

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.8-009.863-053.1-07:577.21

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-1-25-35>

Поступила в редакцию 08.07.2020

Received 08.07.2020

**И. Е. Гурьянова, Ю. С. Жаранкова, Е. А. Полякова, В. В. Пугачева,  
Е. Я. Скопонец, М. В. Белевцев, О. В. Алейникова**

*Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии,  
д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь*

## **МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА**

**Аннотация.** Врожденный ангионевротический отек (BAO) – это генетическое заболевание. Согласно современной классификации, выделяют две группы этого отека: BAO, вызванные функциональным или количественным дефицитом C1 ингибитора (C1-INH-HAE), и BAO, не зависящие от C1 ингибитора (nC1-INH-HAE). К C1-INH-HAE относятся I и II тип BAO, на долю которых приходится 99 % от всех BAO, генетические нарушения локализуются в гене *SERPING1*. Тип nC1-INH-HAE, на долю которого приходится около 1 % от всех BAO, подразделяется на BAO вследствие мутации в генах *FXII*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1* и на BAO неизвестного происхождения.

Целью данного исследования было провести молекулярно-генетическую диагностику с использованием таргетного секвенирования следующего поколения у пациентов, которым на основании ряда лабораторных тестов и клинической картины отеков был выставлен предположительный диагноз BAO.

В исследование было включено 24 пациента из 17 семей. Медиана возраста пациентов составила 33,5 года, на момент первых атак – 16 лет. У 15 пациентов в анамнезе значилось наличие отеков у родственников. Пациентам было выполнено высокопроизводительное секвенирование 18 генов.

В результате нашего исследования у 7 пациентов диагноз BAO был подтвержден выявленными генетическими нарушениями в гене *SERPING1*. У 3 пациентов (члены одной семьи) была обнаружена гетерозиготная замена глубоко в интроне гена *SERPING1*, которая, вероятно, может оказывать влияние на синтез белка в целом; у 2 – нарушения в гене *PLAUR*, которые могут быть ассоциированы с проявлением у них симптомов BAO неизвестного происхождения; у 6 – нарушения в генах *AGT* и *KNG1*, которые могут коррелировать с наличием у них ранней гипертензии, что и могло спровоцировать появление рецидивирующих отеков.

**Ключевые слова:** врожденный ангионевротический отек, приобретенный ангионевротический отек, C1 ингибитор, секвенирование по Сенгеру, высокопроизводительное секвенирование

**Для цитирования:** Молекулярно-генетическая диагностика врожденного ангионевротического отека / И. Е. Гурьянова [и др.] // Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2021. – Т. 18, № 1. – С. 25–35. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-1-25-35>

**Irina E. Guryanova, Yulia S. Zharankova, Ekaterina A. Polyakova, Valeria V. Pugacheva,  
Katsiaryna Ya. Skapavets, Mikhail V. Belevtsev, Olga V. Aleinikova**

*Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology,  
v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus*

## **MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS OF HEREDITARY ANGIOEDEMA**

**Abstract.** Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetic condition currently subdivided into two groups: HAE due to C1-inhibitor deficiency (Type I) or dysfunction (Type II) (C1-INH-HAE) and HAE with normal activity of C1-INH (nC1-INH-HAE). C1-INH-HAE is estimated to occur in approximately 99 % of cases HAE and is caused by sequence variants in the *SERPING1* gene. The prevalence of nC1-INH-HAE is extremely low and accounts for about 1 % of all cases of HAE. nC1-INH-HAE currently subdivided on HAE, due to mutations in factor XII (FXII-HAE), plasminogen (PLG-HAE), angiotensin 1 (ANGPT1-HAE), kininogen 1 gene (KNG1-HAE), or angioedema of unknown origin (U-HAE).

The amplicons of the entire coding regions and splice-sites of 18 genes from 24 patients (18 female) belonging to 17 families were analyzed by Next Generation Sequencing (NGS). The median age of patients was 33.5, of onset – 16 years. 15 patients had a family history of edema.

We identified seven C1-INH-HAE patients and variants were detected in the *SERPING1* gene. For three patients (members of the same family), a heterozygous variant was found deep in the intron of the *SERPING1* gene, which is likely to affect protein synthesis. We identified two patients with changes in the *PLAUR* gene, which may be associated with the manifestation of symptoms angioedema. Six patients showed abnormalities in the genes *AGT* and *KNG1*, which can probably explain their early hypertension, which could provoke the appearance of edema.

**Keywords:** hereditary angioedema, Acquired angioedema, C1 inhibitor, Sanger sequencing, next-generation sequencing

**For citation:** Guryanova I. E., Zharankova Yu. S., Polyakova E. A., Pugacheva V. V., Skapavets K. Ya., Belevtsev M. V., Aleinikova O. V. Molecular genetic diagnosis of hereditary angioedema. *Vesti Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 1, pp. 25–35 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-1-25-35>

**Введение.** Ангионевротический отек – это состояние, при котором происходит выход жидкости из сосудистого русла в мягкие ткани (подслизистые ткани, подкожно-жировую клетчатку) [1] из-за временного повышения проницаемости сосудистой стенки, вызванного высвобождением vasoактивных медиаторов и локальным накоплением воспалительных соединений.

На сегодняшний день известно, как минимум, четыре различных медиатора, которые могут быть причиной ангионевротических отеков: гистамин, брадикинин, субстанция P и лейкотриены. Гистамин и брадикинин являются наиболее подробно описанными в литературе медиаторами ангионевротического отека.

