

**АКТУАЛЬНЫЕ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ДИСФУНКЦИИ И ДЕФИЦИТА
ИНГИБИТОРА ЭСТЕРАЗЫ C1**

Медведева А.Д. (ИТМО)

**Научный руководитель – кандидат биологических наук, доцент Радько С.В.
(ИТМО)**

Введение. Ингибитор эстеразы C1 (C1-INH) является регуляторным белком плазмы крови, принадлежащий к семейству серпинов, основная функция которых заключается в ингибировании сериновых протеаз [1]. Большинство белков, принадлежащих к семейству серпинов, имеют одну целевую протеазу, однако C1-INH является исключением, поскольку способен ингибировать сразу несколько протеаз, что делает его полифункциональным ферментом. C1-INH играет важную роль в реализации системы комплимента, калликреин-кининовой системы, системы гемостаза и системы фибринолиза [2]. Отсутствие или дисфункция этого белка вследствие мутаций в гене *SERPING1*, кодирующем C1-INH, являются причиной развития ряда патологических состояний, наиболее распространенное из которых – наследственный ангионевротический отек (НАО). Это заболевание передается по аутосомно-доминантному типу наследования и встречается примерно у одного из 50000 человек [3]. Тяжесть и гетерогенность проявлений заболевания, а также ограниченная эффективность существующей терапии актуализируют поиск новых подходов, способных точно воздействовать на молекулярные механизмы дисфункции C1-INH.

Основная часть. На данный момент существуют различные стратегии терапии НАО и других состояний, связанных с нарушением функции C1-INH:

1. Ферментная заместительная терапия – подход, основанный на внутривенном введении концентрированного C1-INH, позволяющем компенсировать недостаточность белка и восстановить нормальный баланс протеолитических реакций. Метод обеспечивает быстрое купирование симптомов и профилактику острых приступов. Используют два вида препаратов: плазменный C1-INH, полученный из донорской плазмы (pdC1-INH), и рекомбинантный C1-INH, полученный с помощью трансгенных животных (RhC1-INH). Однако при использовании pdC1-INH существует риск передачи инфекционных агентов, возникновения аллергических реакций, а также тахифилаксии. Препараты на основе RhC1-INH лишены данных недостатков и обеспечивают более предсказуемый эффект [4,5].

2. Использование плазмы крови для заместительной терапии – традиционный, но менее специфичный метод. Содержание дефицитного белка в замороженной плазме значительно ниже, чем в препаратах заместительной терапии, вводится она в течение более длительного периода. Кроме того, замороженная плазма может содержать другие компоненты, которые потенциально могут ухудшить или спровоцировать острый приступ НАО [6].

3. Препараты на основе ингибиторов калликреина или антагонистов брадикинина блокируют ключевой фермент в патогенезе НАО, либо оказывают прямое воздействие на медиатор отека. Такие препараты используются для лечения острых приступов НАО, а также для профилактики рецидивирующих приступов. Клинические исследования подтвердили эффективность препарата по сравнению с плацебо. Однако были зарегистрированы побочные реакции, в том числе анафилактический шок и коронарная недостаточность. В таких случаях может быть необходима дополнительная терапия или использование других препаратов. Кроме того, терапия данными препаратами подразумевает дорогостоящее пожизненное введение [7,8].

4. Генотерапевтический подход. Генная терапия представляет собой революционный подход в лечении НАО. Этот метод направлен на устранение генетических дефектов, лежащих в основе заболевания путем внесения функциональных копий генов, подавления патологических генов или редактирования генома. Для лечения НАО

разрабатываются несколько подходов генной терапии, таких как использование адено-ассоциированных вирусов (AAV), малых интерферирующих РНК (siRNA), антисмысловых олигонуклеотидов, а также технологий редактирования генома CRISPR/Cas9. Основным преимуществом данного подхода считается долгосрочное действие [9].

Выводы. Каждый из этих подходов имеет свои преимущества и ограничения, что определяет индивидуальный выбор тактики лечения у конкретного пациента.

Список использованных источников:

1. Komiyama T., Ray C.A., Pickup D.J., Howard A.D., Thornberry N.A., Peterson E.P., Salvesen G. Inhibition of interleukin-1 beta converting enzyme by the cowpox virus serpin CrmA. An example of cross-class inhibition // *Journal of Biological Chemistry*. – 1994. – № 269(30). – P.19331–19337.
2. Wagenaar-Bos I.G., Hack C.E. Structure and function of C1-inhibitor // *Immunology and Allergy Clinics*. – 2006. – № 26(4). – P.615-632.
3. Drouet C., López-Lera A., Ghannam A., López-Trascasa M., Cichon S., Ponard D., Parsopoulou F., Grombirikova H., Freiberger T., Rijavec M., Veronez C.L. *SERPING1* variants and C1-INH biological function: a close relationship with C1-INH-HAE // *Frontiers in allergy*. – 2022. – №3. – P.835503.
4. Wu M.A., Zanichelli A., Mansi M., Cicardi, M. Current treatment options for hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2016. – № 17(1). – P.27-40.
5. Crowther M., Crowther, M.A. Antidotes for novel oral anticoagulants: current status and future potential // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. – 2015. – № 35(8). – P.1736-1745.
6. Prematta M., Gibbs J.G., Pratt E.L., Stoughton T.R., Craig T.J. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2007. – № 98. – P.383-388.
7. Malbran A., Riedl M., Ritchie B., Smith W.B., Yang W., Banerji A., Hébert J., Gleich G.J., Hurewitz D., Jacobson K.W., Bernstein J.A. Repeat treatment of acute hereditary angioedema attacks with open-label icatibant in the FAST-1 trial // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2014. – № 177. – P.544-553.
8. Craig T.J., Li H.H., Riedl M., Bernstein J.A., Lumry W.R., MacGinnitie A.J., Stolz L.E., Biedenkapp J., Chyung Y. Characterization of anaphylaxis after ecallantide treatment of hereditary angioedema attacks // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2015. – №3. – P.206–212.
9. Gagliardi M., Ashizawa A.T. The challenges and strategies of antisense oligonucleotide drug delivery // *Biomedicines*. – 2021. – №9. – 433p.