

УДК 616-036.12

<https://doi.org/10.52420/umj.23.6.132>

<https://elibrary.ru/XDBAHW>



Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей. Современный взгляд на проблему

Ирина Вениаминовна Вахлова, Галина Викторовна Федотова,
Мария Сергеевна Тимофеева✉, Евгений Сергеевич Тимофеев

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

✉ maria_tih13.02@icloud.com

Аннотация

Введение. Дефицит альфа-1-антитрипсина (ААТ) — недостаток ингибитора протеаз, приводящий к деструкции легких и повреждению печени. Клинические проявления ААТ сильно варьируются, зависят от фенотипа и факторов окружающей среды. Единственным доступным методом лечения дефицита ААТ является заместительная терапия.

Цель работы — систематизировать текущие данные о патогенезе, клинических проявлениях и современных методах лечения дефицита ААТ для повышения осведомленности педиатров об этой патологии.

Материалы и методы. Поиск литературы проводился в базах данных eLibrary.ru, PubMed, российских и зарубежных профильных медицинских журналах.

Результаты и обсуждение. Дефицит ААТ вызывается мутациями в гене *SERPINA1*. В Европе распространенность дефицита ААТ варьируется в пределах от 1 : 1 800 до 1 : 2 500 новорожденных. Мутации в гене приводят к неправильной сборке молекулы ААТ (Z-белка) с последующим накоплением этих молекул и аномальной полимеризацией в гепатоцитах, что приводит к гепатиту. В результате недостаточной секреции в системный кровоток ААТ ослабляется антипротеазная защита и усиливаются воспалительные процессы в легких. В настоящее время терапия, повышающая уровень сывороточного ААТ, в которой используется белок, очищенный из плазмы здорового человека, остается единственным специфическим фармакологическим вмешательством, доступным для лечения дефицита ААТ.

Заключение. Дефицит ААТ — аутосомно-рецессивное заболевание, требующее знаний особенностей клинических проявлений, начиная с детского возраста. Существует большой потенциал в использовании генной терапии для лечения заболеваний, связанных с дефицитом ААТ.

Ключевые слова: альфа-1-антитрипсин, дети, *SERPINA1*, гепатит, эмфизема, протеазы, генная терапия

Конфликт интересов. И. В. Вахлова — заместитель главного редактора «Уральского медицинского журнала»; не принимала участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. Остальные авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Для цитирования: Дефицит альфа-1-антитрипсина у детей. Современный взгляд на проблему / И. В. Вахлова, Г. В. Федотова, М. С. Тимофеева, Е. С. Тимофеев // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 6. С. 132–150. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.132>. EDN: <https://elibrary.ru/XDBAHW>.

Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in Children. A Modern View of the Problem

Irina V. Vakhlova, Galina V. Fedotova, Maria S. Timofeeva✉, Evgeniy S. Timofeev

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

✉ maria_tih13.02@icloud.com

Abstract

Introduction. Alpha-1 antitrypsin (AAT) deficiency is a deficiency of a protease inhibitor that leads to lung destruction and liver damage. The clinical manifestations of AAT are highly variable and depend on phenotype and environmental factors. The only available treatment for AAT is replacement therapy.

The aim of the study is to systematize current data on the pathogenesis, clinical manifestations and modern methods of treatment of AAT to determine the selectivity of pediatricians according to these manifestations.

Materials and methods. The literature search was carried out in the eLibrary.ru database, PubMed, Russian and foreign specialized medical journals.

Results and discussion. AAT deficiency is caused by mutations in the *SERPINA1* gene. In Europe, the prevalence of AAT deficiency varies from 1: 1 800 to 1: 2 500 newborns. Mutations in the gene lead to incorrect assembly of the AAT molecule (Z-protein), with their subsequent accumulation and abnormal polymerization in hepatocytes, which leads to hepatitis. As a result of insufficient secretion of AAT into the systemic circulation, antiprotease protection is weakened and inflammatory processes in the lungs intensify. Currently, serum AAT-increasing therapy, which uses protein purified from healthy human plasma, remains the only specific pharmacological intervention available for the treatment of AAT.

Conclusion. AAT deficiency is an autosomal recessive disease that requires knowledge of the characteristics of clinical manifestations. There is great potential in using gene therapy to treat AAT-related diseases.

Keywords: alpha-1 antitrypsin, children, *SERPINA1*, hepatitis, emphysema, proteases, gene therapy

Conflict of interest. Irina V. Vakhlova is the Deputy Editor-in-Chief of *Ural Medical Journal*, and she did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. The other authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

For citation: Vakhlova IV, Fedotova GV, Timofeeva MS, Timofeev ES. Alpha-1 antitrypsin Deficiency in Children. Modern view of the problem. *Ural Medical Journal*. 2024;23(6):132–150. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.6.132>. EDN: <https://elibrary.ru/XDBAHW>.

© Вахлова И. В., Федотова Г. В., Тимофеева М. С., Тимофеев Е. С., 2024

© Vakhlova I. V., Fedotova G. V., Timofeeva M. S., Timofeev E. S., 2024

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаратаминотрансфераза

ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза

микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты

мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота

ААТ — альфа-1-антитрипсин (*англ.* Alpha-1 Antitrypsin)

AATD — дефицит альфа-1-антитрипсина (*англ.* Alpha-1 Antitrypsin Deficiency)

AAV — аденоассоциированный вирус (*англ.* Adeno-Associated Viruse)

Cas9 — CRISPR-ассоциированный белок 9 (*англ.* CRISPR Associated Protein 9)

CRISPR — кластеризованные регулярно чередующиеся короткие палиндромные повторы (*англ.* Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)

ER — эндоплазматический ретикулум (*англ.* Endoplasmic Reticulum)

hAAT — альфа-1-антитрипсин человека (*англ.* Human Alpha-1 Antitrypsin)

ILI — изолированная инфузия в конечности (*англ.* Isolated Limb Infusion)

IM — внутримышечное введение (*англ.* Intramuscular Injection)

METAVIR — метаанализ гистологических данных при вирусном гепатите (*англ.* Meta-Analysis of Histological Data in Viral Hepatitis)

PI (PI*ZZ, PI*MM) — ингибитор протеазы (*англ.* Protease Inhibitor) (гомозигот по аллелям Z, M)

rAAT — рекомбинантный альфа-1-антитрипсин (*англ.* Recombinant Alpha-1 Antitrypsin)

rAAV — рекомбинантный аденоассоциированный вирус (*англ.* Recombinant Adeno-Associated Virus)

SERPINA1 — ингибитор сериновых протеаз A1 (*англ.* Serine Protease Inhibitor A1)

Treg — регуляторные Т-клетки (*англ.* Regulatory T Cells)

α 1-PI — ингибитор α 1-протеиназы (*англ.* α 1-Proteinase Inhibitor)

Введение

Одним из актуальных вопросов медицины является своевременная диагностика и лечение пациентов с редкими заболеваниями. Для повышения осведомленности врачей разных специальностей в современных литературных источниках регулярно появляются данные о редких клинических случаях в педиатрической практике [1, 2]. Одним из редких генетически обусловленных заболеваний является дефицит альфа-1-антитрипсина (*англ.* Alpha-1 Antitrypsin, AAT).

Дефицит ААТ (*англ.* Alpha-1 Antitrypsin Deficiency, AATD) — это врожденная нехватка ингибитора легочных протеаз ААТ, которая приводит к усиленной, обусловленной протеазами, деструкции тканей легких и развитию эмфиземы. Накопление в печени патологического ААТ может привести к развитию болезни печени как у детей, так и взрослых [3]. В основном ААТД проявляется в виде хронической обструктивной болезни легких, эмфиземы, а также поражения печени и сосудов¹.

Истинная распространенность ААТД в большинстве популяций неизвестна, т. к. у многих лиц эта патология остается недиагностированной. По данным Европейского легочного фонда (*англ.* European Lung Foundation), в странах Европы распространенность ААТД варьируется в пределах от 1 : 1 800 до 1 : 2 500 новорожденных, что составляет приблизительно 125 тыс. человек [3].

Клинические проявления ААТД сильно изменяются и зависят не только от фенотипа, но и факторов окружающей среды. Для лиц с фенотипом PI*ZZ (ингибитор протеазы (*англ.* Protease Inhibitor) гомозигот по аллели Z) наиболее характерным является поражение печени. Дебют заболевания часто происходит в детском возрасте и может представлять собой субклинические формы, а также протекать в виде тяжелого заболевания с развитием цирроза. Одной из клинических форм ААТД является поражение бронхолегочной системы. Легочные формы преобладают у взрослых пациентов, однако, по литературным данным, дебют ААТД с поражением дыхательной системы встречается и в педиатрической практике [4].