Гистамин-опосредованные отеки встречаются у 20 % населения мира [2]. Такие отеки обычно быстро развиваются и, как правило, связаны с аллергическими реакциями и крапивницей. Несмотря на то что при гистамин-опосредованных отеках общей эффекторной клеткой является тучная клетка, агонисты тучной клетки разнообразны и охватывают адаптивный и врожденный иммунитет [3]. Основная передача сигналов через рецептор FcεR1 происходит путем сшивания с иммуноглобулином E (IgE). Но помимо IgE в формировании отека могут также участвовать аутоантитела к FcεR1, аутоантитела к IgE или супераллергены (например, белок Fv или различные микробные пептиды, способные к антиген-независимому сшиванию IgE). Также существуют не-FcεR1 механизмы для образования поперечных межмолекулярных связей с тучными клетками, активация которых может привести к формированию ангионевротического отека или крапивницы. К ним относятся G-белок-связанные рецепторы, рецепторы C3a и C5a и N-формил пептидные рецепторы (FPR) [4]. Толл-подобные рецепторы (TLR) также экспрессируются на тучных клетках и могут служить не-FcεR1 механизмами активации тучных клеток.

Брадикинин-опосредованные отеки встречаются гораздо реже гистамин-опосредованных (соотношение примерно 1 к 50 000 [2]), однако являются причиной непропорционально большого процента серьезных состояний у пациентов и смертности вследствие отека. Брадикинин-опосредованные отеки делятся на врожденные и приобретенные.

Брадикинин-опосредованные приобретенные ангионевротические отеки (ПАО) включают: IH–AAE – идиопатический гистаминаргический ПАО; InH–AAE – идиопатический негистаминаргический ПАО; ACEi–AAE – ПАО, вызванный применением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); C1–INH–AAE – ПАО со снижением количества C1 ингибитора) [5]. ACEi–AAE возникает у ≈0,5 % пациентов, принимающих препараты иАПФ, однако даже прекращение применения иАПФ может быть эффективно приблизительно в половине случаев [6]. Предполагается, что такие пациенты имеют скрытые InH–AAE, которые активируются под действием иАПФ [5]. В медицинской практике встречается также первичная артериальная гипертония, которая обусловлена генетическими нарушениями в различных генах, которые изменяют функцию одной или нескольких систем, принимающих участие в регуляции артериального давления, что приводит к установлению давления крови на более высоком уровне уже в раннем возрасте.

Врожденный ангионевротический отек (ВАО) – это генетическое заболевание. Согласно современной классификации [7], выделяют две группы этого отека: ВАО, вызванные функциональным или количественным дефицитом C1 ингибитора (C1-INH-NAE), и ВАО, не зависящие от C1 ингибитора (nC1-INH-NAE).

C1 ингибитор – это регуляторный белок, функцией которого является ингибирование различных сериновых протеаз систем комплемента, кинин-калликреиновой системы, каскада свертывания и фибринолиза [8]. C1 ингибитор играет ключевую роль в контроле классического и лектинового путей комплемента. Активация комплемента инициируется молекулами распознавания C1q и маннозо-связывающим лектином (MBL), которые обычно распознают комплексы антиген–антитело или чужеродные полисахариды соответственно. Связанные протеазы (C1r, C1s, MASP-1 и MASP-2) затем активируют систему комплемента. Кроме того, C1 ингибитор является основным

регулятором активированного фактора свертывания крови XII и калликреина плазмы и ограничивает образование вазоактивного пептида брадикинина [9, 10].

Снижение функциональной активности C1 ингибитора может привести к неконтролируемой активации контактной системы на поверхности эндотелиальных клеток с высвобождением брадикинина. Последний активирует брадикинин B2 рецептор, вызывая расширение сосудов, повышение их проницаемости и утечку плазмы во внеклеточное пространство, что и приводит к образованию отека. Произведенный брадикинин активен только в течение короткого времени, потому что в организме присутствуют кининазы, такие как эндопептидаза H, дипептидилпептидаза IV, аминопептидазы P1 и P2, ангиотензин-превращающий фермент, которые расщепляют брадикинин до неактивных пептидов [11]. Однако взаимодействия брадикинина и брадикинин B2 рецептора могут вызывать также экспрессию рецептора брадикинина B1 [12], который, в отличие от рецептора брадикинина B2, частично медленно десенсибилизируется после связывания с его агонистом, что объясняет достаточно длительную продолжительность отеков [13].

К C1-INH-НАЕ относятся I и II тип ВАО, на долю которых приходится 99 % от всех ВАО. В основе I и II типа лежат мутации в гене, кодирующем C1 ингибитор (*SERPING1*, OMIM #606860). Тип I ВАО является количественным дефицитом C1 ингибитора ( $\approx 85$  %), тип II – функциональным дефицитом C1 ингибитора ( $\approx 15$  %). Уровень компонента системы комплемента C4 снижен приблизительно на 50 % от нижнего значения нормы для I и II типа, в то время как уровень C3 в большинстве случаев остается в норме [14]. Поскольку ВАО является генетическим заболеванием, то семейный анамнез, как правило, будет отягощен. Однако для гена *SERPING1* характерны спонтанные генетические изменения, и в 25 % случаев мутации в этом гене будут *de novo*, т. е. семейный анамнез отягощен не будет.

C1-INH-НАЕ проявляется в виде рецидивирующих острых приступов отеков слизистой оболочки. Они поражают любые участки тела и могут продолжаться в течение нескольких дней. Наиболее опасными являются отеки верхних дыхательных путей, которые могут привести к удушью и смерти, если вовремя не применить адекватную терапию [14]. Дебют заболевания обычно возникает в детстве, а частота приступов часто увеличивается в период полового созревания. Ко второму десятилетию жизни у большинства пациентов симптомы ВАО, как правило, уже проявляются [15]. Клиническая манифестация симптомов C1-INH-НАЕ среди пациентов разнородна, с диапазоном, варьирующимся от бессимптомных случаев до случаев с еженедельными тяжелыми и угрожающими жизни пациентами приступами [16, 17].

