lagniton P.N.P., Liu Y., Xu R.H. mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how // *Int J Biol Sci.* 2021. Vol. 17, N 6. P. 1446–1460. doi: 10.7150/ijbs.59233
16. <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Comirnaty. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty> Дата обращения: 10.10.2023.
17. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N., et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine // *N Engl J Med.* 2020. Vol. 383, N 27. P. 2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
18. <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Spikevax (previously COVID-19 vaccine Moderna). Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax> Дата обращения: 12.12.2022.
19. <https://www.cidrap.umn.edu/> [Internet]. FDA fully approves Moderna COVID vaccine, Spikevax. Режим доступа: <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2022/01/fda-fully-approves-moderna-covid-vaccine-spikevax> Дата обращения: 10.10.2023.
20. <https://www.who.int/> [интернет]. Всемирная организация здравоохранения. Что необходимо знать о вакцине против COVID-19 компании Pfizer BioNTech (BNT162b2). Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know> Дата обращения: 19.11.2022.
21. Афанасьева О.И., Ежов М.В., Покровский С.Н. Антисмысловые олигонуклеотиды и терапевтические моноклональные антитела — как основа для создания новых поколений биологических липидснижающих препаратов // *Российский кардиологический журнал.* 2018. Т. 23, № 8. С. 99–109. EDN: UXYVOB doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-99-109
22. Bennett C.F., Baker B.F., Pham N., et al. Pharmacology of anti-sense drugs // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2017. Vol. 57. P. 81–105. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-104846
23. Clinical review report (resubmission): nusinersen (Spinraza): (Biogen Canada Inc.): Indication: Treatment of patients with 5q spinal muscular atrophy [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542382/>
24. <https://autoimmun.ru/> [интернет]. Наличие гомозиготной делеции экзона 7 в гене SMN1, характерной для спинальной мышечной атрофии, ассоциированной с геном SMN1. Режим доступа: <https://autoimmun.ru/guide/bolezni-motornykh-neuronov-i-miopatii/nalichie-gomozigotnoy-deletsii-ekzona-7-v-gene-smn1-kharakternoy-dlya-spinalnoy-myshechnoy-atrofii-a/> Дата обращения: 17.11.2023.
25. <https://investors.biogen.com/> [Internet]. Spinraza. Режим доступа: <https://investors.biogen.com> Дата обращения: 12.12.2022.
26. European Medicines Agency. Spinraza [Internet]. European Medicines Agency, 2018. Режим доступа: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spinraza-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spinraza-epar-summary-public_en.pdf)
27. <https://med-gen.ru/> [интернет]. В МГНЦ займутся разработкой методов с использованием технологии геномного редактирования для терапии миодистрофии Дюшенна-Беккера. Режим доступа: <https://med-gen.ru/press-tcentr/novosti/v-mngtc-zaimutsia-razrabotkoi-metodov-s-ispolzovaniem-tehnologii-gepnomnogo-redaktirovaniia-dlia-terapii-miodistrofii/> Дата обращения: 28.08.2023.
28. <https://mosmedpreparaty.ru/> [интернет]. «Амондис 45»: новое лекарство от мышечной дистрофии Дюшенна. Режим до-