В настоящее время единственным специфическим фармакологическим вмешательством, доступным для лечения ААТД, является заместительная терапия, повышающая уровень сывороточного ААТ [4]. Современным подходом в лечении этой патологии является генная терапия, направленная на коррекцию генетической основы ААТД, а не предотвращения прогрессирования заболевания [4].

Цель работы — систематизировать текущие данные о патогенезе, клинических проявлениях в детской популяции и современных методах лечения ААТД для повышения осведомленности педиатров об этой патологии.

¹ Дефицит альфа-1-антитрипсина у взрослых : клинические рекомендации М-ва здравоохранения РФ / Рос. респиратор. о-во. 2020. URL: <https://clck.ru/3Eor7e> (дата обращения: 20.08.2024).

Материалы и методы

При подготовке материала для обзора использованы публикации, находившиеся в свободном доступе в базах данных eLibrary.ru, PubMed, российских и зарубежных профильных медицинских журналах по гепатологии, генетике, биологической терапии.

Поисковые слова: «дефицит альфа-1-антитрипсина, мутации в генах при дефиците альфа-1-антитрипсина, Z-белок при дефиците альфа-1-антитрипсина, протеазно-антипротеазный баланс, влияние дефицита альфа-1-антитрипсина на легкие и печень, заместительная терапия дефицита альфа-1-антитрипсина, генная терапия дефицита альфа-1-антитрипсина, последствия дефицита альфа-1-антитрипсина»; “alpha-1-antitrypsin deficiency, mutations in genes in alpha-1-antitrypsin deficiency, Z-protein in alpha-1-antitrypsin deficiency, protease-antiprotease balance, effect of alpha-1-antitrypsin deficiency on the lungs and liver, replacement therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency, gene therapy for alpha-1-antitrypsin deficiency, consequences of alpha-1-antitrypsin deficiency”.

После проведения анализа все литературные данные распределены по темам, а также систематизированы источники, которые наиболее полно отвечают цели обзора и содержат современные данные о рассматриваемой патологии.

Результаты и обсуждение

Этиология AATD

AATD — аутосомно-рецессивное заболевание, связанное со снижением ААТ в сыворотке крови [5]. ААТ, или ингибитор $\alpha 1$ -протеиназы (англ. $\alpha 1$ -Proteinase Inhibitor, $\alpha 1$ -PI), является белком острой фазы, следовательно, его уровень в сыворотке может варьироваться в зависимости от состояния здоровья человека. Этот белок является ингибитором эластазы нейтрофилов (антипротеазой), основной функцией которого является защита легких от разрушения тканей, опосредуемого протеазой [5]. Большая часть ААТ синтезируется гепатоцитами и моноцитами и пассивно диффундирует через кровоток в легкие; некоторое количество вторично вырабатывается альвеолярными макрофагами и эпителиальными клетками [5]. Конформация белка (следовательно, и его функциональность) и количество циркулирующего ААТ определяются кодоминантной экспрессией родительских аллелей; более 90 различных аллелей идентифицированы и описаны по фенотипу PI* [5].

AATD вызывается мутациями в гене *SERPINA1*¹, расположенном в регионе 14q32.13 [5]. Ген *SERPINA1* кодирует ААТ [5]. $\alpha 1$ -PI представляет собой белок с массой 52 кДа, выполняющий защитную роль в легких путем ингибирования протеолитических ферментов, особенно эластазы нейтрофильных клеток, которая высвобождается в ответ на воспаление [5–7]. При отсутствии достаточных уровней $\alpha 1$ -PI нарушается протеазно-антипротеазный баланс [6, 7].

Ген *SERPINA1* очень чувствителен к мутациям; лица, у которых имеется нормальный уровень $\alpha 1$ -PI, гомозиготны по (нормальной) аллели M (PI*MM) [7]. Большинство пациентов с тяжелым AATD гомозиготны по аллели Z (PI*ZZ — единственная аминокислотная замена (превращение глутаминовой кислоты в лизин в положении 342)) и имеют недостаточный уровень $\alpha 1$ -PI, в то время как мутация, приводящая к аллели S, также распространена и приводит к снижению уровня $\alpha 1$ -PI [7, 8]. Индивидуумы могут быть гетерозиготными и нести генотипы S, Z или MZ со сниженными уровнями $\alpha 1$ -PI, что обуславливает более низкий, но повышенный риск развития заболевания, чем у гомозигот [9]. У лиц с PI*ZZ об-

¹ *SERPINA1* — ингибитор сериновых протеаз A1 (англ. Serine Protease Inhibitor A1).

разующийся аномальный белок $\alpha 1$ -PI накапливается в гепатоцитах и сохраняется в печени, а не секретируется в кровоток; это может вызвать повреждение печени, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному, которые связаны с AATD [7, 10–12]. Спектр фенотипа заболевания печени варьируется. Могут быть проявления как затяжной желтухи и повышения уровня печеночных ферментов, так и более серьезных последствий вплоть до цирроза и хронических заболеваний печени [13]. Другие внепеченочные проявления AATD включают в себя кожные заболевания, некротизирующий панникулит, васкулит (гранулематоз Вегенера) и ревматоидный артрит [2, 7].

Распространенность AATD

Истинная распространенность AATD в настоящее время остается неизученной. Сложности постановки диагноза заключаются в недооценке распространенности этой патологии, различной вариабельности клиники и постановке ошибочных диагнозов, низкой осведомленности врачей [14].

Масштабных эпидемиологических исследований по распространенности AATD в России не проводилось [15]. В европейской части страны зарегистрировано около 17,7 тыс. гомозиготных или компаунд-гетерозиготных лиц по S- или Z-аллели, а также 2,6 млн носителей; азиатской — 1,2 тыс. и 500 тыс. соответственно [2;16]. Однако по этим данным судить о частоте AATD в России не представляется возможным.

Историческая справка

В 1963 г. К.-Б. Лоурелл и С. Эрикссон (*англ.* C.-B. Laurell and S. Eriksson) впервые обнаружили AATD у 5 взрослых пациентов при проведении электрофореза белков в 1500 образцах [12]. В 1969 г. Х. Л. Шарп и др. (*англ.* H. L. Sharp et al.) обнаружили поражение печени при AATD [8]. Заслуживает внимания тот факт, что в 1969 г. впервые описано развитие цирроза печени у 6 из 10 детей с AATD [14].

В 1982 г. выдвинута гипотеза и впоследствии доказано, что одним из факторов, способствующим развитию цирроза печени в детском возрасте, является недостаток ААТ, важного ингибитора протеаз желчи (ферментов, разрушающих белки) [17]. Во второй половине 1980-х гг. определена последовательность мутации гена *SERPINA1*, вызывающая AATD [18]. В начале 2000-х гг. апробирована и внедрена заместительная терапия ААТ, которая помогла спасти жизни многим пациентам с этим заболеванием [19].

Патогенез AATD

В основе патогенеза AATD лежит мутация в гене *PI* с заменой нормального генотипа MM на мутантные генотипы S, Z или MZ [16]. В связи с этим представленные мутации приводят к неправильной сборке молекулы ААТ (Z-белка) с последующим накоплением молекул ААТ в эндоплазматическом ретикулуме (*англ.* Endoplasmic Reticulum, ER) и аномальной полимеризацией в гепатоцитах, что приводит к гепатиту [16]. В результате недостаточной секреции в системный кровоток ААТ ослабляется антипротеазная защита и усиливаются воспалительные процессы в легких [16].

При накоплении аномального Z-белка в печени включается ряд механизмов для предотвращения ее повреждения и выведения протеина из гепатоцитов [16, 20]:

- 1) связывание неполимеризованного Z-белка с кальнексином и убиквитином в ER для образования комплекса, который в последующем подвергается деградации и выведению из клетки;
- 2) в это же время для поддержания своей функции клетка начинает пролиферировать, но со временем хронический процесс ее повреждает, и, когда уже клетка не в состо-

янии выполнять свою функцию, возникает аутофагическая деградация с апоптозом, что приводит к замещению погибшей клетки соединительной тканью.

Основным местом синтеза ААТ является печень — там образуется неактивный его предшественник [19]. После отщепления N-концевых пептидов образуется его активная форма, которая поступает в кровоток [19]. Протеолизу подвергаются отдельные мономерные му-тантные Z-молекулы ААТ, содержащиеся в ER гепатоцитов, но со временем аномальный Z-белок пролиферирует и образует большие включения или глобулы в гепатоците, которые могут проявляться при световой микроскопии [16]. Этот каскад патологических процессов приводит к хроническому повреждению печени, образованию фиброза и — в итоговом варианте — цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [16, 20].

Также помимо накопления Z-белка, возможно, играют роль в развитии заболевания вариативные мутации аллелей в самом гене *PI*, который может влиять на восприимчивость к заболеваниям печени [16, 20].

Еще один механизм хронического повреждения печени связан со сниженной активностью деградации комплекса, состоящего из Z-белка, кальнексина и убиквитина [16, 20].