В настоящее время для купирования острых приступов C1-INH-НАЕ существуют такие препараты, как свежемороженая плазма, два препарата нативного C1 ингибитора (Berinert®, Cinryze®), один препарат с рекомбинантным C1 ингибитором (Ruconest®), антагонист рецепторов брадикинина Icatibant (Firazyr®) и ингибитор белка калликреина Ecallantide (Kalbitor®) [18]. Клинические руководства рекомендуют применять адекватную терапию в начале каждого приступа, что значительно снижает продолжительность приступов и риск смерти от асфиксии. Для долгосрочной профилактики применяют аттенуированные андрогены, подкожное введение полученного из плазмы C1 ингибитора [19] или моноклональных антител к калликреину Lanadelumab (Takhzyro®) [20].

На долю nC1-INH-НАЕ приходится около 1 % от всех ВАО. На сегодняшний день nC1-INH-НАЕ подразделяется на ВАО вследствие мутации в генах, кодирующих фактор свертывания крови XII (*FXII*, FXII-НАЕ, 2000 [21]), плазминоген (*PLG*, PLG-НАЕ, 2018 [22]), ангиопоэтин-1 (*ANGPT1*, ANGPT1-НАЕ, 2014 [23]), кининоген-1 (*KNG1*, KNG1-НАЕ, 2019 [24]), и на ВАО неизвестного происхождения [5]. 70–75 % случаев nC1-INH-НАЕ составляют именно пациенты с ВАО неизвестного происхождения, т. е. те пациенты, для которых не было найдено генетического нарушения среди ассоциированных в настоящий момент с ВАО, не зависящих от C1 ингибитора. Уровни C1 ингибитора и C4 остаются в норме, однако было отмечено [25], что у пациентов с мутацией в гене *FXII* во время приступа отека наблюдается снижение уровня C1 ингибитора. Для nC1-INH-НАЕ характерно наличие отягощенного семейного анамнеза, первые симптомы, как правило, возникают в возрасте 20–30 лет [5]. nC1-INH-НАЕ имеет сходный клинический фенотип с C1-INH-НАЕ: рецидивирующие отеки поверхностных слоев кожи, приступы болей в животе, опухание языка,

отеки верхних дыхательных путей. Обычно отеки длятся 2–5 дней и затрагивают главным образом конечности и лицо [5]. Исходя из предполагаемой патофизиологии, применяют несколько возможных вариантов лечения nC1-INH-НАЕ. Это препараты, содержащие C1 ингибитор, прогестерон, даназол и транексамовую кислоту.

Механизмы формирования отека при ВАО, не зависящего от C1 ингибитора (nC1-INH-НАЕ) в литературе охарактеризованы не так хорошо, как механизмы возникновения отека ввиду дефицита C1 ингибитора. Механизмы классифицированы на подтипы в соответствии с генетической поломкой. Поскольку самым первым подтипом nC1-INH-НАЕ был выделен FXII-НАЕ, то механизм формирования отека ввиду мутаций в гене, кодирующем фактор свертывания крови XII, наиболее изучен. На мышинных моделях *in vivo* и *in vitro* было доказано, что мутации p.Thr309Lys (Т309К) и p.Thr309Arg (Т309R) повышают восприимчивость аутоактивации профермента FXII, что приводит к чрезмерной активации и образованию брадикинина через кинин-калликреиновую систему [26]. Кроме того, эти мутации приводят к ускоренной активации фактора свертывания крови XII плазмином.

Механизмы, лежащие в основе отека при ВАО, не зависящего от C1 ингибитора ввиду генетических нарушений в генах, кодирующих ангиопоэтин-1, плазминоген и кининоген-1, на данный момент не подтверждены. Однако доказано, что мутация в гене *ANGPT1* p.Alal19Ser, ассоциированная с ANGPT1-НАЕ, препятствует мультимерной агрегации белка. Именно мультимерное строение белка ангиопоэтина-1 необходимо для блокировки тирозин-протеинкиназного рецептора (TIE2), который регулирует проницаемость сосудов, индуцированную медиаторами воспаления [23].

Описание nC1-INH-НАЕ в литературе привело к изучению новой области исследования генетической основы ВАО по отношению к рецепторам брадикинина и ферментам, которые действуют на фибринолиз и систему комплемента. Большая часть недавних исследований сфокусирована на полиморфизмах в генах, а не на потенциально патогенных изменениях аминокислот ввиду генетических нарушений [1].

Диагностика наследственных заболеваний на клиническом уровне крайне сложна вследствие их выраженной генетической гетерогенности и клинического полиморфизма. В эру высокопроизводительного секвенирования выявление генов, изменения в которых могут привести к формированию ангионевротического отека, стало быстрее и дешевле. И чем больше мы анализируем результаты секвенирования ДНК пациентов с предположительным ВАО, тем больше понимаем, как генетический анализ может помочь в постановке правильного диагноза, назначении адекватной терапии и улучшении качества жизни пациентов.

Цель исследования – провести молекулярно-генетическую диагностику с использованием таргетного секвенирования следующего поколения у пациентов, которым на основании ряда лабораторных тестов и клинической картины отеков был выставлен предположительный диагноз ВАО.

**Материалы и методы исследования.** В молекулярно-генетическое исследование было включено 24 пациента из 17 семей, в анамнезе которых встречались отеки, схожие с ВАО по клинической картине и результатам лабораторных тестов (измерение количества уровней C3, C4, C1 ингибитора, определение расщепленного высокомолекулярного кининогена, общего уровня IgE и антител к C1 ингибитору).

Информированное согласие было получено у всех пациентов и/или их официальных опекунов. Для молекулярно-генетического исследования использовали периферическую кровь с антикоагулянтом К2 ЭДТА. ДНК выделяли из 200 мкл крови с использованием набора реагентов GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Scientific, США).

