

DOI: 10.33454/1728-1261-2026-3-56-60
УДК 616.12-008.331.1-085.225.2(048.8)

Лекарственное средство зилебесиран как инновационный метод лечения артериальной гипертензии

Г. И. Босый, А. С. Власова, М. А. Гумерова, Н. А. Федосова, Н. С. Шнякин, Н. А. Сурикова

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

Резюме

Гипертензия является чрезвычайно распространенным неинфекционным заболеванием, поражающим, по оценкам, 1,3 миллиарда взрослых (в возрасте 30–79 лет) во всем мире, и ее распространенность за последние 20 лет удвоилась [1]. У многих пациентов не удается достичь рекомендованных руководством целевых показателей артериального давления. Сейчас активно разрабатываются новые технологии, позволяющие достигнуть этих целей. Одной из таких технологий является GalNAC-siRNA, а ее перспективным примером – экспериментальный зилебесиран.

Цель работы. Изучение характеристик и эффективности экспериментального препарата зилебесиран, а также его сравнение с другим препаратом, который также относится к терапии GalNAC-siRNA – тонламарсен.

Материал и методы. Проведен сравнительный анализ характеристик и механизмов действия препаратов зилебесиран и тонламарсен. На основе данных научных публикаций (PubMed, Cyberleninka, eLibrary и др.) оценена эффективность применения зилебесирана по результатам экспериментальных исследований.

Ключевые слова: гипертензия, ренин-ангиотензиновая система, зилебесиран, тонламарсен, сердечно-сосудистая система, терапия GalNAC-siRNA

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Г. И. Босый – ORCID: 0009-0005-2556-0201
А. С. Власова – ORCID: 0009-0000-0280-0536
М. А. Гумерова – ORCID: 0009-0008-8303-0390
Н. А. Федосова – ORCID: 0009-0006-5792-1152
Н. С. Шнякин – ORCID: 0000-0003-2496-7438
Н. А. Сурикова – ORCID: 0000-0001-8833-7043

Для цитирования: Босый Г. И., Власова А. С., Гумерова М. А., Федосова Н. А., Шнякин Н. С., Сурикова Н. А. Лекарственное средство зилебесиран как инновационный метод лечения артериальной гипертензии. Здравоохранение Дальнего Востока. 2026, 3: 56–60. DOI: 10.33454/1728-1261-2026-3-56-60

Zilebesiran as an Innovative Treatment for Arterial Hypertension

G. I. Bosy, A. S. Vlasova, M. A. Gumerova, N. A. Fedosova, N. S. Shnyakin, N. A. Surikova

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Abstract

Hypertension is an extremely common noncommunicable disease, affecting an estimated 1.3 billion adults (aged 30–79 years) worldwide, and its prevalence has doubled over the past 20 years [1]. Many patients fail to achieve guideline-recommended blood pressure targets. New technologies are currently being actively developed to achieve these goals. One such technology is GalNAC-siRNA, and a promising example is the experimental drug zilebesiran.

Objective of the study. To study the characteristics and efficacy of the experimental drug zilebesiran, as well as its comparison with another drug, tonlamarsen, which is also part of the GalNAC-siRNA therapy program.

Materials and Methods. A comparative analysis of the characteristics and mechanisms of action of zilebesiran and tonlamarsen was conducted. Based on scientific publications (PubMed, Cyberleninka, eLibrary, etc.), the efficacy of zilebesiran was assessed based on the results of experimental studies.

Keywords: hypertension, renin-angiotensin system, zilebesiran, tonlamarsen, cardiovascular system, GalNAC-siRNA therapy

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

G. I. Bosy – ORCID: 0009-0005-2556-0201
A. S. Vlasova – ORCID: 0009-0000-0280-0536

M. A. Gumerova – ORCID: 0009-0008-8303-0390
N. A. Fedosova – ORCID: 0009-0006-5792-1152
N. S. Shnyakin – ORCID: 0000-0003-2496-7438
N. A. Surikova – ORCID: 0000-0001-8833-7043

To cite this article: Bosy G. I., Vlasova A. S., Gumerova M. A., Fedosova N. A., Shnyakin N. S., Surikova N. A. Zilebesiran as an Innovative Treatment for Arterial Hypertension. Public Health of the Far East. 2026, 3: 56–60. DOI: 10.33454/1728-1261-2026-3-56-60

Введение

Известно, что такой фактор риска, как гипертензия, усиливает активность и тканевую экспрессию ангиотензина II (АII), основного эффекторного пептида ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая является одним из ключевых звеньев в патогенезе большинства, если не всех, сердечно-сосудистых заболеваний. Как известно, именно эта группа заболеваний выступает в качестве ведущей причины преждевременной смертности во всем мире [2]. Подавление работы сигнальных молекул, участвующих в работе РААС, при помощи ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II типа (БРА) является одним из наиболее эффективных методов лечения гипертензии и сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса.