В патогенезе легких основную роль играет зависимость количества образования протеаз и антипротеазной системы (ААТ) [14]. В связи со снижением образования активной ААТ снижается антипротеазная активность, в свою очередь, увеличивается количество эластазы нейтрофильных клеток, повышается выработка муцина и усиливается экспрессия протеаз и провоспалительных цитокинов [15]. Это приводит к потере эластичности легочной ткани, из-за чего дыхательные пути подвергаются медленной деструкции [15].

Повышение секреции слизи и повреждение нейтрофильными эластазами реснитчатого эпителия приводит к снижению мукоцилиарного клиренса [15]. ААТ обладает иммуномодулирующей активностью — влияет на цитокиновый профиль; миграция лейкоцитов в очаг воспаления способствует активации и пролиферации Т-лимфоцитов [15].

Непосредственно в легких ААТ может захватываться и подвергаться полимеризации¹. Полимеры обладают провоспалительными свойствами: оказывают хемотоксическое действие на нейтрофилы и стимулируют их адгезию и выход из клетки миелопероксидазы [14].

Доказан факт влияния на ткань легких факторов окружающей среды: табачного дыма, химических веществ, пыли, инфекций. Так, первый может нарушать синтез эластина в легких, усиливать полимеризацию ААТ, а также поддерживать нейтрофильное воспаление в представленных легких [15, 21].

Клинические проявления ААТД

Клинические проявления ААТД имеют свои возрастные особенности [16]. У детей с фенотипом PI^*ZZ проявления заболеваний печени могут сильно варьироваться [16], например, в период новорожденности подобные патологии обычно носят холестатический характер и включают в себя симптомы длительной холестатической желтухи, кожный зуд, увеличение массы тела, гепатомегалию и спленомегалию [16]. Доказано, что определенные факторы указывают на потенциально более тяжелый прогноз при заболевании печени PI^*ZZ у детей [13, 16]: родственник PI^*ZZ с заболеванием печени; неонатальный холестаз; мужской пол; стойкая гипербилирубинемия; тяжелая гепатомегалия; ранняя спленомегалия; увеличенное протромбиновое время; постоянно повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП).

В литературных источниках [16, 19] выделены клинические особенности, свидетельствующие о дефиците PI^*ZZ ААТ в детском возрасте, к ним относятся [16]:

¹ Дефицит альфа-1-антитрипсина у взрослых. URL: <https://clck.ru/3Eor7e> (дата обращения: 20.08.2024).

- 1) младенец с повышенным уровнем трансаминаз и (или) билирубина;
- 2) младенец с синдромом неонатального гепатита;
- 3) ребенок или подросток с гепатомегалией и (или) гепатоспленомегалией;
- 4) младенец с нарушением роста;
- 5) младенец с коагулопатией, дефицитом витамина К;
- 6) ребенок или подросток с симптомами хронического заболевания печени.
- 7) родственник человека первой степени PI*ZZ.

У детей старшего возраста AATD может проявляться в виде бессимптомного хронического гепатита [11]. У большинства пациентов подросткового возраста с AATD нет признаков активного поражения печени, такие больные не имеют клинических проявлений [11]. Прогрессирующее заболевание печени у детей встречается нечасто, но доказано, что риск прогрессирования увеличивается с возрастом [11].

В работе А. Д. Гусейновой [22] продемонстрирован клинический случай AATD, протекающего «под маской» хронического гепатита. Девочка 1 г. 3 мес. госпитализирована в стационар с обширными термическими ожогами [22]. При обследовании выявлен синдром цитолиза: аланинаминотрансфераза (АЛТ) до 108 ЕД/л (норма <35 ЕД/л); аспаратаминотрансфераза (АСТ) до 101 ЕД/л (норма <42 ЕД/л) [22]. Такой цитолиз расценен как нарушение функции печени на фоне обширных ожогов. В 2 г. 6 мес. пациентка госпитализирована в стационар по поводу острой респираторной инфекции, где при взятии биохимического анализа крови вновь сохранялся синдром цитолиза: показатель АЛТ 117 ЕД/л; АСТ 120 ЕД/л [22]. Исключены вирусные гепатиты В и С, в терапии назначен гепатопротектор — урсодезоксихолевая кислота. В 2 г. 10 мес. девочка перенесла инфекционный мононуклеоз, цитолиз расценен как проявление реактивного гепатита в рамках этого заболевания. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлены гепатоспленомегалия и диффузные изменения паренхимы печени [22]. При эластометрии печени фиброз отсутствовал. Продолженная терапия урсодезоксихолевой кислотой — без положительной динамики, синдром цитолиза и эхографические признаки гепатоспленомегалии сохранялись. В возрасте 4 г. 3 мес. девочка обследована в отделении гастроэнтерологии для детей Научно-клинического центра № 2 Российского научного центра хирургии имени академика Б. В. Петровского: АЛТ 103,5 ЕД/л; АСТ 100,7 ЕД/л; билирубиновый, липидный и углеводный обмены не нарушены; холестаза, коагулопатии нет [22]. Исключены аутоиммунные поражения печени и болезни накопления [22]. В сыворотке крови снижена концентрация ААТ до 0,4 г/л (норма 0,9–2,0 г/л) [22]. Ключевым в постановке окончательного диагноза послужило проведение методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру анализа гена *SERPINA1* — выявлен вариант нуклеотидной последовательности с.1096G>A (p.Glu366Lys) в гомозиготном состоянии, описанный в Базе данных мутаций генов человека (англ. Human Gene Mutation Database) (CM830003) как патогенный [22]. Этот клинический случай демонстрирует необходимость как можно более ранней дифференциальной диагностики для выявления AATD у детей с необъяснимым синдромом цитолиза.

В работе Д. В. Парахиной и др. [23] описан клинический случай AATD с исходом в цирроз печени у ребенка раннего возраста. Девочка 1 г. 8 мес. госпитализирована в отделение гастроэнтерологии с жалобами на увеличение печени и селезенки с рождения [23]. С 4 мес. в биохимическом анализе крови отмечены синдромы цитолиза и холестаза, эпизоды анемии, тромбоцитопении [23]. На момент госпитализации при осмотре обращали на себя внимание пальмарная эритема; печень + 1 см, край плотный, селезенка + 2 см [23]. В био-

химическом анализе крови: АЛТ 170 ЕД/л; ГГТП 491 ЕД/л; щелочная фосфатаза 840 ЕД/л; гипербилирубинемия за счет прямой фракции [23]. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости — гепатоспленомегалия, цирротические изменения паренхимы печени, перипортальная реакция в печени, портальная гипертензия. При фиброэластометрии выявлена степень F4 по шкале METAVIR¹ [23]. В связи с диагностированным циррозом печени проведена эзофагогастродуоденоскопия — варикозного расширения вен не обнаружено. Исключены вирусный и аутоиммунный генезы заболевания, наследственные болезни накопления, определен низкий уровень ААТ — 48 мг/дл (норма 90–200 мг/дл) [23]. При молекулярно-генетическом обследовании в гене *SERPINA1* выявлен нуклеотидный вариант *c.1096G>A* в гомозиготном состоянии, приводящий к аминокислотному варианту *p.E366K* [23]. Таким образом, подтвержден ААТД. В связи с возможным поражением легких выполнена компьютерная томография органов грудной клетки — патологии не выявлено [23]. Ребенку рекомендована плановая трансплантация печени и обследование потенциального донора [23]. Таким образом, поздняя диагностика ААТД утяжеляет течение заболевания и повышает риск развития цирроза печени.

В работе М.В. Ханды описан клинический случай течения ААТД легочной формы с ошибочно диагностированной бронхиальной астмой [24]. Обращает на себя внимание то, что в возрасте 11 суток ребенок перенес врожденную пневмонию, ателектаз верхней доли правого легкого, что уже могло свидетельствовать о дебюте поражения бронхолегочной системы [24]. В 6 лет девочке выставлен диагноз — бронхиальная астма с тяжелым течением и отсутствием эффекта от проводимой терапии [24]. В 9 лет пациентка впервые была в пульмонологическом отделении Национального центра медицины (Якутск), где диагностировано снижение уровня ААТ до 47,7 мг/дл (норма 89–205 мг/дл) [24]. На компьютерной томографии органов грудной клетки — хронический диффузный бронхит, хронический ателектаз средней доли правого легкого [24]. При спирографии жизненная емкость легких в пределах нормы, бронходилатационный тест с сальбутамолом отрицательный [24]. При плетизмографии выявлены увеличение бронхиального сопротивления резкой степени, увеличение общего объема легкого значительной степени, общая емкость легких в пределах нормы с сохранением жизненной емкости легких [24].