С выделенной ДНК проводили серию ПЦР для амплификации 211 фрагментов, включающих все экзоны и прилегающие к ним сплайс-сайты для 18 генов (*AGT*, *ANGPT1*, *BDKRB1*, *SERPING1*, *CPM*, *CPN1*, *FXII*, *KLKB1*, *KNG1*, *MME*, *PLG*, *PRCP*, *TAC1*, *BDKRB2*, *ENPEP*, *KLK1*, *NOS3*, *PLAUR*), наличие специфического продукта и отсутствие контаминации проверяли с помощью электрофореза в 1,5 %-ном агарозном геле. Полученные 211 ампликонов для каждого пациента смешивали таким образом, чтобы в конечной смеси все ампликоны находились в равном соотношении в зависимости от их концентрации и длины амплифицируемого фрагмента. Далее для каждого пациента выполняли очистку смеси ПЦР-продуктов от примесей, неспецифических продуктов

и праймер-димеров с использованием набора реагентов PureLink PCR Purification Kit (Life Technologies, США). Количественную оценку полученной смеси с последующим ее разведением до необходимой концентрации выполняли на флуориметре Qubit 3.0 (Life Technologies, США). Приготовление библиотеки для высокопроизводительного секвенирования выполняли с использованием набора реагентов Nextera XT (Illumina, США). Высокопроизводительное секвенирование осуществляли на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США). Все клинически значимые изменения подтверждали с помощью капиллярного секвенирования по Сенгеру на генетическом анализаторе 3500 Applied Biosystems (Thermo Scientific, США).

Полученные по результатам секвенирования нуклеотидные последовательности пациента сравнивали с референсными [27]. Результаты высокопроизводительного секвенирования анализировали, используя облачный интерфейс BaseSpace (Illumina, США). При капиллярном секвенировании анализ проводили при помощи специализированного программного обеспечения Sequencing Analysis 5.2 (Applied Biosystems, США) и BioEdit (Bioedit Ltd, США). Выявленные однонуклеотидные отличия анализировали с применением онлайн-программ предсказания патогенности PolyPhen2 и Variant Effect Predictor.

**Результаты и их обсуждение.** В исследование было включено 24 пациента (18 лиц женского пола и 6 – мужского) из 17 семей, в анамнезе которых встречались отеки, по клинической картине схожие с ВАО. Из 24 пациентов 17 были в возрасте 18 лет и старше, 7 – в возрасте до 18 лет. Возраст пациентов, взятых в исследование, находился в диапазоне от 2 до 65 лет (медиана составила 33,5 года). У 15 пациентов в анамнезе значилось наличие отеков у родственников, у 22 пациентов на момент выполнения исследования уже манифестировали отеки, 2 пациента были взяты в исследование без клинической манифестации отеков, но из семей, в которых как минимум 3 родственника страдали от рецидивирующих отеков. Возраст на момент первых атак находился в диапазоне от 1 года до 45 лет (медиана составила 16 лет) (табл. 1).

Т а б л и ц а 1. Клинические данные пациентов и результаты высокопроизводительного секвенирования

Table 1. Patient clinical data and next generation sequencing results

Порядковый номер пациента	Пол	Наличие семейной истории	Возраст, лет		Подтверждение ВАО
			на момент проведения исследования	на момент первых атак	
1	Ж	Да	61	10	Да
2	Ж	Да	10	9	Да
3	Ж	Да	39	10	Да
4	М	Да	17	Не было	Да
5	Ж	Да	28	24	Нет
6	Ж	Да	2	Не было	Нет
7	М	Да	5	5	Нет
8	Ж	Да	53	21	Нет
9	Ж	Нет	58	41	Нет
10	М	Нет	14	13	Да
11	Ж	Нет	27	16	Нет
12	М	Нет	10	8	Нет
13	Ж	Да	35	16	Да
14	Ж	Да	65	22	Да
15	Ж	Да	45	22	Нет
16	Ж	Нет	53	45	U-НАЕ
17	Ж	Да	44	6	Нет
18	Ж	Нет	32	15	Нет
19	Ж	Нет	18	16	Нет
20	Ж	Да	32	23	Нет
21	Ж	Да	51	22	U-НАЕ
22	М	Нет	36	21	Нет
23	Ж	Нет	43	36	Нет
24	М	Да	5	1	Нет

Примечание. U-НАЕ – пациенты с ВАО неизвестного происхождения.

Всем пациентам были выполнены ПЦР-реакции для амплификации 211 фрагментов, включая все экзоны и прилегающие к ним сплайс-сайты для 18 генов: *AGT*, *ANGPT1*, *BDKRB1*, *SERPING1*, *CPM*, *CPN1*, *FXII*, *KLKB1*, *KNG1*, *MME*, *PLG*, *PRCP*, *TAC1*, *BDKRB2*, *ENPEP*, *KLK1*, *NOS3*, *PLAUR* (общее количество ампликонов составило 5064). С помощью современных технологий ДНК одновременно фрагментируется и маркируется адаптерами для секвенирования в одной пробирке с ферментативной реакцией. В ходе исследования наличие всех клинически значимых замен, выявленных с помощью высокопроизводительного секвенирования, было подтверждено путем капиллярного секвенирования по Сенгеру. Ошибок при биеформационном анализе не выявлено. Схема формирования, взаимодействия и диссимилиации брадикинина при ангионевротическом отеке показана на рисунке.

В ходе исследования среди 24 пациентов с клинической картиной ВАО и с результатами лабораторных тестов, схожими с показателями при ВАО, только для 7 диагнозов ВАО был генетически подтвержден (табл. 1). Причем для пациента № 4 диагноз был поставлен еще на досимптомной стадии. Кроме того, для пациентов № 16 и № 21 были выявлены гомозиготные замены в гене *PLAUR* (с.935 T>C, p.Leu 312 Pro, rs 4760 и с. 659 A>G, p. Lys 220 Arg, rs 2302524 соответственно), которые могут быть ассоциированы с проявлением у них симптомов ВАО неизвестного происхождения. У пациентов № 18, 20 и 24 была выявлена гомозиготная замена в гене *AGT* (с. 620 C>T, p. Thr 207 Met, rs 4762), у пациентов № 8 и № 9 – гетерозиготный компаунд (с.1290 C>G, p.Asp 430 Glu, rs 5030084; с. 1925 G>C, p.Gly 642 Ala, rs 5030087), у пациента № 12 – гомозиготная замена (с. 591 T>G, p.Leu 197 Met, rs 2304456) в гене *KNG1*, которые могут быть причиной формирования у них ранней гипертонии, вследствие которой они с 20–30-летнего возраста начали принимать иАПФ, что и могло спровоцировать появление рецидивирующих отеков.