Несмотря на эффективное ингибирование ферментов, обеспечивающих сигнальный каскад в системе ренин-ангиотензин-альдостерон, имеются ряд факторов, которые ограничивают применение данного подхода лечения. Во-первых, существуют альтернативные пути образования ангиотензина I и II, чья активность повышается при терапии ингибиторами АПФ, которые применяются значительно чаще во врачебной практике, чем БРА. Во-вторых, может происходить реализация целевой токсичности, проявляющейся в основном гиперкалиемией и ухудшением функционирования почек, на фоне уже имеющихся нарушений из-за артериальной гипертензии. В-третьих, стоит отметить и тот факт, что ряд пациентов имеют низкую приверженность к терапии, а данные группы препаратов требуют ежедневного приема. Как итог – может происходить снижение терапевтической эффективности данных лекарственных препаратов, что приводит к возникновению необходимости подбора более результативной схемы лечения [3, 4].

За счет значительного прогресса в изучении работы РААС, вплоть до ее генетических аспектов, и в разработке методов создания лекарственных препаратов, обеспечивающих максимально возможное таргетное и при этом длительное их действие, разрабатываются бо-

лее совершенные лекарства, одним из которых является зилебесиран (zilebesiran, ALN-AGT).

Характеристика препарата зилебесиран

Зилебесиран представляет собой экспериментальный препарат, который вводится подкожно раз в 3 или 6 месяцев и таргетирован против ангиотензиногена – олигопептида, являющегося начальным этапом образования всех ангиотензинов, играющих одну из ключевых ролей в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [5].

Направленность действия зилебесирана обусловлена воздействием на механизмы синтеза ангиотензиногена в печени, образующей большую его часть в организме человека [6], а именно на их подавление за счет сайленсинга генов, кодирующих этот олигопептид [7]. Данный вариант реализации эффекта препарата является кардинально отличающимся от такового у ИАПФ и БРА, мишенью которых служат уже образованные молекулярные структуры, участвующие в работе РААС – ангиотензинпревращающий фактор и AT1-рецепторы соответственно. Таким образом обеспечивается гарантия эффективного снижения артериального давления, так как практически полностью нивелируется сама возможность альтернативного пути получения столь нужных ангиотензинов без влияния на сами сигнальные пути системы и дальнейшего компенсаторного увеличения продукции ангиотензиногена [7, 8].

Структурно зилебесиран можно поделить на две части, каждая из которых выполняет свою роль. Первая часть – это N-ацетилгалактозаминный (GalNAc) лиганд, который специфически связывается с асиалогликопротеиновым рецептором 1 (ASGPR1) на гепатоцитах. Таким образом обеспечивается, во-первых, таргетная доставка РНК-содержащей части, а во-вторых, ее проникновение в клетку, за счет последующего эндоцитоза. Такой вариант доставки помимо таргетности предоставляет два важных момента, которые обуславливают длительность биохимического эффекта препарата, – это ограниченность воздействия протеолитических ферментов на зилебесиран, находящийся под защитой липидной мембраны эндосом, а также

возможность его накопления в них. Этот вывод подтверждается недавними сведениями о накоплении и стабильности GalNAc-siRNA в кислых внутриклеточных компартментах, таких как эндосомы печени, которые выступают в качестве резервуара в течение нескольких месяцев после однократной инъекции [9]. Также благодаря возможности комплекса TRPB, Ago2, Dicer связываться с липидными мембранами [10], препарату необязательно покидать эндосомы, чтобы реализовывать свой эффект через его вторую часть.