Выставлен заключительный диагноз — хронический деформирующий бронхит; хронический ателектаз S4 справа; бронхообструктивный синдром; ААТД; дыхательная недостаточность I степени; хронический верхнечелюстной гнойный синусит, обострение; кондуктивная тугоухость I степени справа [24].

Доказанность поражения легких у детей при ААТД не вызывает сомнения [25]. В публикации С.И. Мельник и др. продемонстрировано, что поражения легочной ткани у пациентов с ААТД дебютировали в 2 года с признаками рецидивирующей бронхиальной обструкции и в 7 лет в виде эмфиземы легких [25].

Таким образом, ААТД является одним из серьезных орфанных заболеваний, приводящим к ранней инвалидизации больного и требующим осведомленности врачей разных специальностей для своевременной диагностики и лечения [25].

Обзор литературы, посвященный описанию клинических случаев ААТД, продемонстрировал возможность дебюта этого заболевания в детском возрасте не только с поражения печени, но и заинтересованности бронхолегочной системы, что является более характерным для взрослой популяции.

¹ METAVIR — метаанализ гистологических данных при вирусном гепатите (англ. Meta-Analysis of Histological Data in Viral Hepatitis).

Лечение ААТД

Ведение пациентов с ААТД предполагает мультидисциплинарный подход с обязательным участием педиатров и врачей других специальностей (гастроэнтерологов, пульмонологов, генетиков, диетологов), имеющих опыт в лечении этого заболевания [26].

Безусловно, важным звеном терапии является немедикаментозная коррекция. Обязательными являются сбалансированное питание, отказ от вредных привычек, своевременная вакцинация, профилактика респираторных заболеваний, формирование здорового образа жизни, но решающую роль в эффективности терапии определяет заместительная терапия.

В настоящее время терапия, повышающая уровень сывороточного ААТ, в которой используется белок, очищенный из плазмы здорового человека, по-прежнему остается единственным специфическим фармакологическим вмешательством, доступным для лечения ААТ [26]. Однако эта форма лечения только уменьшает тяжесть симптомов и является дорогостоящей, ограниченной в поставках, переменной по чистоте и активности, а также может быть бременем для пациентов из-за необходимости пожизненного еженедельного внутривенного введения для поддержания терапевтических концентраций [27]. Более того, эта терапия направлена только на проявления ААТ в легких и не лечит потенциальное заболевание печени [28].

Для преодоления недостатков, связанных с ААТ, получаемым из плазмы крови человека, исследована возможность получения рекомбинантного альфа-1-атитрипсинового белка ААТ (*англ.* Recombinant Alpha-1 Antitrypsin, rAAT) из альтернативных источников, таких как бактерии, дрожжи, растения, клеточные линии млекопитающих и модели животных [29–34]. Несмотря на успешную экспрессию в этих моделях, производство rAAT не было доведено до стадии одобрения Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (*англ.* U. S. Food and Drug Administration) из-за неправильного гликозилирования, которое влияло на почечный клиренс [3].

Генная терапия стала многообещающим решением для эффективной и устойчивой экспрессии терапевтического ААТ, направленным на коррекцию генетической основы ААТД вместо простого предотвращения прогрессирования заболевания [3]. Лечение ААТД с помощью генной терапии также теоретически может дать преимущество однократного введения дозы, уменьшая нагрузку и стоимость еженедельных внутривенных вливаний ААТ [35].

Генная терапия — это долгосрочная стратегия лечения ААТД-заболевания легких, заключающаяся в экспрессии аллели WT, для стимулирования выработки нормального человеческого гена М-ААТ в клетках, способных секретировать белок в кровь, в конечном итоге увеличивая уровни ААТ в легких и предотвращая протеолитическое разрушение альвеол [36]. Как моногенное заболевание ААТД, по-видимому, является идеальным кандидатом для генной терапии, поскольку коррекции одного гена должно быть достаточно для изменения фенотипа заболевания [35]. Еще одним большим преимуществом является то, что ААТ имеет короткую кодирующую последовательность, позволяющую легко упаковывать его в векторы небольшого размера, такие как аденоассоциированный вирус (*англ.* Adeno-Associated Viruse, AAV) [36].

Кроме того, поскольку ААТ является секретируемым белком и защищает легкие от протеолитического повреждения, разнообразие тканей и типов клеток, которые могут быть нацелены на доставку генов велико [26, 36]. Существует широкий терапевтический диапазон концентраций ААТ в сыворотке крови (от исходных защитных уровней до супрафизиологических уровней), при этом не сообщается о неблагоприятных клинических эффектах

ААТ [26, 37]. В идеале генная терапия ААТД позволила бы обеспечить непрерывную долгосрочную экспрессию гена при его нормальных регуляторных механизмах для лечения всех пострадавших лиц, чтобы предотвратить развитие заболевания, а не замедлить развитие его терминальной патологии. Это также облегчило бы незначительные симптомы ААТД, такие как дерматит и дефекты соединительной ткани [38].

Самое раннее успешное внедрение гена ААТ человека (*англ.* Human Alpha-1 Antitrypsin, hAAT) в клетки осуществлено в 1986 г. с помощью *in vitro* трансдукции линии мышинных фибробластов с использованием рекомбинантного ретровируса, продемонстрировавшей возможность применения генной терапии для лечения ААТД [39, 40]. Впоследствии благодаря другим исследованиям *in vitro* выявлено, что перенос гена hAAT приводит к выработке гликозилированного белка, способного ингибировать эластазу нейтрофилов [41].

В 1991 г. выполнен первый перенос *in vivo* с использованием аденовирусного вектора, несущего ген hAAT, доставленный путем интратрахеального введения в респираторный эпителий крыс. Экспрессия hAAT обнаружена в жидкости, выстилающей эпителий, по крайней мере в течение 1 недели после введения [42].

Последовательные исследования с использованием ретро- и аденовирусов, проведенные на более крупных моделях животных, таких как кролики и собаки, показали временную экспрессию hAAT и побочные эффекты, связанные с лечением, из-за высокой иммуногенности наряду с потенциальным риском инсерционного мутагенеза и дальнейшей цитотоксичности [43–46]. Недостатки этих систем доставки препятствуют их использованию в испытаниях на людях. Для того чтобы преодолеть их, текущие исследования сосредоточены в основном на рекомбинантном AAV (*англ.* Recombinant Adeno-Associated Virus, rAAV) в качестве вектора для доставки генов. Как вектор для генной терапии rAAV обладает преимуществами непатогенности для человека, индуцирует низкую иммуногенность, способен определять делящиеся и неделящиеся клетки, не интегрируется в геном клеток-мишеней и способен вызывать длительную экспрессию трансгена (в неделящихся клетках), что делает этот вирус перспективным кандидатом для безопасной и эффективной генной терапии ААТ [47]. Кроме того, AAV имеет множество вариаций капсидов, влияющих на сродство к внеклеточным рецепторам различных типов клеток и тканей, что позволяет использовать ряд терапевтических мишеней [48, 49]. Имеются опасения, что доставка вирусного вектора в печень может усугубить заболевание органа, которое в настоящее время развивается только у 5–10 % пациентов с ААТД и может быть спровоцировано или ускорено факторами окружающей среды [3, 50].

Первое исследование *in vivo* с использованием доставки гена hAAT, опосредованной rAAV, продемонстрировало, что однократное внутримышечное введение (*англ.* Intramuscular Injection, IM) дозы rAAV2-ААТ мышам приводило к устойчивому терапевтическому уровню ААТ, что является доказательством концепции для испытаний генной терапии IM rAAV2-ААТ на людях [51]. Дальнейшие токсикологические исследования и исследования биораспределения проведены на мышах C57B16 и новозеландских белых кроликах после внутримышечного введения, чтобы установить доказательства возможной передачи ААТ по зародышевой линии и побочных эффектов, возникающих в результате терапии. Эти работы показали, что оба способа введения демонстрируют обнадеживающие профили безопасности и что внутримышечное введение было менее распространенным, чем внутривенное [52].

В 2000 г. в первом клиническом исследовании переноса гена ААТ использовались распыленные катионные липосомы для переноса гена WT в эпителий носа 5 пациентов с ААТД.

В этой работе не удалось достичь терапевтических уровней, но было обнаружено, что выраженные уровни ААТ обладают противовоспалительными свойствами, что подтвердило концепцию генной терапии ААТД [53]. После подтверждения концепции и многообещающих результатов доклинических исследований с гAAV2-ААТ у взрослых с ААТД проведена фаза I исследования вирусного вектора, экспрессирующего ААТ. Несмотря на временный и клинически недостаточный уровень экспрессии ААТ, а также наличие ранее существовавших анти-AAV2 капсидных антител, уровень которых увеличился после введения вектора, использование гAAV2-ААТ оказалось безопасным и о нежелательных явлениях, связанных с вектором, не сообщалось. Это послужило стимулом для дальнейших исследований с использованием различных серотипов и путей введения для более эффективной доставки генов [54, 55].