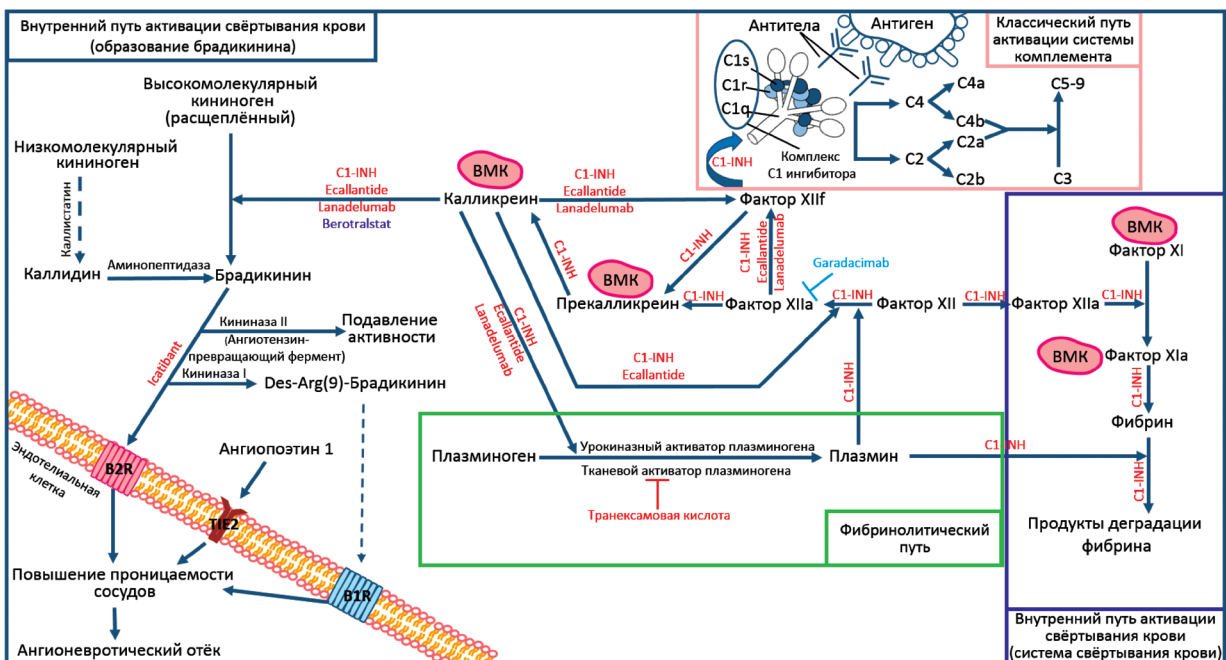


Схема взаимодействий компонентов систем комплемента, кинин-калликреиновой системы, каскада свертывания и фибринолиза в формировании ангионевротического отека с указанием мишеней воздействия существующей терапии. TIE-2 – тирозин-протеинкиназный рецептор, B2R – рецептор брадикинина B2, B1R – рецептор брадикинина B1, BMK – высокомолекулярный кининоген. Механизмы действия лекарственных средств, которые в настоящее время одобрены для лечения ВАО, показаны красным; фиолетовым – препарат, прошедший все стадии клинических испытаний и находящийся на рассмотрении в FDA; голубым – препарат, клинические испытания которого находятся на завершающей стадии

Scheme of components interactions of complement systems, kallikrein-kinin system, coagulation system and fibrinolytic pathway in hereditary angioedema and targets of available therapy. TIE-2 – the tyrosine-protein kinase receptor, B2R – the bradykinin B2 receptor, B1R – the bradykinin B1 receptor, and HMWK – the high molecular weight kininogen. Targets for available therapy, that are currently approved for the treatment of HAE are shown in red; purple – passed all stages of clinical trials and now in FDA approval process; blue – the clinical trials are in the final stages

Ген *PLAUR* кодирует рецептор активации плазминогена, а ген *KNG1* кодирует высокомолекулярный кининоген. Высокомолекулярный кининоген является циркулирующим в плазме белком кинин-калликреиновой системы, играющим роль в воспалении (в том числе в генерации сосудорасширяющего брадикинина), контроле артериального давления, коагуляции и возникновении болевых ощущений. Высокомолекулярный кининоген является одним из четырех белков (остальные три – фактор XII, фактор XI и прекалликреин), которые, взаимодействуя, запускают внутренний путь активации свертывания крови [28]. Высокомолекулярный кининоген ферментативно не активен и функционирует только в качестве кофактора для активации калликреина, фактора XI и фактора XIIa, а также является предшественником брадикинина.

Ген *AGT* кодирует ангиотензин (вещество, повышающее тонус сосудов). В лабораторной практике данный ген исследуется для выявления генетической предрасположенности к гипертонии, ишемической болезни сердца, эклампсии, преэклампсии во время беременности.