- стуна: <https://mosmedpreparaty.ru/news/34548> Дата обращения: 10.10.2023.
- 29.** <https://www.amondys45.com/> [Internet]. Amondys 45. Expanding options for duchenne in patients amenable to exon 45 skipping. Режим доступа: <https://www.amondys45.com/> Дата обращения: 10.10.2023.
- 30.** <https://mymiofond.ru/> [Internet]. Олигонуклеотиды для лечения мышечной дистрофии Дюшенна. Режим доступа: <https://mymiofond.ru/oligonukleotidy/> Дата обращения: 10.10.2023.
- 31.** Bladen C.L., Salgado D., Monges S., et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations // *Hum Mutat.* 2015. Vol. 36, N 4. P. 395–402. doi: 10.1002/humu.22758
- 32.** <https://muscular dystrophynews.com/> [Internet]. How does Amondys 45 work? Режим доступа: <https://muscular dystrophynews.com/amondys-45-casimersen/> Дата обращения: 19.11.2022.
- 33.** <https://vademes.ru/> [интернет]. Круг добра закупит незарегистрированные препараты для терапии редких заболеваний. Режим доступа: <https://vademes.ru/news/2021/07/12/krugadobra-zakupit-nezaregistrovannye-preparaty-dlya-terapii-dvukh-redkikh-zabolevaniy/> Дата обращения: 12.12.2022.
- 34.** Regmi M., Rehman A. Familial hyperchylomicronemia syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551655/>
- 35.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Waylivra. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waylivra> Дата обращения: 12.12.2022.
- 36.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Waylivra. What benefits of Waylivra have been shown in studies? Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waylivra> Дата обращения: 18.11.2022.
- 37.** Wong E., Goldberg T. Mipomersen (кунамро): a novel antisense oligonucleotide inhibitor for the management of homozygous familial hypercholesterolemia // *P T.* 2014. Vol. 39, N 2. P. 119–122.
- 38.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Кунамро. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kunamro> Дата обращения: 12.12.2022.
- 39.** <https://www.drugs.com/> [Internet]. Кунамро FDA Approval History. Режим доступа: <https://www.drugs.com/history/kunamro.html> Дата обращения: 12.12.2022.
- 40.** Zhao Z., Anselmo A.C., Mitragotri S. Viral vector-based gene therapies in the clinic // *Bioeng Transl Med.* 2021. Vol. 7, N 1. P. e10258. doi: 10.1002/btm2.10258
- 41.** Hamann A., Nguyen A., Pannier A.K. Nucleic acid delivery to mesenchymal stem cells: a review of nonviral methods and applications // *J Biol Eng.* 2019. Vol. 13. P. 7. doi: 10.1186/s13036-019-0140-0
- 42.** Гринев В.В., Посредник Д.В., Северин И.Н., Потапнев М.П. Генетическая модификация клеток человека с помощью лентивирусной трансдукции *in vitro* и *ex vivo*: методическое пособие для студентов, магистрантов и аспирантов. Минск: БГУ, 2010. 82 с. Режим доступа: [http://www.bio.bsu.by/genetics/files/gene\\_therapy/gene\\_therapy\\_metod2010.pdf](http://www.bio.bsu.by/genetics/files/gene_therapy/gene_therapy_metod2010.pdf)
- 43.** Bryant L.M., Christopher D.M., Giles A.R., et al. Lessons learned from the clinical development and market authorization of Glybera // *Hum Gene Ther Clin Dev.* 2013. Vol. 24, N 2. P. 55–64. doi: 10.1089/humc.2013.087
- 44.** <https://newsinteractives.cbc.ca/> [Internet]. Crowe K. The million-dollar drug. Режим доступа: <https://newsinteractives.cbc.ca/longform/glybera> Дата обращения: 17.11.2023.
- 45.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Zolgensma. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma> Дата обращения: 18.11.2022.
- 46.** <https://www.zolgensma.com/> [Internet]. What is the most important information I should know about ZOLGENSMA? Режим доступа: <https://www.zolgensma.com/how-zolgensma-works> Дата обращения: 12.12.2022.
- 47.** Thompson A.A., Walters M.C., Kwiatkowski J., et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia // *N Engl J Med.* 2018. Vol. 378, N 16. P. 1479–1493. doi: 10.1056/NEJMoa1705342
- 48.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Zynteglo. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo#assessment-history-section> Дата обращения: 17.11.2023.
- 49.** <https://nplus1.ru/> [интернет]. Самым дорогим лекарством в мире стала новая терапия бета-талассемии. Режим доступа: <https://nplus1.ru/news/2022/08/19/zynteglo-the-leader> Дата обращения: 17.11.2023.
- 50.** <https://www.fda.gov/> [Internet]. FDA. LYFGENIA. Режим доступа: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/lyfgenia> Дата обращения: 19.02.2024.
- 51.** <https://www.fda.gov/> [Internet]. FDA NEWS RELEASE. FDA approves first gene therapies to treat patients with sickle cell disease. Режим доступа: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease> Дата обращения: 19.02.2024.
- 52.** <https://www.fda.gov/> [Internet]. FDA. SKYSONA. Режим доступа: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/skysona> Дата обращения: 19.02.2024.
- 53.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. EMA. Skysona. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skysona> Дата обращения: 19.02.2024.
- 54.** Чумак С.А., Песочина Э.А., Озерова Л.С., Печерский Б.В. О семейной адренолейкодистрофии // *Проблемы эндокринологии.* 2001. Т. 47, № 3. С. 29–33. EDN: POFLLX doi: 10.14341/probl11527
- 55.** Manor J., Chung H., Bhagwat P.K., Wangler M.F. ABCD1 and X-linked adrenoleukodystrophy: a disease with a markedly variable phenotype showing conserved neurobiology in animal models // *J Neurosci Res.* 2021. Vol. 99, N 12. P. 3170–3181. doi: 10.1002/jnr.24953
- 56.** Turk B.R., Theda C., Fatemi A., Moser A.B. X-linked adrenoleukodystrophy: pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies // *Int J Dev Neurosci.* 2020. Vol. 80, N. 1 P. 52–72. doi: 10.1002/jdn.10003
- 57.** <https://www.fiercepharma.com/> [Internet]. Bluebird bio, reeling from Zynteglo safety scare, snags EU nod for new gene therapy against rare neurodegenerative disease. Режим доступа: <https://www.fiercepharma.com/pharma/bluebird-bio-reeling-from-zynteglo-safety-scare-snags-eu-nod-for-new-gene-therapy-against> Дата обращения: 19.02.2024.
- 58.** <https://www.drugs.com/> [Internet]. 10 of the Most Expensive Drugs in the U.S. Режим доступа: <https://www.drugs.com/article/top-10-most-expensive-drugs.html> Дата обращения: 20.02.2024.
- 59.** <https://www.biomarin.com/> [Internet]. Roctavian™ (valoctocogene roxaparvovec-rvox). Режим доступа: <https://www.biomarin.com/>