Исследования с использованием других серотипов идентифицировали AAV1 как лучшую альтернативу для доставки генов в скелетные мышцы, демонстрирующую большую эффективность переноса по сравнению с AAV2 и приводящую к 200-кратному повышению уровня ААТ в сыворотке крови [36]. Успех стратегии IM гAAV1-hAAT на животных моделях побудил к возобновлению попыток повысить уровни экспрессии ААТ в сыворотке крови у людей [55].

М. Л. Брэнтли и др. (англ. M. L. Brantly et al.) продемонстрировали, что после внутримышечной инъекции гAAV 9 пациентам с PI*ZZ наблюдалась высокая и устойчивая дозозависимая экспрессия М-ААТ в сыворотке крови, которая сохранялась на субтерапевтическом уровне в течение 1 года. Также обнаружен положительный ответ Т-клеток на капсидный эпитоп AAV1, но иммунного ответа против трансгена ААТ не наблюдалось [56].

Для того чтобы способствовать большей экспрессии ААТ и достичь терапевтических концентраций ААТ, Т. Р. Флотт и др. (англ. T. R. Flotte et al.) приступили к испытанию фазы II с повышением дозы гAAV1. В этом исследовании вектор гAAV1 был продуцирован хелперной системой вируса простого герпеса 1 для увеличения экспрессии трансгена и показал 10-кратное увеличение уровня ААТ, полученного из вектора (3 % от терапевтической цели), в крови пациентов с ААТД по сравнению с испытанием фазы I, которое продолжалось 90 дней. Однако для достижения терапевтического целевого уровня экспрессии необходимо было выполнить 100 внутримышечных инъекций, чтобы доставить достаточное количество вектора AAV, поскольку его нельзя было дополнительно концентрировать, не вызывая вирусной агрегации и преципитации. Терапия хорошо переносилась, и снова наблюдались иммунные реакции на AAV, но не на трансген ААТ. Эти результаты подтверждают использование переноса гена гAAV1 при ААТД, хотя необходимы альтернативные методы введения для повышения экспрессии трансгена до терапевтических уровней [57].

К. Мюллер и др. (англ. C. Mueller et al.) опубликовали продолжение этого исследования, в котором сообщается о стойкой экспрессии hAAT через 1 год на уровне 2,5–3,8 % от целевого терапевтического уровня после однократного внутримышечного введения [58]. Для понимания долгосрочной экспрессии трансгена наблюдался цитотоксический Т-клеточный ответ, направленный против капсида вектора AAV, и были охарактеризованы воспалительные инфильтраты в введенной мышце. В мышечной ткани идентифицирована популяция капсид-специфичных регуляторных Т-клеток (англ. Regulatory T Cells, Treg) AAV1. Это открытие выдвинуло гипотезу о том, что реакция толерантности, индуцированная Treg, может способствовать устойчивой экспрессии ААТ, несмотря на наличие воспаления тканей и реакции Т-клеток на капсид [59, 60].

В обновленном отчете об этом исследовании К. Мюллер и др. обнаружили устойчивую экспрессию ААТ в течение 5 лет после внутримышечной инъекции, которая сопровождалась стойкой инфильтрацией Treg. Кроме того, в месте введения вектора также наблюдалось наличие истощенного ответа CD8 Т-клеток на капсид AAV1. Эти результаты предполагают, что перенос генов на основе IM AAV может действовать как хроническая вирусная инфекция, модулируя иммунный ответ. В дополнение к результатам иммунной системы также отмечено, что устойчивый низкий уровень экспрессии ААТ (все еще менее 5 % от терапевтической цели) приводил к частичной коррекции дефектов нейтрофилов, связанных с заболеванием. Таким образом, высказано предположение, что дальнейшее повышение дозы rAAV1-ААТ путем внутримышечного введения было бы осуществимым и могло бы привести к стойкому терапевтическому уровню ААТ, что могло бы привести к клинически значимому ингибированию эластазы нейтрофилов, даже при более низких уровнях в сыворотке, чем ранее считалось клинически значимым [61].

Генная терапия, направленная на мышцы, имеет ограничения по концентрации вирусной дозы, которую можно вводить, поэтому потребовались стратегии для другого метода введения. А.М. Грюнтман и др. (*англ.* A.M. Gruntman et al.) использовали метод изолированной инфузии в конечности (*англ.* Isolated Limb Infusion, ILI) для доставки векторов AAV в сосудистую сеть конечностей приматов. Конечность впервые изолирована от системного кровообращения с помощью жгута, что позволяет увеличить общий объем вируса и широко распределить мышцы. Благодаря этому достигнуты устойчивые терапевтические уровни экспрессии ААТ с повышением эффективности экспрессии у животных, получавших ILI, по сравнению с животным, получавшим IM-дозу [52]. Также показано, что метод ILI индуцирует Treg-ответ и приводит к истощению Т-клеток в этой модели приматов, кроме человека [62].

IM-инъекция является распространенным способом введения из-за ее минимально инвазивной доступности и долгоживущей неделяющейся природы миоцитов, способствующей устойчивой экспрессии трансгена [63]. Кроме того, Европейское агентство по лекарственным средствам (*англ.* European Medicines Agency) поддержало IM первого в истории одобренного препарата для генной терапии Glybera, который представляет собой вектор rAAV1. Тем не менее до настоящего времени было доказано, что доставка AAV в мышцы ограничивает возможную дозу и уровень экспрессии, достигнутый при AATD. Потребуется дополнительная работа в будущем, чтобы определить, является ли это жизнеспособным способом получения клинически значимых уровней ААТ в сыворотке крови (и легочной ткани). Одновременно необходимо будет изучить альтернативные пути доставки [63].

Для преодоления легочных барьеров плевральное введение является альтернативой трансдукции в легочную паренхиму, которая достигает системного кровотока и в конечном итоге печени. Это потенциально позволит достичь достаточных пороговых уровней белка ААТ как в сыворотке, так и в жидкости, выстилающей альвеолы. Б. Дэ и др. (*англ.* B. De et al.) сравнили IM и внутрипеченочное введение векторов AAV2 и AAV5, несущих ген hAAT, мышам. При обоих способах введения AAV5 достигал в 10 раз более высокого уровня hAAT по сравнению с AAV2 как в сыворотке крови, так и легких. При внутривенном введении обоих серотипов терапевтическая концентрация ААТ была в 1,6 раза выше, чем при введении в мышцы, в течение более 40 недель [64]. Плевральное введение было безопасным и более эффективным, чем IM, в стимулировании экспрессии терапевтического уровня белка в дыхательной системе при более низкой дозировке переносчика [65]. Однако следует отметить, что антитела против AAV2 и AAV5 широко распространены в челове-

ческой популяции, что ограничивает их использование в генной терапии. Векторы AAV9, AAV8 и AAV6, по-видимому, являются предпочтительными серотипами для переноса в легкие, демонстрируя безопасную и улучшенную трансдукцию дыхательных путей, хотя они не решают проблем с уже существующим иммунитетом в некоторых популяциях, доставкой и постоянной экспрессией, связанных с дозированием в легкие [66–68].

ААТ-терапия заболеваний печени

Коррекция AATD путем введения нормального гена ААТ (М-ААТ) является долгосрочным решением легочных последствий дефицита [16, 28]. Однако многие пациенты с AATD страдают заболеванием печени, которое является результатом накопления неправильно свернутого белка ААТ в ER гепатоцитов [16, 28]. По мере того, как стратегии аугментации постоянно внедряются все шире и их эффективность повышается, у пациентов с AATD замедляется развитие заболеваний легких, но развивается более тяжелое заболевание печени [69]. У пациентов, у которых развивается заболевание печени, могут появиться нарушения функции печени, повышенные уровни печеночных ферментов, цирроз, гепатоцеллюлярная карцинома, но эта картина очень неоднородна; отсутствуют гистологические или биохимические маркеры, специфичные для AATD [69]. В настоящее время не существует эффективных методов лечения заболеваний печени, связанных с AATD, до достижения терминальной стадии цирроза, когда трансплантация органа является единственным вариантом [19]. К сожалению, трансплантация органов сопряжена со многими осложнениями, такими как отторжение и инфекции из-за иммуносупрессивного лечения, ограниченная доступность донорской ткани, а также высокие затраты и требуемые знания [19, 70]. Следовательно, в дополнение к введению гена WT, идеальная терапия должна также нокаутировать патогенную аллель P1*ZZ, чтобы устранить экспрессию аномально сформированного белка Z-ААТ для лечения заболевания печени.