В ходе исследования была проведена диагностика семьи (пациенты № 5, 6, 7 и 8), у членов которой имели место рецидивирующие отеки различной локализации. Рассмотрим подробнее. В консультативно-поликлиническое отделение Центра детской онкологии, гематологии и иммунологии обратилась мама 5-летнего мальчика (пробанд – пациент № 7) с жалобами на повторяющиеся у ребенка отеки век и ушей. Также дважды в анамнезе упоминались острые боли в животе, по поводу которых ребенок госпитализировался в хирургический стационар. Со слов мамы, отеки хорошо купировались после приема одной стандартной терапевтической дозы антигистаминного препарата. При сборе наследственного анамнеза было установлено, что и у мамы (пациент № 5), и у бабушки по материнской линии (пациент № 8) также имеются повторяющиеся отеки. У бабушки в возрасте 20 лет была диагностирована гипертония, и она начала принимать иАПФ на постоянной основе, а в анамнезе неоднократно зафиксированы отеки тыльной поверхности рук и ног. У мамы пробанда в возрасте 24 лет впервые на фоне острой крапивницы развился отек гортани, который сопровождался затрудненным дыханием. После отека гортани у пациентки случались отеки носа, век, губ, тыльной поверхности стоп и кистей с периодичностью 1–2 раза в месяц. Отеки были болезненными, сопровождалась головной болью, болями в животе и рвотой. С ее слов, улучшение отмечалось после введения глюкокортикостероидов (преднизолон), но клиническое улучшение наступало не всегда. По результатам лабораторных тестов и клиническому ответу на проводимую терапию, до молекулярно-генетического исследования у матери был предположен диагноз ИH-ААЕ, у бабушки – АСЕi-ААЕ. У двухлетней сестры (пациент № 6) пробанда не было проявления ангионевротического отека, но ввиду малого возраста было принято решение также включить ее в исследование. Результаты лабораторных исследований представлены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. Результаты лабораторных исследований пациентов № 5, 6, 7 и 8

Table 2. Laboratory test results for patients no. 5, 6, 7 and 8

Порядковый номер пациента	Родственные связи	Возраст, лет		Предположительный диагноз	C3	C4	C1	IgE	C1 функ., %	сHK, %	SERPING1	KNG1
		на момент проведения исследования	на момент первых атак									
№ 7	Пробанд	5	5	Аллергический отек	=	=	=	↑ в 4 раза	NA	65,3	wt	wt
№ 5	Мама	28	24	ИH-ААЕ	=	=	=	=	<20	100,0	Het. rs 192076424	wt
№ 8	Бабушка	53	21	АСЕi-ААЕ	=	=	=	NA	<20	100,0	Het. rs 192076424	Het. rs 5030084 // Het. rs 5030087
№ 6	Сестра	2	Не было		=	=	=	=	NA	NA	Het. rs 192076424	wt

Примечание. NA – отсутствовал материал, необходимый для выполнения теста.

У всех 4 пациентов уровни C3, C4 компонентов системы комплемента и C1 ингибитора были в пределах нормы, уровень иммуноглобулина E (IgE) у пациента № 7 был в 4 раза выше возрастной нормы, а у пациентов № 5 и № 6 оставался в пределах нормальных значений. Тесты на определение процента расщепленного высокомолекулярного кининогена (сНК) и процента функциональной активности C1 ингибитора для пациентов № 5 и № 8 показали результаты, сопоставимые с показателями при ВАО. Для пациента № 7 процент расщепленного высокомолекулярного кининогена был отличным от его количества, встречающегося при ВАО.

В результате высокопроизводительного секвенирования 18 генов для пациентов № 5, 6 и 8 в кодирующих регионах гена *SERPING1* отличий от референсной последовательности не было выявлено, но была обнаружена гетерозиготная замена глубоко в интроне с. 1029+689 T>C, rs 192076424. Данная замена крайне редко встречается в популяции (gAD: ALL – 0,0096 %; EUR – 0,0000; TopMed – 0,0087 %), но тем не менее была детектирована у двух симптомных членов одной семьи и у одного бессимптомного двухлетнего ребенка. У пациента № 7, у которого результаты всех лабораторных тестов и клинический ответ на терапию свидетельствовали в пользу аллергической природы отеков, данной замены глубоко в интроне выявлено не было. В онлайн-программе Predictsnr предиктор патогенности данной замены указывает на возможное наличие патогенного эффекта, который может оказывать эта интронная замена на синтез белка в целом. Как отмечалось ранее, у пациента № 8 в гене *KNG1* был выявлен гетерозиготный компаунд, чем, вероятно, и объясняется ранняя гипертония.

**Заключение.** Таким образом, среди 24 пациентов с отеками, схожими по клинической картине и результатам лабораторных тестов с показателями при ВАО, у 7 был генетически подтвержден ВАО; у 3 пациентов в кодирующих регионах гена *SERPING1* отличий от референсной последовательности не было выявлено, но было обнаружено нарушение глубоко в интроне, которое, вероятно, может оказывать влияние на синтез белка в целом; у 2 пациентов были выявлены гомозиготные замены в гене *PLAUR*, которые могут быть ассоциированы с проявлением у них симптомов ВАО неизвестного происхождения; у 3 – гомозиготная замена в гене *AGT*, у 2 – гетерозиготный компаунд и у 1 – гомозиготная замена в гене *KNG1*, которые могут коррелировать с наличием у них ранней гипертонии, что и могло спровоцировать появление рецидивирующих отеков. Наличие всех выявленных с помощью высокопроизводительного секвенирования замен было подтверждено капиллярным секвенированием. Ошибок при биформационном анализе не выявлено.

Суммируя вышеизложенное, ВАО часто плохо распознается врачами из-за его неспецифических признаков и симптомов. Клиническая картина, а также результаты лабораторных исследований могут быть смешанными и неоднозначными. Поэтому в протоколы диагностики необходимо включать молекулярно-генетический анализ, чтобы подтвердить или опровергнуть наличие у пациента ВАО. Последствия поздней диагностики ВАО могут быть крайне опасны, поскольку при первой атаке применение адекватной терапии зачастую происходит не сразу, что повышает риск развития более тяжелой формы отека, которая впоследствии может привести к смерти.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Благодарности.** Работа выполнена при финансовой поддержке ГНТП «Фундаментальные и прикладные науки – медицине, 2016–2020 годы» (подпрограмма «Диагностика и терапия заболеваний») (№ госрегистрации 20190517).