- com/our-treatments/products/roctavian-valoctocogene-roxaparvovec-rvox/ Дата обращения: 7.11.2023.
- 60.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Roctavian. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roctavian-0> Дата обращения: 17.11.2023.
- 61.** <https://www.fda.gov/> [Internet]. FDA FDA. HEMGENIX. Режим доступа: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/hemgenix> Дата обращения: 20.02.2024.
- 62.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. EMA. Hemgenix. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemgenix> Дата обращения: 20.02.2024.
- 63.** Нероев В.В., Катаргина Л.А., Кадышев В.В., и др. Перспективы диагностики и генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене RPE65 // Российский офтальмологический журнал. 2021. Т. 14, № 3. С. 78–82. EDN: QJDMZQ doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-3-78-82
- 64.** Clinical Review Report: Voretigene Neparvovec (Luxturna): (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.): Indication: Vision loss, inherited retinal dystrophy [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2021. Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569040/>
- 65.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Luxturna. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna> Дата обращения: 18.11.2022.
- 66.** <https://www.fda.gov/> [Internet]. FDA. FDA approves first gene therapy for treatment of certain patients with duchenne muscular dystrophy. Режим доступа: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-treatment-certain-patients-duchenne-muscular-dystrophy> Дата обращения: 20.02.2024.
- 67.** <https://nplus1.ru/> [интернет]. FDA. FDA одобрило первый генный препарат для терапии миодистрофии Дюшенна, однако его клиническая эффективность пока не ясна. Режим доступа: <https://nplus1.ru/news/2023/06/23/fda-approves-elevidys> Дата обращения: 20.02.2024.
- 68.** <https://www.fda.gov/> [Internet]. FDA. ELEVIDYS. Режим доступа: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/tissue-tissue-products/elevidys> Дата обращения: 20.02.2024.
- 69.** Jones I., Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective // Lancet. 2021. Vol. 397, N 10275. P. 642–643. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00191-4
- 70.** <https://sputnikvaccine.com/> [интернет]. Спутник V. Режим доступа: <https://sputnikvaccine.com/rus/about-vaccine/> Дата обращения: 19.11.2022.
- 71.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Jcovden (previously COVID-19 vaccine Janssen). Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen> Дата обращения: 17.11.2023.
- 72.** Le Gars M., Hendriks J., Sadoff J., et al. Immunogenicity and efficacy of Ad26.COV2.S: an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine // Immunol Rev. 2022. Vol. 310, N 1. P. 47–60. doi: 10.1111/imr.13088
- 73.** <https://www.fiercepharma.com/> [Internet]. AstraZeneca withdraws US COVID vaccine application, shifts focus to antibody treatments. Режим доступа: <https://www.fiercepharma.com/pharma/astrazeneca-withdraws-us-covid-vaccine-application-focus-shifts-antibody-treatments#:~:text=After%20missing%20the%20boat%20for,during%20a%20press%20briefing%20Thursday> Дата обращения: 17.11.2023.
- 74.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca). Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria> Дата обращения: 17.11.2023.
- 75.** <https://en.wikipedia.org/> [Internet]. Convidecia. Режим доступа: <https://en.wikipedia.org/wiki/Convidecia> Дата обращения: 17.11.2023.
- 76.** <https://www.msdmanuals.com/ru> [интернет]. Справочник MSD. Инфекция, вызванная вирусом Марбург и Эбола. Режим доступа: <https://www.msdmanuals.com/ru/профессиональный/инфекционные-болезни/арбовирусы-ареновирусы-и-филовирусы/инфекция-вызванная-вирусом-марбург-и-эбола> Дата обращения: 17.11.2023.
- 77.** <https://www.cdc.gov/> [Internet]. Ebola Vaccine: Information about Ervebo. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/clinicians/vaccine/index.html> Дата обращения: 17.11.2023.
- 78.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Mvabea. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mvabea> Дата обращения: 17.11.2023.
- 79.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Zabdeno. Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zabdeno> Дата обращения: 17.11.2023.
- 80.** Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatulin A.I., et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: an open phase I/II trial in healthy adults in Russia // Human Vaccines and Immunotherapeutics. 2017. Vol. 13, N 3. P. 613–620. doi: 10.1080/21645515.2016.1238535
- 81.** Ino Y., Martuza R.L., Rabkin S.D., Todo T. Improved efficacy of replication competent oncolytic HSV-1 vector G47Δ in brain tumors // RNA virus vectors: novel viruses. 2002. Vol. 5, N 5 Suppl. S149. doi: 10.1016/S1525-0016(16)43287-9
- 82.** <https://www.imlygic.com/> [Internet]. Imlygic: designed to go straight at advanced melanoma. Режим доступа: <https://www.imlygic.com/> Дата обращения: 12.12.2022.
- 83.** <https://www.rosoncoweb.ru/> [интернет]. FDA одобрило талимоген лагепрепекв — первый препарат онколитической вирусной терапии для лечения меланомы. Режим доступа: <https://www.rosoncoweb.ru/news/oncology/2015/10/29/> Дата обращения: 12.12.2022.
- 84.** Мельникова Е.В., Рачинская О.А., Меркулов В.А. Высокотехнологические лекарственные препараты на основе онколитических вирусов (часть 2: разработки и регистрация препарата IMLYGIC) // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2021. Т. 11, № 4. С. 218–227. EDN: WXTHNZ doi: 10.30895/1991-2919-2021-11-4-218-227
- 85.** Rong L., Li N., Zhang Z. Emerging therapies for glioblastoma: current state and future directions // J Exp Clin Cancer Res. 2022. Vol. 41, N 1. P. 142. doi: 10.1186/s13046-022-02349-7
- 86.** Хакимов К. Главный комплекс гистосовместимости [интернет]. Алматы: Казахстанско-Российский Медицинский Университет, 2014. Режим доступа: <https://studfile.net/preview/5331038/> Дата обращения: 12.12.2022.
- 87.** Report on the deliberation results [Internet]. Medical device evaluation division, pharmaceutical safety and environmental health bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare, 2021. Режим доступа: <https://www.pmda.go.jp/files/000242808.pdf> Дата обращения: 18.11.2022.