Вторая и «рабочая» часть препарата – это химически модифицированная двухцепочечная РНК, из которой в клетке образуется малая интерферирующая молекула РНК (миРНК, siRNA). За счет нарезки первичной РНК комплексом TRPB, Ago2, Dicer последующая миРНК локализуется уже в цитоплазме, а не внутри эндосом, что позволяет ей связаться с РНК-индуцируемым комплексом выключения гена (RISC, RNA-induced silencing complex), а точнее, ее антисмысловой цепи, и запустить его работу. Антисмысловая нить миРНК является комплементарной мРНК, кодирующей ангиотензиноген (AGT-мРНК), и необходима для связывания с ней, чтобы каталитическая субъединица Argonaute комплекса RISC, обладающая РНК-азной активностью, могла осуществить ее деградацию. Как итог, обрывается возможность дальнейшей трансляции AGT-мРНК и синтеза самого ангиотензиногена, а значит, снижается последующая его концентрация в крови. Дополнительно такой вариант взаимодействия миРНК препарата и комплекса RISC обуславливает возможность его рециркуляции в активном состоянии и вносит свой вклад в увеличение длительности биохимического эффекта [7, 8].

Подавление выработки ангиотензиногена в печени и минимизация ингибирования сигнальных путей РААС позволяют надеяться на улучшенный профиль безопасности. Другими словами, не будет происходить дополнительного нарушения работы канальцево- клубочковой связи, часть которой реализуется через РААС, а значит, не будет оказываться серьезного влияния на гомеостаз почек, чем минимизируется риск активации механизмов уклонения, направленных на восстановление уровня ангиотензина [3, 8, 11]. Также значительно снижается негативное влияние такого фактора, как приверженность терапии пациента за счет длительности терапевтического эффекта препарата, обусловленной механизмом его действия, что упрощает работу врачей и оказывает минимальное влияние на жизнь пациентов.

Клинические вопросы о целесообразности применения препарата зилебесиран

При введении любого препарата во врачебную практику всегда возникают клинические вопросы о целесообразности его применения. Основными в отношении зилебесирана являются вопросы о его клинической эффективности и возможности быстрого прекращения фармакологического эффекта или же варианты его компенсирования в случае необходимости.

Недавно завершённые исследования фазы I с зилебесираном подтверждают устойчивый долгосрочный эффект, при котором уровень циркулирующего ангиотензиногена снижается более чем на 90 % в течение 6 месяцев после однократного приема (800 мг), при этом пик снижения уровня циркулирующего ангиотензиногена наступает примерно через 3 недели. Также 24-часовое амбулаторное систолическое АД снизилось на > 15 мм рт. ст. через 8 недель после однократного приема зилебесирана (800 мг) [12].

В настоящее время зилебесиран оценивается в исследованиях фазы II у пациентов с артериальной гипертензией легкой и умеренной степени тяжести без применения антигипертензивных препаратов (KARDIA-1: 375 пациентов; двойное слепое плацебо-контролируемое 5-стороннее исследование; зилебесиран в дозах 150, 300 и 600 мг два раза в год и 300 мг ежеквартально) и среди пациентов с неадекватным контролем АД при приеме стандартных препаратов [7, 8].

Элиминация ангиотензиногена вызывает опасения при клиническом применении, поскольку повышение уровня ангиотензина необходимо для поддержания перфузионного давления во время гиповолемии.

Восстановление ангиотензина II во время лечения siRNA кажется ограниченным, поскольку siRNA оставляет мало ангиотензиногена, а остаток истощается из-за ускоренного потребления в результате компенсаторного повышения уровня ренина, которое всегда следует за снижением кровяного давления.

Внутривенное введение ангиотензина II или норадреналина может резко обратить вспять низкое кровяное давление у крыс со спонтанной гипертензией, получающих малую интерферирующую РНК (siRNA), нацеленную на ангиотензиноген печени, тогда как лечение флудрокортизоном или высокое потребление соли постепенно повышало кровяное давление [13].

Флудрокортизон частично восстанавливал подавленные концентрации ангиотензиногена у крыс, получавших siRNA. Чтобы исследовать, по какой причине это происходит, флудро-

кортизон вводили взрослым самцам крыс, у которых отсутствовал печеночный ангиотензиноген за счет действия siRNA. Флудрокортизон не повышал уровень ангиотензиногена у этих крыс, что наводит на мысль о другой причине повышения его концентрации в крови, а именно снижение расщепления ренином. Иначе говоря, это действие флудрокортизона не связано со снижением эффективности siRNA или высвобождением ангиотензиногена из внепеченочных участков [8].