Одной из стратегий, которые в настоящее время изучаются, является подавление экспрессии мутантного гена в попытке уменьшить выработку деформированного белка Z-ААТ и предотвратить его токсическое накопление в печени. Проблема этого подхода заключается в возможности одновременно ингибировать экспрессию мутантного гена Z-ААТ и индуцировать экспрессию М-ААТ у одного и того же пациента. И. Озаки и др. (англ. I. Ozaki et al.) попытались сделать это, трансдуцировав клетки гепатомы человека ретровирусным вектором, экспрессирующим последовательность, кодирующую рибозим, которая специфически распознает аномальную матричную рибонуклеиновую кислоту (мРНК) *SERPINA1* наряду с комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислотой *SERPINA1*, модифицированной для обеспечения устойчивости к рибозиму. Бифункциональный вектор смог снизить экспрессию мутантного белка ААТ на 50 % при одновременной экспрессии функционального белка ААТ, эта стратегия названа заменой гена [71].

Следуя той же концепции, К. Мюллер и др. включили последовательности малых некодирующих молекул РНК (микроРНК) и ген М-ААТ в один и тот же транскрипт и упаковали его в rAAV9. Это позволило подавить мутантную мРНК *SERPINA1* на 80 %, одновременно способствуя повышению экспрессии сывороточного М-ААТ, который был устойчив к нокдауну, индуцированному микроРНК у мышей [72]. Все еще необходимо проводить крупные исследования на животных и людях, чтобы убедиться в жизнеспособности этого терапевтического подхода [72].

Интерференция РНК исследована как еще один инструмент генной терапии для достижения подавления генов, содержащих патогенные мутации. В настоящее время проводятся

клинические испытания фаз I/II и II/III с использованием РНК-интерференции для подавления экспрессии аллели PI*ZZ в целях предотвращения синтеза неправильно свернутого белка в качестве лечения заболеваний печени, вызванных аномальным ААТ [72].

Целью исследования фазы I была оценка профиля безопасности, переносимости, фармакокинетики и фармакодинамики однократной подкожной инъекции препарата «Белцесиран» (группы доз: 0,1, 1,0, 3,0, 6,0 и 12,0 мг/кг) у участников без заболеваний печени, связанных с ААТД. Промежуточные результаты исследования сообщают, что препарат хорошо переносится, серьезных побочных эффектов нет, а уровень ААТ в сыворотке крови снижается дозозависимо (максимальное снижение составляет 91 %). Последующее исследование группы пациентов, получавших самую высокую дозу (12,0 мг/кг), продолжается. Промежуточные результаты исследования фазы I побудили к началу клинических испытаний фазы II в 2021 г. у пациентов с ААТ-заболеванием печени [72].

В настоящее время проводятся испытания II/III фазы, целью которых является оценка безопасности, эффективности и переносимости многократных подкожных доз препарата «Фазирсиран» (ARO-ААТ) у пациентов с ААТД [72, 73]. Первое исследование было начато в 2019 г. [73]. Во втором представлены предварительные данные; обнаружено, что у 16 пациентов с исходным фиброзом наблюдалось резкое дозозависимое (25, 100 или 200 мг) снижение уровня Z-ААТ в сыворотке крови (74 %, 89 % и 94 % соответственно) и печени (медиана снижения 83 %) через 48 недель после лечения. Терапия была хорошо переносима пациентами, у которых в биопсийном материале печени в дополнение к снижению маркеров воспаления наблюдалось снижение нескольких маркеров заболевания печени, включая фиброз (по шкале METAVIR) и гистологическую нагрузку глобул PAS-D (снижение на 69 %). Результаты продемонстрировали потенциал лечения для предотвращения развития заболевания печени, вызванного ААТД, и побудили к началу исследования III фазы [73]. Следующим шагом является достижение регрессии гистологического фиброза в более крупной выборке из 160 пациентов через 106 недель после лечения [74].

Другой технологией, которая произвела революцию в исследованиях по лечению генетических заболеваний, является редактирование генов нуклеазы 9, ассоциированной с Cas9¹ [50]. Адаптированный на основе естественной бактериальной иммунной системы, этот метод позволяет изменять дезоксирибонуклеиновую кислоту организма путем добавления, удаления или сайт-специфического изменения генетического материала [50], что представило новые возможности в лечении ААТД. Интуитивная мысль заключалась в использовании Cas9 для нокаута аллелей PI*ZZ и WT. Исправление аллели PI*ZZ в печени облегчило бы процесс образования неправильно свернутого белка, вызывающего заболевание печени, и послужило бы биофабрикой для производства М-ААТ, который секретиrowался бы в систему кровообращения и облегчал заболевание легких.

Две группы независимо разработали комбинацию инструмента редактирования генов Cas9 и векторов доставки генов AAV для лечения ААТД [75, 76]. Они совместно вводили вектор AAV, экспрессирующий систему Cas9, для нарушения транскрипции аллели PI*ZZ, с AAV, обеспечивающим донорскую матрицу гомологичной репарации для коррекции аллели PI*ZZ у мышей, несущих мутантный аллель (трансгенные мыши PI*ZZ). В обоих исследованиях наблюдалось снижение уровня Z-ААТ в гепатоцитах и сыворотке крови, а также умеренный уровень мРНК М-ААТ в сыворотке крови [34, 77].

¹ Cas9 — CRISPR-ассоциированный белок 9 (англ. CRISPR Associated Protein 9); CRISPR — кластеризованные регулярно чередующиеся короткие палиндромные повторы (англ. Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats).

В другом исследовании коррекции Z-AAT использовалась система Cas9, доставляемая аденовирусным вектором. Лечение аденовирусом Cas9 смогло обратить вспять патологический фенотип печени, включая снижение агрегации белка Z-AAT и уровней печеночных трансаминаз, одновременно улучшая гистологическое воспаление и морфологию печени, а также уменьшая фиброз печени на мышинной модели P1*ZZ [77]. Эти результаты вселяют надежду на возможность использования CRISPR-опосредованного редактирования генов для коррекции заболеваний печени и легких у пациентов с AATD [16, 78].

Заключение

AATD является редким аутосомно-рецессивным заболеванием. Существует большой потенциал в использовании генной терапии для лечения заболеваний, связанных с AATD. Использование векторов двойного назначения, которые одновременно ингибируют экспрессию гена Z-AAT и повышают биологическую активность M-AAT, является жизнеспособным подходом для абсолютной коррекции легочных и печеночных проявлений, связанных с AATD. Совместное введение векторов AAT-AAV и капсид-специфичных Treg-клеток является многообещающим способом избежать иммунных реакций, которые устраняют трансдуцирующие агенты, повышая их эффективность и уменьшая побочные эффекты, возникающие в результате их введения. Стратегии генетического редактирования, включая использование РНК и Cas9, произвели революцию во многих областях медицины и имеют большие перспективы для коррекции сайт-специфичных мутаций в гене *SERPINA1*.

Список источников | References

1. Pervishko OV, Lupash NG, Ivanenko AS, Larina VG, Vlasova ML. Alström syndrom: A clinical case. *Ural Medical Journal*. 2024;23(3):136–145. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.3.136>.
2. Kostromina PG, Koryakina OV, Ovsova OV, Salomatov KS. Clinical case of autosomo-dominant Dopa-responsive torsion dystonia. *Ural Medical Journal*. 2018;(11):43–45. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vnrmen>.
3. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, influence on outcomes, and management. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;36(4):575–591. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556063>.
4. Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: A review. *American Journal of Gastroenterology*. 2008;103(8):2136–2141. Available at: <https://clck.ru/3EiYnZ> [accessed 20 August 2024].
5. Dasi F. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Medicina Clínica*. 2024;162(7):336–342. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2023.10.014>.
6. McLean C, Greene CM, McElvaney NG. Gene targeted therapeutics for liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Biologics*. 2009;3:63–75. PMID: <https://pubmed.gov/19707397>.
7. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of α_1 -antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;185(3):246–259. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201108-1428CI>.
8. Sharp HL. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Hospital Practice*. 1971;6(5):83–96. DOI: <https://doi.org/10.1080/21548331.1971.11706032>.
9. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, Carroll TP, O'Connor CA, Lasky-Su JA, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in α_1 -antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;189(4):419–427. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201311-1984OC>.
10. Lomas DA. Twenty years of polymers: A personal perspective on alpha-1 antitrypsin deficiency. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2013;10(Suppl 1):17–25. DOI: <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.764401>.
11. Teckman JH. Liver disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: Current understanding and future therapy. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2013;10(Suppl 1):35–43. DOI: <https://doi.org/10.3109/15412555.2013.765839>.
12. Lomas DA, Evans DL, Finch JT, Carrell RW. The mechanism of Z alpha 1-antitrypsin accumulation in the liver. *Nature*. 1992;357(6379):605–607. DOI: <https://doi.org/10.1038/357605a0>.