88. Williams P.D., Kingston P.A. Plasmid-mediated gene therapy for cardiovascular disease // *Cardiovasc Res*. 2011. Vol. 91, N 4. P. 565–576. doi: 10.1093/cvr/cvr197
89. Публичное акционерное общество «Институт Стволовых Клеток Человека». Ежеквартальный отчет за 1 квартал 2020. Режим доступа: [https://hsci.ru/wp-content/uploads/quarterly-reports/QR\\_HSCI\\_1Q2020.pdf](https://hsci.ru/wp-content/uploads/quarterly-reports/QR_HSCI_1Q2020.pdf)
90. <https://www.vidal.ru/> [интернет]. Vidal. Неоваскулген. Режим доступа: <https://www.vidal.ru/drugs/neovasculgen> Дата обращения: 19.02.2024.
91. Deev R.V., Bozo I.Y., Mzhavanadze N.D., et al. pCMV-vegf165 intramuscular gene transfer is an effective method of treatment for patients with chronic lower limb ischemia // *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015. Vol. 20, N 5. P. 473–482. doi: 10.1177/1074248415574336
92. Сапелкин С.В., Дружинина Н.А. Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера) // *Consillium medicum*. 2018. Т. 20, № 8. С. 91–95. EDN: XZXQOT doi: 10.26442/2075-1753.2018.8.91-95
93. <https://artgen.ru/> [интернет]. Институт стволовых клеток человека. Пресс-центр. Второй в мире геннотерапевтический препарат для лечения ишемии включен в национальную систему страхования Японии. Режим доступа: <https://artgen.ru/media-center/vtoroj-v-mire-gennoterapevticheskij-preparat-dlya-lech-eniya-ishemii-vklyuchen-v-nacZIONalnuyu-sistemu-strahovaniya-yaponii/#:~:text=Collatogene> Дата обращения: 12.12.2022.
94. <https://vademec.ru/> [интернет]. Спиразу одобрили к включению в ЖНВЛП с предельной ценой 5 млн рублей. Режим доступа: <https://vademec.ru/news/2020/08/03/spinrazu-odobrili-k-vklyucheniyu-v-zhnlp-s-predelnoy-tsenoy-5-mln-rublej/> Дата обращения: 10.10.2023.
95. <https://mioby.ru/> [интернет]. «Круг добра» закупил незарегистрированные препараты для детей с миодистрофией Дюшенна. Режим доступа: <https://mioby.ru/novosti/krug-dobra-zakupil-nezaregistrovannye-preparaty-dlja-detej-s-miodistrofiej-djshenna/> Дата обращения: 27.12.2022.
96. Nam J.Y., Lee T.Y., Kim K., et al. Efficacy and safety of Lenzestrocet (Neuronata-R® inj.) in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALSUMMIT study): study protocol for a multi-centre, randomized, double-blind, parallel-group, sham procedure-controlled, phase III trial // *Trials*. 2022. Vol. 23, N 1. P. 415. doi: 10.1186/s13063-022-06327-4
97. <https://pharmvestnik.ru/> [интернет]. BIOCAD подала заявку на клинические испытания первого российского лекарства от СМА. Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/news/BIOCAD-podala-zayavku-na-klinicheskie-ispytaniya-pervogo-rossiiskogo-lekarstva-ot-SMA.html> Дата обращения: 18.11.2022.

## REFERENCES

1. Bezborodova OA, Nemtsova ER, Yakubovskaya RI, Kaprin AD. Gene therapy is a new direction in medicine. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2016;5(2):64–72. EDN: VXEGSH doi: 10.17116/onkolog20165264-72
2. Sinclair A, Islam S, Jones S. Gene therapy: an overview of approved and pipeline technologies. In: *CADTH Issues in Emerging Health Technologies* [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018. P. 171. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538378/>
3. Shahryari A, Saghaeian Jazi M, Mohammadi S, et al. Development and clinical translation of approved gene therapy products for genetic disorders. *Front Genet*. 2019;10:868. doi: 10.3389/fgene.2019.00868
4. Arabi F, Mansouri V, Ahmadbeigi N. Gene therapy clinical trials, where do we go? An overview. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113324. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113324
5. Thielmann M, Corteville D, Szabo G, et al. Tepasiran, a small interfering RNA, for the prevention of acute kidney injury in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical study. *Circulation*. 2021;144(14):1133–1144. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.053029
6. Saw PE, Song EW. siRNA therapeutics: a clinical reality. *Sci China Life Sci*. 2020;63(4):485–500. doi: 10.1007/s11427-018-9438-y
7. Lam JK, Chow MY, Zhang Y, Leung SW. siRNA versus miRNA as therapeutics for gene silencing. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2015;4(9):e252. doi: 10.1038/mtna.2015.23
8. Padda IS, Mahtani AU, Parmar M. Small interfering RNA (siRNA) based therapy. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580472/>
9. Keam SJ. Vutrisiran: first approval. *Drugs*. 2022;82(13):1419–1425. doi: 10.1007/s40265-022-01765-5
10. <https://www.fda.gov/> [Internet]. FDA Roundup: October 3, 2023 [cited: 17.11.2023]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-roundup-october-3-2023>
11. <https://www.sanofi.com/> [Internet]. Two fitusiran Phase 3 studies published in The Lancet and The Lancet Haematology highlight potential to address unmet needs across all types of hemophilia [cited: 17.11.2023]. Available from: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-04-04-05-00-00-2640246>
12. <https://www.vidal.ru/> [Internet]. MIR 19® instructions for use [cited: 12.12.2022]. Available from: <https://www.vidal.ru/drugs/mir-19> (In Russ).
13. <https://medvestnik.ru/> [Internet]. The drug “MIR 19” was included in the list of the best medical inventions of 2021 [cited: 12.12.2022]. Available from: <https://medvestnik.ru/content/news/Preparat-MIR-19-popal-v-spisok-luchshih-medicinskih-izobretenii-2021-goda.html> (In Russ).
14. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261–279. doi: 10.1038/nrd.2017.243
15. Park JW, Lagniton PNP, Liu Y, Xu RH. mRNA vaccines for COVID-19: what, why and how. *Int J Biol Sci*. 2021;17(6):1446–1460. doi: 10.7150/ijbs.59233
16. <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Comirnaty [cited: 10.10.2023]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
17. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603–2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
18. <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Spikevax (previously COVID-19 vaccine Moderna) [cited: 12.12.2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>