**Acknowledgements.** This work was supported by SSTP “Fundamental and Applied Sciences – Medicine, 2016–2020” (subprogram “Diagnosis and Treatment of Diseases”) (state registration number 20190517).

### Список использованных источников

1. Piñero-Saavedra, M. The genetics of hereditary angioedema: a review / M. Piñero-Saavedra, T. J. Ganzalez-Quevedo // Rare Dis. Res. Treat. – 2017. – Vol. 2, N 4. – P. 14–19.
2. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients / M. Mansi [et al.] // J. Int. Med. – 2015. – Vol. 277, N 5. – P. 585–593. <https://doi.org/10.1111/joim.12304>
3. The EAACI/GA LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update / T. Zuberbier [et al.] // Allergy. – 2018. – Vol. 73, N 7. – P. 1393–1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>
4. Huston, D. P. Decoding the enigma of urticaria and angioedema / D. P. Huston, V. Sabato // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2018. – Vol. 6, N 4. – P. 1171–1175. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.001>



5. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group / M. Cicardi [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69, N 5. – P. 602–616. <https://doi.org/10.1111/all.12380>
6. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema / L. Beltrami [et al.] // *J. Hypertens.* – 2011. – Vol. 29, N 11. – P. 2273–2277. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834b4b9b>
7. Maas, C. Hereditary angioedema: insights into inflammation and allergy / C. Maas, A. López-Lera // *Mol. Immunol.* – 2019. – Vol. 112. – P. 378–386. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.06.017>
8. Local bradykinin generation in hereditary angioedema / J. Nussberger [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1999. – Vol. 104, N 6. – P. 1321–1322. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70030-8](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70030-8)
9. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema / M. Cugno [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2003. – Vol. 3, N 3. – P. 311–317. [https://doi.org/10.1016/S1567-5769\(02\)00162-5](https://doi.org/10.1016/S1567-5769(02)00162-5)
10. Davis 3rd A. E. Biological activities of C1 inhibitor / A. E. Davis 3rd, P. Mejia, F. Lu // *Mol. Immunol.* – 2008. – Vol. 45, N 16. – P. 4057–4063. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.06.028>
11. Kaplan, A. P. Kinin formation in C1 inhibitor deficiency / A. P. Kaplan, K. Joseph // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 125, N 6. – P. 1411–1412. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.036>
12. Zuraw, B. L. HAE pathophysiology and underlying mechanisms / B. L. Zuraw, S. C. Christiansen // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2016. – Vol. 51, N 2. – P. 216–229. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8561-8>
13. Novel pathogenic mechanism and therapeutic approaches to angioedema associated with C1 inhibitor deficiency / F. Bossi [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 124, N 6. – P. 1303–1310e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.007>
14. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond / A. Agostoni [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2004. – Vol. 114, N 3 (Suppl.). – P. S51–S131. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.047>
15. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe / A. Zanichelli [et al.] // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 9. – Art. 29. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-29>
16. Zuraw, B. L. Clinical practice. Hereditary angioedema / B. L. Zuraw // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, N 10. – P. 1027–1036. <https://doi.org/10.1056/NEJMcP0803977>
17. Longhurst, H. Hereditary angio-edema / H. Longhurst, M. Cicardi // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, N 9814. – P. 474–481. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60935-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60935-5)
18. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group / M. Cicardi [et al.] // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67, N 2. – P. 147–157. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02751.x>
19. Sabharwal, G. Recombinant human C1 esterase inhibitor for the treatment of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE) / G. Sabharwal, T. Craig // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2015. – Vol. 11, N 3. – P. 319–327. <https://doi.org/10.1586/1744666x.2015.1012502>
20. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial / A. Banerji [et al.] // *JAMA.* – 2018. – Vol. 320, N 20. – P. 2108–2121. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.16773>
21. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women / K. Bork [et al.] // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356, N 9225. – P. 213–217. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02483-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02483-1)
22. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene / K. Bork [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, N 2. – P. 442–450. <https://doi.org/10.1111/all.13270>
23. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema / V. Bafunno [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2018. – Vol. 141, N 3. – P. 1009–1017. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.020>
24. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin / K. Bork [et al.] // *Allergy*. – 2019. – Vol. 74, N 12. – P. 2479–2481. <https://doi.org/10.1111/all.13869>
25. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort / V. Vitrat-Hincky [et al.] // *Allergy*. – 2010. – Vol. 65, N 10. – P. 1331–1336. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02368.x>
26. Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III / J. Björkqvist [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2015. – Vol. 125, N 8. – P. 3132–3146. <https://doi.org/10.1172/jci77139>
27. Ensembl genome browser 95 [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.ensembl.org/index.html>. – Date of access: 13.01.2020.
28. GeneCards The Human Gene Database [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=KNG1>. – Date of access: 01.07.2020.

## References

1. Piñero-Saavedra M., Gonzalez-Quevedo T. J. The genetics of hereditary angioedema: a review. *Journal of Rare Diseases Research and Treatment*, 2017, vol. 2, no. 4, pp. 14–19.
2. Mansi M., Zanichelli A., Coerezza A., Suffritti C., Wu M. A., Vacchini R., Stieber C., Cichon S., Cicardi M. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *Journal of Internal Medicine*, 2015, vol. 277, no. 5, pp. 585–593. <https://doi.org/10.1111/joim.12304>
3. Zuberbier T., Aberer W., Asero R., Latiff A. H. A., Baker D., Ballmer-Weber B. [et al.]. The EAACI/GA LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2017 revision and update. *Allergy*, 2018, vol. 73, no. 7, pp. 1393–1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>