Остается перспективным, но еще не столь изученным, вариант связывания siRNA с комплементарным олигонуклеотидом, который отключает ее из работы в комплексе RISC, приводя к деактивации последнего [7, 8].

Зилебесиран и тонламарсен – два подхода к достижению одной цели

Помимо зилебесирана, использующего малые интерферирующие РНК для их связывания с комплексом RISC, имеется другой подход к их применению, отраженный в механизме действия препарата тонламарсен, который выступает в качестве альтернативы первому.

Тонламарсен представляет собой улучшенную версию препарата эвазарсен, реализуя свой эффект через те же механизмы, что и он [7].

Таргетность доставки к гепатоцитам что зилебесирана, что тонламарсена реализована через GalNac. Различия начинаются на этапе расщепления связанной с ним химически модифицированной двухцепочечной РНК. В случае зилебесирана происходит образование малой интерферирующей РНК, которая в дальнейшем обеспечивает деградацию мРНК-AGT через комплекс RISC. Тонламарсен же использует методику антисмысловых олигонуклеотидов (ACO, ASO). Это означает, что образуется короткая цепь РНК, которая самостоятельно связывается с комплементарной РНК, в нашем случае с мРНК-AGT, без участия каких-либо посредников [14].

Дальнейшая реализация эффекта препарата происходит за счет активации рибонуклеазы H1 (RNase H1) и последующего расщепления

ею мРНК-AGT и нарушения процесса трансляции ангиотензиногена [14, 15].

Механизм действия тонламарсена обуславливает как определенные преимущества, так и недостатки в сравнении с зилебесираном. Связанные с комплементарной РНК антисмысловые цепи также подвергаются деградации под действием RNase H1, что обуславливает несколько меньшую длительность клинического эффекта тонламарсена (2–3 месяца). В то же время такой упрощенный механизм воздействия на процессы синтеза ангиотензиногена позволяет лучше контролировать его биохимическое влияние (одна образовавшаяся ASO на одну мРНК), а также предоставляет более широкий спектр воздействия на них [7, 14].

Какой из подходов будет лучше в отношении снижения синтеза ангиотензиногена и в конечном итоге в терапии артериальной гипертензии на практике, только предстоит изучить в ходе крупных и тщательных исследований, которые уже проводятся и помогут сделать окончательный вывод.

Заключение

Подводя итог, можно сказать, что интактная прессорная чувствительность к обычным вазопрессорам может поддерживать терапевтическое применение миРНК, предоставляя фармакологические средства для регулирования гипотензивного эффекта, обеспечиваемого применением препаратов таргетного воздействия на ангиотензиноген.

Зилебесиран решает многие ключевые фармакокинетические и фармакодинамические проблемы, связанные с использованием siRNA-терапии, такие как плохое проникновение в ткани, инактивация нуклеазами, быстрое выведение почками, активация иммунитета и побочные эффекты. Но более масштабные популяционные исследования позволят должным образом установить безопасность, особенно в субпопуляциях высокого риска с гипертензией, таких как пациенты с сердечной недостаточностью, диабетом и хроническим заболеванием почек [7].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants / B. Zhou, R. M. Carrillo-Larco, G. Danaei et al. DOI 10.1016/S0140-6736(21)01330-1 // *The lancet*. 2021. Vol. 398, № 10304. С. 957–980.

2. Антигипертензивная терапия: возможность управления процессами репликативного клеточного старения / Е. Н. Дудинская, Л. В. Мачехина, К. А. Ерусланова

[и др.] DOI 10.15829/1560-4071-2020-3974 // *Рос. кардиол. журн.* 2020. Т. 25, № S3. С. 7–15.

Antihypertensive therapy: the possibility of managing the processes of replicative cellular aging / E. N. Dudinskaya, L. V. Machekhina, K. A. Eruslanova [et al.] DOI 10.15829/1560-4071-2020-3974 // *Rus. cardiological journal*. 2020. Vol. 25, No. S3. P. 7–15.

3. Влияние побочных эффектов ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на тактику лечения

сердечно-сосудистых заболеваний / В. А. Орлов, С. Р. Гиларевский, Д. М. Урусбиева и др. // Рос. кардиол. журн. 2005. Т. 10, № 3. С. 79–90.