19. <https://www.cidrap.umn.edu/> [Internet]. FDA fully approves Moderna COVID vaccine, Spikevax [cited: 10.10.2023]. Available from: <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2022/01/fda-fully-approves-moderna-covid-vaccine-spikevax>
20. <https://www.who.int/> [Internet]. World Health Organization. What you need to know about Pfizer and BioNTech's COVID-19 vaccine (BNT162b2) [cited: 19.11.2022]. Available from: <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19--vaccine-what-you-need-to-know> (In Russ).
21. Afanasyeva OI, Ezhov MV, Pokrovsky SN. Antisense oligonucleotides and therapeutic monoclonal antibodies — as the basis for the creation of new generations of biological lipid-lowering drugs. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(8):99–109. EDN: UXYVOB doi: 10.15829/1560-4071-2018-8-99-109
22. Bennett CF, Baker BF, Pham N, et al. Pharmacology of antisense drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2017;57:81–105. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-104846
23. *Clinical review report (resubmission): nusinersen (Spinraza): (Biogen Canada Inc.): Indication: Treatment of patients with 5q spinal muscular atrophy* [Internet]. Ottawa (ON) : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542382/>
24. <https://autoimmun.ru/> [Internet]. The presence of a homozygous deletion of exon 7 in the SMN1 gene, characteristic of spinal muscular atrophy associated with the SMN1 gene [cited: 17.11.2023]. Available from: <https://autoimmun.ru/guide/bolezni-motornykh-neyronov-i-miopatii/nalichie-gomozigotnoy-deletsii-ekzona-7-v-gene-smn1-kharakternoy-dlya-spinalnoy-myshechnoy-atrofii-a/> (In Russ).
25. <https://investors.biogen.com/> [Internet]. Spinraza [cited: 12.12.2022]. Available from: <https://investors.biogen.com/>
26. European Medicines Agency. Spinraza [Internet]. European Medicines Agency, 2018 [cited: 10.10.2023]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spinraza-epar-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spinraza-epar-summary-public_en.pdf)
27. <https://med-gen.ru/> [Internet]. The MGSC will develop methods using genome editing technology for the treatment of Duchenne-Becker muscular dystrophy [cited: 28.08.2023]. Available from: <https://med-gen.ru/press-tcentr/novosti/v-mgntc-zaimutsia-razrabotkoi-metodov-s-ispol-zovaniem-tekhnologii-genomnogo-redaktirovaniia-dlia-terapii-miodistrofii/> (In Russ).
28. <https://mosmedpreparaty.ru/> “Amondys 45”: a new medicine for Duchenne muscular dystrophy [cited: 10.10.2023]. Available from: <https://mosmedpreparaty.ru/news/34548> (In Russ).
29. <https://www.amondys45.com/> [Internet]. Amondys 45. Expanding options for duchenne in patients amenable to exon 45 skipping [cited: 10.10.2023]. Available from: <https://www.amondys45.com/>
30. <https://mymiofond.ru/> [Internet]. Oligonucleotides for the treatment of Duchenne muscular dystrophy [cited: 10.10.2023]. Available from: <https://mymiofond.ru/oligonukleotidy/> (In Russ).
31. Bladen CL, Salgado D, Monges S, et al. The TREAT-NMD DMD Global Database: analysis of more than 7,000 Duchenne muscular dystrophy mutations. *Hum Mutat*. 2015;36(4):395–402. doi: 10.1002/humu.22758
32. <https://muscular dystrophy news.com/> [Internet]. How does Amondys 45 work? [cited: 19.11.2022]. Available from: <https://muscular dystrophy news.com/amondys-45-casimersen/>
33. <https://vademec.ru/> [Internet]. The «Circle of Goodness» organization will purchase unregistered drugs for the treatment of rare diseases [cited: 12.12.2022]. Available from: <https://vademec.ru/news/2021/07/12/kruga-dobra-zakupit-nezaregistrirovannyye-preparaty-dlya-terapii-dvukh-redkikh-zabolevaniy/> (In Russ).
34. Regmi M, Rehman A. Familial hyperchylomicronemia syndrome. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551655/>
35. <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Waylivra [cited: 12.12.2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waylivra>
36. <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Waylivra. What benefits of Waylivra have been shown in studies? [cited: 18.11.2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/waylivra>
37. Wong E, Goldberg T. Mipomersen (kynamro): a novel antisense oligonucleotide inhibitor for the management of homozygous familial hypercholesterolemia. *P T*. 2014;39(2):119–122.
38. <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Kynamro [cited: 12.12.2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kynamro>
39. <https://www.drugs.com/> [Internet]. Kynamro FDA approval history [cited: 12.12.2022]. Available from: <https://www.drugs.com/history/kynamro.html>
40. Zhao Z, Anselmo AC, Mitragotri S. Viral vector-based gene therapies in the clinic. *Bioeng Transl Med*. 2021;7(1):e10258. doi: 10.1002/btm2.10258
41. Hamann A, Nguyen A, Pannier AK. Nucleic acid delivery to mesenchymal stem cells: a review of nonviral methods and applications. *J Biol Eng*. 2019;13:7. doi: 10.1186/s13036-019-0140-0
42. Grinev VV, Posrednik DV, Severin IN, Potapnev MP. Genetic modification of human cells using lentiviral transduction in vitro and ex vivo: a methodological manual for students, undergraduates and graduate students. Minsk: BSU, 2010. 82 p. Available from: [http://www.bio.bsu.by/genetics/files/gene\\_therapy/gene\\_therapy\\_metod2010.pdf](http://www.bio.bsu.by/genetics/files/gene_therapy/gene_therapy_metod2010.pdf)
43. Bryant LM, Christopher DM, Giles AR, et al. Lessons learned from the clinical development and market authorization of Glybera. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2013;24(2):55–64. doi: 10.1089/humc.2013.087
44. <https://newsinteractives.cbc.ca/> [Internet]. Crowe K. The million-dollar drug [cited: 17.11.2023]. Available from: <https://newsinteractives.cbc.ca/longform/glybera>
45. <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Zolgensma [cited: 18.11.2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma>
46. <https://www.zolgensma.com/> [Internet]. What is the most important information I should know about ZOLGENSMA? [cited: 12.12.2022]. Available from: <https://www.zolgensma.com/how-zolgensma-works>
47. Thompson AA, Walters MC, Kwiatkowski J, et al. Gene therapy in patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia. *N Engl J Med*. 2018;378(16):1479–1493. doi: 10.1056/NEJMoa1705342
48. <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Zynteglo [cited: 17.11.2023]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynteglo#assessment-history-section>
49. <https://nplus1.ru/> [Internet]. The most expensive drug in the world was a new therapy for beta thalassemia [cited: 17.11.2023].