13. American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2003;168(7):818–900. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.168.7.818>.
14. Larshina EA, Milovanova NV, Kamenets EA. Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment (literature review). *Medical Genetics*. 2021;20(1):12–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2021.01.12-24>.
15. Belevsky AS, Karchevskaya NA, Ilkovich MM, Gembitskaya TE, Leshchenko IV, Zakharova E, et al. Alpha-1-antitrypsin deficiency in adults (draft federal recommendations). *Practical Pulmonology*. 2017;3: 98–108. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ylyury>.
16. Volynets GV, Nikitin AV. Pathophysiological aspects of liver damage in children with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2020; 65(1):11–21. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-1-11-21>.
17. Udall JN, Bloch KJ, Walker WA. Transport of proteases across neonatal intestine and development of liver disease in infants with alpha-1 antitrypsin deficiency. *The Lancet*. 1982;319(8287):1441–1443. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)92454-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)92454-0).
18. Crystal RG. The alpha 1-antitrypsin gene and its deficiency states. *Trends in Genetics*. 1989;5(12):411–417. DOI: [https://doi.org/10.1016/0168-9525\(89\)90200-x](https://doi.org/10.1016/0168-9525(89)90200-x).
19. Volynets GV. Pathophysiology of liver damage in children with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Medical Opinion*. 2019;4(8):53–63. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/gpdjfh>.
20. Chapman KR, Chorostowska-Wynimko J, Koczulla AR, Ferrarotti I, McElvaney NG. Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: Recent developments and clinical implications. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018;13:419–432. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S149429>.
21. Meseeha M, Sankari A, Attia M. Alpha-1 antitrypsin deficiency. In: *StatPearls*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2024. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723059>.
22. Guseinova AD. Alpha-1-antitrypsin deficiency under the “mask” of chronic hepatitis. *Russian Pediatric Journal*. 2024;27(1S):23–24. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/DVKWPG>.
23. Parakhina DV, Grebenkin DI. Liver cirrhosis as a result of alpha-1-antitrypsin deficiency in a young child. *Russian Pediatric Journal*. 2024;27(1S):48. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/R SXFMU>.
24. Handy MV, Nikiforova TI, Nikolaeva LE. Alpha-1 antitrypsin deficiency in a child in the Republic of Sakha (Yakutia). *Bulletin of the North-Eastern Federal University. MK Ammosova. Series: Medical Sciences*. 2019;(1):47–50. EDN: <https://elibrary.ru/pcdaht>.
25. Melnik SI, Vlasov NN, Pinevskaya MV, Orlova EA, Starevskaya SV, Melnikova I. Alpha-1-antitrypsin deficiency in children: A case series. *Current Pediatrics*. 2016;15(6):619–624. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i6.1660>.
26. Rahaghi FF. Alpha-1 antitrypsin deficiency research and emerging treatment strategies: What's down the road? *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2021;29(12):283–291. DOI: <https://doi.org/10.1177/20406223211014025>.
27. Ferrarotti I, Ottaviani S, De Silvestri A, Corsico AG. Update on α_1 -antitrypsin deficiency. *Breathe*. 2018; 14(2):e17–e24. DOI: <https://doi.org/10.1183/20734735.015018>.
28. Townsend SA, Edgar RG, Ellis PR, Kantas D, Newsome PN, Turner AM. Systematic review: The natural history of alpha-1 antitrypsin deficiency, and associated liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;47(7):877–885. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.14537>.
29. Courtney M, Buchwalder A, Tessier LH, Jaye M, Benavente A, Balland A, et al. High-level production of biologically active human alpha 1-antitrypsin in Escherichia coli. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1984;81(3):669–673. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.81.3.669>.
30. Tamer IM, Chisti Y. Production and recovery of recombinant protease inhibitor α_1 -antitrypsin. *Enzyme and Microbial Technology*. 2001;29(10):611–620. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0141-0229\(01\)00444-6](https://doi.org/10.1016/S0141-0229(01)00444-6).
31. Ghaedi M, Sahebghadam Lotfi A, Soleimani M. Expression of recombinant alpha-1 antitrypsin in CHO and COS-7 cell lines using lentiviral vector. *Iranian Journal of Biotechnology*. 2009;7(3):148–156. Available at: <https://clck.ru/3EiedZ> [accessed 20 August 2024].
32. Falkenhagen A, Asad S, Read SE. Lentiviral expression system for the purification of secreted proteins from human cell cultures. *BMC Biotechnology*. 2016;16:66. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12896-016-0288-3>.
33. Bjursell M, Porritt MJ, Ericson E, Taheri-Ghahfarokhi A, Clausen M, Magnusson L, et al. Therapeutic genome editing with CRISPR/Cas9 in a humanized mouse model ameliorates α_1 -antitrypsin deficiency phenotype. *eBioMedicine*. 2018;29:104–111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.02.015>.
34. Shen S, Sanchez ME, Blumenkamp K, Corcoran EM, Marco E, Yudkoff CJ, et al. Amelioration of alpha-1 antitrypsin deficiency diseases with genome editing in transgenic mice. *Human Gene Therapy*. 2018;29: 861–873. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2017.227>.

35. Gruntman AM, Flotte TR. Therapeutics: Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. In: Borel F, Mueller C (eds.). *Alpha-1 antitrypsin deficiency: Methods and protocols*. New York: Humana; 2017. P. 267–275. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7163-3_27.
36. Chiuchiolio MJ, Crystal RG. Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency lung disease. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(Suppl 4):352–369. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201506-344KV>.
37. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha₁-antitrypsin deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(15):1443–1455. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1910234>.
38. Ruzyski CA, Montoya D, Irshad H, Cox J, Zhou Y, McDonald JD, et al. Inhalation delivery of nucleic acid gene therapies in preclinical drug development. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2023;20(8):1097–1113. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2261369>.
39. Ledley FD, Woo SLC. Molecular basis of alpha 1-antitrypsin deficiency and its potential therapy by gene transfer. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1986;9(S1):85–91. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01800861>.
40. Ledley FD, Grenett HE, McGinnis-Shelnutt M, Woo SL. Retroviral-mediated gene transfer of human phenylalanine hydroxylase into NIH 3T3 and hepatoma cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1986;83(2):409–413. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.83.2.409>.
41. Garver RI Jr, Chytil A, Karlsson S, Fells GA, Brantly ML, Courtney M, et al. Production of glycosylated physiologically “normal” human alpha 1-antitrypsin by mouse fibroblasts modified by insertion of a human alpha 1-antitrypsin cDNA using a retroviral vector. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987;84(4):1050–1054. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.84.4.1050>.
42. Rosenfeld MA, Siegfried W, Yoshimura K, Yoneyama K, Fukayama M, Stier LE, et al. Adenovirus-mediated transfer of a recombinant alpha 1-antitrypsin gene to the lung epithelium in vivo. *Science*. 1991;252(5004):431–434. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.2017680>.
43. Wozniak J, Wandtke T, Kopinski P, Chorostowska-Wynimko J. Challenges and prospects for alpha-1 antitrypsin deficiency gene therapy. *Human Gene Therapy*. 2015;26(11):709–718. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2015.044>.
44. Kay MA, Baley P, Rothenberg S, Leland F, Fleming L, Ponder KP, et al. Expression of human alpha 1-antitrypsin in dogs after autologous transplantation of retroviral transduced hepatocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89(1):89–93. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.89.1.89>.
45. Kay MA, Graham F, Leland F, Woo SL. Therapeutic serum concentrations of human alpha-1-antitrypsin after adenoviral-mediated gene transfer into mouse hepatocytes. *Hepatology*. 1995;21(3):815–819. PMID: <https://pubmed.gov/7875680>.
46. Gregory SM, Nazir SA, Metcalf JP. Implications of the innate immune response to adenovirus and adenoviral vectors. *Future Virology*. 2011;6(3):357–374. DOI: <https://doi.org/10.2217/fvl.11.6>.
47. Mendell JR, Al-Zaidy SA, Rodino-Klapac LR, Goodspeed K, Gray SJ, Kay CN, et al. Current clinical applications of in vivo gene therapy with AAVs. *Molecular Therapy*. 2021;29(2):464–488. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.12.007>.
48. Wang D, Tai PWL, Gao G. Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2019;18(5):358–378. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0012-9>.
49. Gruntman AM, Flotte TR. Progress with recombinant adeno-associated virus vectors for gene therapy of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Human Gene Therapy Methods*. 2015;26(3):77–81. DOI: <https://doi.org/10.1089/hgtb.2015.086>.
50. Lorincz R, Curiel DT. Advances in alpha-1 antitrypsin gene therapy. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2020;63(5):560–570. DOI: <https://doi.org/10.1165/rcmb.2020-0159PS>.
51. Arjomandnejad M, Sylvia K, Blackwood M, Nixon T, Tang Q, Muhuri M, et al. Modulating immune responses to AAV by expanded polyclonal T-regs and capsid specific chimeric antigen receptor T-regulatory cells. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*. 2021;23:490–506. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.10.010>.
52. Gruntman AM, Gernoux G, Tang Q, Ye GJ, Knop DR, Wang G, et al. Bridging from Intramuscular to Limb Perfusion Delivery of rAAV: Optimization in a Non-human Primate Study. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*. 2019;13:233–242. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.01.013>.
53. Brigham KL, Lane KB, Meyrick B, Stecenko AA, Strack S, Cannon DR, et al. Transfection of nasal mucosa with a normal alpha1-antitrypsin gene in alpha1-antitrypsin-deficient subjects: Comparison with protein therapy. *Human Gene Therapy*. 2000;11(7):1023–1032. DOI: <https://doi.org/10.1089/10430340050015338>.
54. Flotte TR, Brantly ML, Spencer LT, Byrne BJ, Spencer CT, Baker DJ, et al. Phase I Trial of intramuscular injection of a recombinant adeno-associated virus alpha 1-antitrypsin (rAAV2-CB-hAAT) gene vector to AAT-deficient adults. *Human Gene Therapy*. 2004;15(1):93–128. DOI: <https://doi.org/10.1089/10430340460732490>.
55. Brantly ML, Spencer LT, Humphries M, Conlon TJ, Spencer CT, Poirier A, et al. Phase I trial of intramuscular injection of a recombinant adeno-associated virus serotype 2 α 1-antitrypsin (AAT) vector in