The influence of side effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the tactics of treatment of cardiovascular diseases / V. A. Orlov, S. R. Gilyarevsky, D. M. Urusbieva et al. // Rus. cardiological journal. 2005. Vol. 10, No. 3. P. 79–90.

4. Бова А. А. Блокаторы рецепторов ангиотензина II: поиски новых возможностей в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / А. А. Бова // Воен. медицина. 2008. № 4 (9). С. 68–73.

Bova A. A. Angiotensin II receptor blockers: the search for new possibilities in the treatment of cardiovascular diseases / A. A. Bova // Military medicine. 2008. No. 4 (9). P. 68–73.

5. Structure and functions of angiotensinogen / H. Lu, L. A. Cassis, C. W. V. Kooi DOI 10.1038/hr.2016.17 // Hypertension Research. 2016. Vol. 39, № 7. P. 492–500.

6. Синтез ангиотензиногена в тканях печени при длительном течении артериальной гипертензии / О. Е. Железнякова, Е. В. Слесарева, Т. И. Кузнецова и др. DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-110-120 // Ульян. медико-биол. журн. 2025. № 2. С. 110–120.

Synthesis of angiotensinogen in liver tissues during long-term arterial hypertension / O. E. Zheleznyakova, E. V. Slesareva, T. I. Kuznetsova et al. DOI 10.34014/2227-1848-2025-2-110-120 // Ulyanovsk medico-biological journal. 2025. No. 2. P. 110–120.

7. Лечение гипертензии одной инъекцией в полгода. URL: <https://mosmedpreparaty.ru/articles/21787> (дата обращения: 12.10.2025).

Treatment of hypertension with one injection every six months. URL: <https://mosmedpreparaty.ru/articles/21787> (accessed: 12.10.2025).

8. Addison M. L., Ranasinghe P., Webb D. J. Small interfering RNA therapeutics in hypertension: A viewpoint on vasopressor and vasopressor-sparing strategies for counteracting blood pressure lowering by angiotensinogen-targeting small interfering RNA // J. of the Amer. Heart

Association. 2022. Vol. 20, № 11. Art. e027694. DOI 10.1161/JAHA.122.027694

9. Investigating the pharmacodynamic durability of GalNAc-siRNA / C. R. Brown, S. Gupta, S. Lentini et al. DOI 10.1093/nar/gkaa670 // Nucleic Acids Research. 2020. Vol. 48, № 21. Art. 11827–11844. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7708070/> (accessed: 12.10.2025).

10. The dynamic recruitment of TRBP to neuronal membranes mediates dendritogenesis during development / A. Antoniou, S. Khudayberdiev, A. Idziak et al. DOI 10.15252/embr.201744853 // EMBO rep. 2018. Vol. 19, № 3. Art. e44853.

11. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure / M. Heras, W. Jiménez, M. Morales et al. DOI 10.1053/euhj.1999.1740 // Europ. Heart J. 2000. Vol. 21, № 1. P. 53–57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10610744/> (accessed: 12.10.2025).

12. Alynlam initiates KARDIA-2 Phase 2 study of investigational «zilebesiran» (ALN-AGT) in patients with inadequately controlled hypertension. URL: <https://www.businesswire.com/news/home/20211108005384/en/> (accessed: 12.10.2025).

13. Conventional vasopressor and vasopressor-sparing strategies to counteract the blood pressure-lowering effect of small interfering RNA targeting angiotensinogen / L. Ren, E. Uijl, D. Ye et al. DOI 10.1161/JAHA.122.026426 // J. of the Amer. Heart Assoc. 2022. Vol. 15, № 11. Art. e026426. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9375483/> (accessed: 12.10.2025).

14. Antisense oligonucleotides and their applications in rare neurological diseases / S. McDowall, M. Aung-Htut, S. Wilton et al. DOI 10.3389/fnins.2024.1414658 // Frontiers in neuroscience. 2024. Vol. 18. Art. 1414658.

15. Targeted delivery of antisense oligonucleotides to hepatocytes using triantennary N-acetyl galactosamine improves potency 10-fold in mice / T. P. Prakash, M. J. Graham, J. Yu et al. DOI 10.1093/nar/gku531 // Nucleic acids research. 2014. Vol. 42, № 13. P. 8796–8807.