Available from: <https://nplus1.ru/news/2022/08/19/zynteglo-the-leader> (In Russ).

- 50.** <https://www.fda.gov/> [Internet]. FDA. LYFGENIA [cited: 19.02.2024]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/lyfgenia>
- 51.** <https://www.fda.gov/> [Internet]. FDA. FDA approves first gene therapies to treat patients with sickle cell disease [cited: 19.02.2024]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>
- 52.** <https://www.fda.gov/> [Internet]. FDA. SKYSONA [cited: 19.02.2024]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/skysona>
- 53.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. EMA. Skysona [cited: 19.02.2024]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/skysona>
- 54.** Chumak SA, Pesochina EA, Ozerova LS, Pechersky BV. Familial adrenoleukodystrophy. *Problems of Endocrinology*. 2001;47(3):29–33. EDN: POFLLX doi: 10.14341/probl11527
- 55.** Manor J, Chung H, Bhagwat PK, Wangler MF. ABCD1 and X-linked adrenoleukodystrophy: a disease with a markedly variable phenotype showing conserved neurobiology in animal models. *J Neurosci Res*. 2021;99(12):3170–3181. doi: 10.1002/jnr.24953
- 56.** Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB. X-linked adrenoleukodystrophy: pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies. *Int J Dev Neurosci*. 2020;80(1):52–72. doi: 10.1002/jdn.10003
- 57.** <https://www.fiercepharma.com/> [Internet]. Bluebird bio, reeling from Zynteglo safety scare, snags EU nod for new gene therapy against rare neurodegenerative disease [cited: 19.02.2024]. Available from: <https://www.fiercepharma.com/pharma/bluebird-bio-reeling-from-zynteglo-safety-scare-snags-eu-nod-for-new-gene-therapy-against>
- 58.** <https://www.drugs.com/> [Internet]. 10 of the Most Expensive Drugs in the U.S [cited: 20.02.2024]. Available from: <https://www.drugs.com/article/top-10-most-expensive-drugs.html>
- 59.** <https://www.biomarin.com/> [Internet]. Roctavian™ (valoctocogene roxaparvovec-rvox) [cited: 17.11.2023]. Available from: <https://www.biomarin.com/our-treatments/products/roctavian-valoctocogene-roxaparvovec-rvox/>
- 60.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Roctavian [cited: 17.11.2023]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roctavian-0>
- 61.** <https://www.fda.gov/> [Internet]. FDA FDA. HEMGENIX [cited: 20.02.2024]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/hemgenix>
- 62.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. EMA. Hemgenix [cited: 20.02.2024]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemgenix>
- 63.** Neroev VV, Katargina LA, Kadyshch VV, et al. Prospects for the diagnosis and gene therapy of inherited retinal dystrophies caused by biallelic mutations in the RPE65 gene. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(3):78–82. EDN: QJDMZQ doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-3-78-82
- 64.** Clinical Review Report: Voretigene Neparvovec (Luxturna): (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.): Indication: Vision loss, inherited retinal dystrophy [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569040/>
- 65.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Luxturna [cited: 18.11.2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna>
- 66.** <https://www.fda.gov/> [Internet]. FDA. FDA approves first gene therapy for treatment of certain patients with duchenne muscular dystrophy [cited: 20.02.2024]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapy-treatment-certain-patients-duchenne-muscular-dystrophy>
- 67.** <https://nplus1.ru/> [Internet]. FDA. The FDA has approved the first gene therapy for the treatment of Duchenne muscular dystrophy, but its clinical effectiveness is not yet clear [cited: 20.02.2024]. Available from: <https://nplus1.ru/news/2023/06/23/fda-approves-elevidys>
- 68.** <https://www.fda.gov/> [Internet]. FDA. ELEVIDYS [cited: 20.02.2024]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/tissue-tissue-products/elevidys>
- 69.** Jones I, Roy P. Sputnik V COVID-19 vaccine candidate appears safe and effective. *Lancet*. 2021;397(10275):642–643. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00191-4
- 70.** <https://sputnikvaccine.com/> [Internet]. Sputnik V [cited: 19.11.2022]. Available from: <https://sputnikvaccine.com/rus/about-vaccine/> (In Russ).
- 71.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Jcovden (previously COVID-19 vaccine Janssen) [cited: 17.11.2023]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen>
- 72.** Le Gars M, Hendriks J, Sadoff J, et al. Immunogenicity and efficacy of Ad26.COV2.S: an adenoviral vector-based COVID-19 vaccine. *Immunity*. 2022;310(1):47–60. doi: 10.1016/j.imr.13088
- 73.** <https://www.fiercepharma.com/> [Internet]. AstraZeneca withdraws US COVID vaccine application, shifts focus to antibody treatments [cited: 17.11.2023]. Available from: <https://www.fiercepharma.com/pharma/astrazeneca-withdraws-us-covid-vaccine-application-focus-shifts-antibody-treatments#:~:text=After%20missing%20the%20boat%20for,during%20a%20press%20briefing%20Thursday>
- 74.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) [cited: 17.11.2023]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria>
- 75.** <https://en.wikipedia.org/> [Internet]. Convidecia. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Convidecia>
- 76.** <https://www.msmanuals.com/ru/> [Internet]. MSD Medical Directory. Marburg and Ebola virus infection [cited: 17.11.2023]. Available from: <https://www.msmanuals.com/ru/профессиональный/инфекционные-болезни/арбовирусы-аренавирусы-и-филовирусы/инфекция-вызванная-вирусом-марбург-и-эбола> (In Russ).
- 77.** <https://www.cdc.gov/> [Internet]. Ebola Vaccine: Information about Ervebo [cited: 17.11.2023]. Available from: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/clinicians/vaccine/index.html>
- 78.** <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Mvabea [cited: 17.11.2023]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mvabea>