- AAT-deficient adults. *Human Gene Therapy*. 2006;17(12):1177–1186. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2006.17.1177>.
56. Brantly ML, Chulay JD, Wang L, Mueller C, Humphries M, Spencer LT, et al. Sustained transgene expression despite T lymphocyte responses in a clinical trial of rAAV1-AAT gene therapy. *PNAS*. 2009;106(41):16363–16368. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0904514106>.
 57. Flotte TR, Trapnell BC, Humphries M, Carey B, Calcedo R, Rouhani F, et al. Phase 2 clinical trial of a recombinant adeno-associated viral vector expressing α 1-antitrypsin: Interim results. *Human Gene Therapy*. 2011;22(10):1239–1247. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2011.053>.
 58. Mueller C, Chulay JD, Trapnell BC, Humphries M, Carey B, Sandhaus RA, et al. Human Treg responses allow sustained recombinant adeno-associated virus-mediated transgene expression. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(12):5310–5318. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI70314>.
 59. Ertl HCJ. T cell-mediated immune responses to AAV and AAV vectors. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:666666. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.666666>.
 60. Mingozzi F, Meulenberg JJ, Hui DJ, Basner-Tschakarjan E, Hasbrouck NC, Edmonson SA, et al. AAV-1-mediated gene transfer to skeletal muscle in humans results in dose-dependent activation of capsid-specific T cells. *Blood*. 2009;114(10):2077–2086. PMID: <https://pubmed.gov/19506302>.
 61. Mueller C, Gernoux G, Gruntman AM, Borel F, Reeves EP, Calcedo R, et al. 5 year expression and neutrophil defect repair after gene therapy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Molecular Therapy*. 2017;25(6):1387–1394. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.03.029>.
 62. Gernoux G, Gruntman AM, Blackwood M, Zieger M, Flotte TR, Mueller C. Muscle-directed delivery of an AAV1 vector leads to capsid-specific T cell exhaustion in nonhuman primates and humans. *Molecular Therapy*. 2020;28(3):747–757. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.01.004>.
 63. Greig JA, Peng H, Ohlstein J, Medina-Jaszek CA, Ahonkhai O, Mentzinger A, et al. Intramuscular injection of AAV8 in mice and macaques is associated with substantial hepatic targeting and transgene expression. *PLoS One*. 2014;9(11):112268. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112268>.
 64. De B, Heguy A, Leopold PL, Wasif N, Korst RJ, Hackett NR, et al. Intrapleural administration of a serotype 5 adeno-associated virus coding for alpha1-antitrypsin mediates persistent, high lung and serum levels of alpha1-antitrypsin. *Molecular Therapy*. 2004;10(6):1003–1010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2004.08.022>.
 65. Heguy A, Crystal RG. Intrapleural “outside-in” gene therapy: Therapeutics for organs of the chest via gene transfer to the pleura. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*. 2005;7:440–453. PMID: <https://pubmed.gov/16248279>.
 66. McClain LE, Davey MG, Zoltick PW, Limberis MP, Flake AW, Peranteau WH. Vector serotype screening for use in ovine perinatal lung gene therapy. *Journal of Pediatric Surgery*. 2016;51(6):879–884. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.02.048>.
 67. Martini SV, da Silva AL, Ferreira D, Gomes K, Ornellas FM, Lopes-Pacheco M, et al. Single tyrosine mutation in AAV8 vector capsid enhances gene lung delivery and does not alter lung morphofunction in mice. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014;34(3):681–690. DOI: <https://doi.org/10.1159/000363033>.
 68. Martini SV, Silva AL, Ferreira D, Rabelo R, Ornellas FM, Gomes K, et al. Tyrosine mutation in AAV9 capsid improves gene transfer to the mouse lung. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;39(2):544–553. DOI: <https://doi.org/10.1159/000445646>.
 69. Tanash HA, Piitulainen E. Liver disease in adults with severe alpha-1-antitrypsin deficiency. *Journal of Gastroenterology*. 2019;54(6):541–548. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01548-y>.
 70. Zamora MR, Ataya A. Lung and liver transplantation in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2021;12:20406223211002988. DOI: <https://doi.org/10.1177/20406223211002988>.
 71. Ozaki I, Zern MA, Liu S, Wei DL, Pomerantz RJ, Duan L. Ribozyme-mediated specific gene replacement of the alpha1-antitrypsin gene in human hepatoma cells. *Journal of Hepatology*. 1999;31(1):53–60. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(99\)80163-9](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80163-9).
 72. Mueller C, Tang Q, Gruntman A, Blomenkamp K, Teckman J, Song L, et al. Sustained miRNA-mediated knockdown of mutant AAT with simultaneous augmentation of wild-type AAT has minimal effect on global liver miRNA profiles. *Molecular Therapy*. 2012;20(3):590–600. DOI: <https://doi.org/10.1038/mt.2011.292>. Erratum in: *Molecular Therapy*. 2013;21(2):493. DOI: <https://doi.org/10.1038/mt.2012.275>.
 73. Remih K, Amzou S, Strnad P. Alpha1-antitrypsin deficiency: New therapies on the horizon. *Current Opinion in Pharmacology*. 2021;59:149–156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.06.001>.
 74. Strnad P, Mandorfer M, Choudhury G, Griffiths W, Trautwein C, Loomba R, et al. Fazirsiran for liver disease associated with alpha₁-antitrypsin deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2022;387(6):514–524. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2205416>.
 75. Song CQ, Wang D, Jiang T, O'Connor K, Tang Q, Cai L, et al. In vivo genome editing partially restores alpha1-antitrypsin in a murine model of AAT deficiency. *Human Gene Therapy*. 2018;29(8):853–860. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2017.225>.

76. Hutchison DC. Alpha 1-antitrypsin deficiency in Europe: Geographical distribution of Pi types S and Z. *Respiratory Medicine*. 1998;92(3):367–377. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0954-6111\(98\)90278-5](https://doi.org/10.1016/s0954-6111(98)90278-5).
77. Flotte TR, Mueller C. Gene therapy for alpha-1 antitrypsin deficiency. *Human Molecular Genetics*. 2011; 20(R1):R87–R92. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddr156>.
78. Conor A, Montoya D, Hammad I, Jason C, Yue Z, Jacob D, et al. Inhalation delivery of nucleic acid gene therapies in preclinical drug development. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2023;20(8):1097–1113. DOI: <https://doi.org/10.1080/17425247.2023.2261369>.

Информация об авторах

Ирина Вениаминовна Вахлова — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии, директор, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: peditria@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Галина Викторовна Федотова — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии, институт педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: tichcovagala@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7886-5491>

Мария Сергеевна Тимофеева — студент института педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: maria_tih13.02@icloud.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-1427>

Евгений Сергеевич Тимофеев — студент института педиатрии и репродуктивной медицины, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: timofeevu15@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9193-2884>

Information about the authors

Irina V. Vakhlova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Director, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: peditria@usma.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

Galina V. Fedotova — Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: tichcovagala@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7886-5491>

Maria S. Timofeeva — Specialist's Degree Student of the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: maria_tih13.02@icloud.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-1427>

Evgeniy S. Timofeev — Specialist's Degree Student of the Institute of Pediatrics and Reproductive Medicine, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: timofeevu15@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9193-2884>

Рукопись получена: 12 июля 2024. Одобрена после рецензирования: 13 сентября 2024. Принята к публикации: 20 ноября 2024.

Received: 12 July 2024. Revised: 13 September 2024. Accepted: 20 November 2024.