79. <https://www.ema.europa.eu/> [Internet]. Zabdeno. EMA. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zabdeno>
80. Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tikhvatulin AI, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: an open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):613–620. doi: 10.1080/21645515.2016.1238535
81. Ino Y, Martuza RL, Rabkin SD, Todo T. Improved efficacy of replication competent oncolytic HSV-1 vector G47Δ in brain tumors. *RNA virus vectors: novel viruses*. 2002;5(5 Suppl. S149). doi: 10.1016/S1525-0016(16)43287-9
82. <https://www.imlygic.com/> [Internet]. Imlygic: designed to go straight at advanced melanoma [cited: 12.12.2022]. Available from: <https://www.imlygic.com/>
83. <https://www.rosoncweb.ru/> [Internet]. The FDA has approved talimogene laherparepvec, the first oncolytic viral therapy for the treatment of melanoma [cited: 12.12.2022]. Available from: <https://www.rosoncweb.ru/news/oncology/2015/10/29/> (In Russ).
84. Melnikova EV, Rachinskaya OA, Merkulov VA. High-tech drugs based on oncolytic viruses (part 2: development and registration of the drug IMLYGIC). *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2021;11(4):218–227. (In Russ). EDN: WXTHNZ doi: 10.30895/1991-2919-2021-11-4-218-227
85. Rong L, Li N, Zhang Z. Emerging therapies for glioblastoma: current state and future directions. *J Exp Clin Cancer Res*. 2022;41(1):142. doi: 10.1186/s13046-022-02349-7
86. Khakimov K. *Major histocompatibility complex* [Internet]. Almaty: Kazakhstan-Russian Medical University; 2014 [cited: 12.12.2022]. Available from: <https://studfile.net/preview/5331038/> (In Russ).
87. *Report on the deliberation results* [Internet]. Medical Device Evaluation Division, Pharmaceutical Safety and Environmental Health Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare; 2021 [cited: 18.11.2022]. Available from: <https://www.pmda.go.jp/files/000242808.pdf>
88. Williams PD, Kingston PA. Plasmid-mediated gene therapy for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2011;91(4):565–576. doi: 10.1093/cvr/cvr197
89. Public joint-stock company “Institute of Human Stem Cells”. *Quarterly report for the 1st quarter of 2020*. Available from: [https://hsci.ru/wp-content/uploads/quarterly-reports/QR\\_HSCI\\_1Q2020.pdf](https://hsci.ru/wp-content/uploads/quarterly-reports/QR_HSCI_1Q2020.pdf) (In Russ).
90. <https://www.vidal.ru/> [Internet]. Vidal. Neovasculgen [cited: 19.02.2024]. Available from: <https://www.vidal.ru/drugs/neovasculgen> (In Russ).
91. Deev RV, Bozo IY, Mzhavanadze ND, et al. pCMV-vegfr165 intramuscular gene transfer is an effective method of treatment for patients with chronic lower limb ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015;20(5):473–482. doi: 10.1177/1074248415574336
92. Sapelkin SV, Druzhinina NA. Thromboangiitis obliterans (Buerger’s disease). *Consillium medicum*. 2018;20(8):91–95. EDN: XZXQOT doi: 10.26442/2075-1753.2018.8.91-95
93. <https://artgen.ru/> [Internet]. Human Stem Cell Institute. Press center. The world’s second gene therapy drug for the treatment of ischemia is included in the Japanese national insurance system [cited: 12.12.2022]. Available from: <https://artgen.ru/media-center/vtoroj-v-mire-genoterapevticheskij-preparat-dlya-lecheniya-ishemii-vklyuchen-v-nacionalnyu-sistemu-strahovaniya-yaponii/#:~:text=Collatogene> (In Russ).
94. <https://vademec.ru/> [Internet]. Spinraza was approved for inclusion in the VED list with a maximum price of 5 million rubles [cited: 10.10.2023]. Available from: <https://vademec.ru/news/2020/08/03/spinrazu-odobrili-k-vklyucheniya-v-zhnlv-p-s-predelnoy-tsenoy-5-mln-rublej/> (In Russ).
95. <https://mioby.ru/> [Internet]. The “Circle of Goodness” purchased unregistered drugs for children with Duchenne muscular dystrophy [cited: 27.12.2022]. Available from: <https://mioby.ru/novosti/krug-dobra-zakupil-nezaregistrovannye-preparaty-dlja-detej-s-miodistrofiej-djushenna/> (In Russ).
96. Nam JY, Lee TY, Kim K, et al. Efficacy and safety of Lenzumestrocil (Neuronata-R® inj.) in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALSUMMIT study): study protocol for a multicentre, randomized, double-blind, parallel-group, sham procedure-controlled, phase III trial. *Trials*. 2022;23(1):415. doi: 10.1186/s13063-022-06327-4
97. <https://pharmvestnik.ru/> [Internet]. BIOCAD has submitted an application for clinical trials of the first Russian medicine for SMA [cited: 18.11.2022]. Available from: <https://pharmvestnik.ru/content/news/BIOCAD-podala-zayavku-na-klinicheskie-ispytaniya-pervogorossiiskogo-lekarstva-ot-SMA.html> (In Russ).

## ОБ АВТОРАХ

\* **Галицына Елена Валерьевна**, канд. биол. наук;  
адрес: Россия, 127206, Москва, ул. Вучетича, д. 12;  
ORCID: 0000-0003-2305-4936;  
eLibrary SPIN: 2751-1747;  
e-mail: galitsynaev@mednet.ru

**Куликова Екатерина Александровна**;  
e-mail: ekaterina.a.kulikova@gmail.com

**Павельев Юрий Александрович**;  
ORCID: 0000-0003-2364-1137  
eLibrary SPIN: 5184-6990  
e-mail: pavelevja@mednet.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Elena V. Galitsyna**, Cand. Sci. (Biology);  
address: 12 Vucheticha street, 127206 Moscow, Russia;  
ORCID: 0000-0003-2305-4936;  
eLibrary SPIN: 2751-1747;  
e-mail: galitsynaev@mednet.ru

**Ekaterina A. Kulikova**;  
e-mail: ekaterina.a.kulikova@gmail.com

**Iurii A. Pavelev**;  
ORCID: 0000-0003-2364-1137  
eLibrary SPIN: 5184-6990  
e-mail: pavelevja@mednet.ru

**Кузнецова Ольга Сергеевна**, канд. биол. наук;  
ORCID: 0000-0001-6319-6360;  
eLibrary SPIN: 2689-4887;  
e-mail: olgapharm@inbox.ru

**Сенина Анна Сергеевна**, канд. фарм. наук;  
ORCID: 0000-0003-3524-4331;  
eLibrary SPIN: 2871-8597;  
e-mail: seninaas@mednet.ru

**Гусев Александр Борисович**, канд. экон. наук;  
ORCID: 0000-0001-9063-0601;  
eLibrary SPIN: 4004-6894;  
e-mail: gusevab@mednet.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Olga S. Kuznetsova**, Cand. Sci. (Biology);  
ORCID: 0000-0001-6319-6360;  
eLibrary SPIN: 2689-4887;  
e-mail: olgapharm@inbox.ru

**Anna S. Senina**, Cand. Sci. (Pharmacy);  
ORCID: 0000-0003-3524-4331;  
eLibrary SPIN: 2871-8597;  
e-mail: seninaas@mednet.ru

**Alexander B. Gusev**, Cand. Sci. (Economics);  
ORCID: 0000-0001-9063-0601;  
eLibrary SPIN: 4004-6894;  
e-mail: gusevab@mednet.ru