4. Huston D. P., Sabato V. Decoding the enigma of urticaria and angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2018, vol. 6, no. 4, pp. 11718–1175. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.001>
5. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J. A., Bork K. [et al.]. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*, 2014, vol. 69, no. 5, pp. 602–616. <https://doi.org/10.1111/all.12380>
6. Beltrami L., Zanichelli A., Zingale L., Vacchini R., Carugo S., Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *Journal of Hypertension*, 2011, vol. 29, no. 11, pp. 2273–2277. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834b4b9b>
7. Maas C., López-Lera A. Hereditary angioedema: insights into inflammation and allergy. *Molecular Immunology*, 2019, vol. 112, no. 4, pp. 378–386. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.06.017>
8. Nussberger J., Cugno M., Cicardi M., Agostoni A. Local bradykinin generation in hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1999, vol. 104, no. 6, pp. 1321–1322. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70030-8](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70030-8)
9. Cugno M., Nussberger J., Cicardi M., Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *International Immunopharmacology*, 2003, vol. 3, no. 3, pp. 311–317. [https://doi.org/10.1016/S1567-5769\(02\)00162-5](https://doi.org/10.1016/S1567-5769(02)00162-5)
10. Davis 3rd A. E., Mejia P., Lu F. Biological activities of C1 inhibitor. *Molecular Immunology*, 2008, vol. 45, no. 16, pp. 4057–4063. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2008.06.028>
11. Kaplan A. P., Joseph K. Kinin formation in C1 inhibitor deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2010, vol. 125, no. 6, pp. 1411–1412. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.036>
12. Zuraw B. L., Christiansen S. C. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2016, vol. 51, no. 2, pp. 216–229. <https://doi.org/10.1007/s12016-016-8561-8>
13. Bossi F., Fischetti F., Regoli D. [et al.] Novel pathogenic mechanism and therapeutic approaches to angioedema associated with C1 inhibitor deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2009, vol. 124, no. 6, pp. 1303–1310e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.007>
14. Agostoni A., Aygören-Pürsün E., Binkley K. E., Blanch A., Bork K., Bouillet L. [et al.]. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2004, vol. 114, no. 3 (suppl.), pp. S51–S131. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.06.047>
15. Zanichelli A., Magerl M., Longhurst H., Fabien V., Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 2013, vol. 9, art. 29. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-29>
16. Zuraw B. L. Clinical practice. Hereditary angioedema. *New England Journal of Medicine*, 2008, vol. 359, no. 10, pp. 1027–1036. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0803977>
17. Longhurst H., Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet*, 2012, vol. 379, no. 9814, pp. 474–481. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60935-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60935-5)
18. Cicardi M., Bork K., Caballero T., Craig T., Li H. H., Longhurst H., Reshef A., Zuraw B. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy*, 2012, vol. 67, no. 2, pp. 147–157. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2011.02751.x>
19. Sabharwal G., Craig T. Recombinant human C1 esterase inhibitor for the treatment of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (C1-INH-HAE). *Expert Review of Clinical Immunology*, 2015, vol. 11, no. 3, pp. 319–327. <https://doi.org/10.1586/1744666x.2015.1012502>
20. Banerji A., Riedel M. A., Bernstein J. A., Cicardi M., Longhurst H. J., Zuraw B. L. [et al.]. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Association*, 2018, vol. 320, no. 20, pp. 2108–2121. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.16773>
21. Bork K., Barnstedt S. E., Koch P., Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*, 2000, vol. 356, no. 9225, pp. 213–217. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02483-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02483-1)
22. Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L., Brænne I., Staubach-Renz P., Witzke G., Hardt, J. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*, 2018, vol. 73, no. 2, pp. 442–459. <https://doi.org/10.1111/all.13270>
23. Bafunno V., Firin, D., D'Apolito M., Cordisco G., Loffredo S., Leccese A., Margaglione M. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2018, vol. 141, no. 3, pp. 1009–1017. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.020>
24. Bork K., Wulff K., Rossmann H., Steinmüller-Magin L., Brænne I., Witzke G., Hardt, J. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*, 2019, vol. 74, no. 12, pp. 2479–2481. <https://doi.org/10.1111/all.13869>
25. Vitrat-Hincky V., Gompel A., Dumestre-Perard C., Boccon-Gibod I., Droue, C., Cesbron J. Y., Bouillet L. Type III hereditary angio-oedema: clinical and biological features in a French cohort. *Allergy*, 2010, vol. 65, no. 10, pp. 1331–1336. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02368.x>
26. Björkqvist J., de Maat S, Lewandrowski U., Di Gennaro A., Oschatz C., Schönig K. [et al.] Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. *Journal of Clinical Investigation*, 2015, vol. 125, no. 8, pp. 3132–3146. <https://doi.org/10.1172/jci77139>
27. *Ensembl genome browser 95*. Available at: <http://www.ensembl.org/index.html> (accessed 13.01.2019).
28. *GeneCards The Human Gene Database*. Available at: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=KNG1> (accessed 01.07.2020).

### Информация об авторах

*Гурьянова Ирина Евгеньевна* – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: guryanovairinal985@gmail.com

*Жаранкова Юлия Сергеевна* – врач-гематолог. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: marukovich85@mail.ru

*Полякова Екатерина Александровна* – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: polyakovakat86@gmail.com

*Пугачева Валерия Викторовна* – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: v\_v\_pugacheva@mail.ru

*Скоповец Екатерина Ярославовна* – мл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: Skopovets@yandex.ru

*Белевцев Михаил Владимирович* – канд. биол. наук, доцент, заместитель директора по науке. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: belevtsev\_m@mail.ru

*Алейникова Ольга Витальевна* – член-корреспондент, д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н, Республика Беларусь). E-mail: aleinikova2004@mail.ru

### Information about the authors

*Irina E. Guryanova* – Researcher. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: guryanovairinal985@gmail.com

*Yulia S. Zharankova* – Hematologist. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: marukovich85@mail.ru

*Ekaterina A. Polyakova* – Junior Researcher. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: polyakovakat86@gmail.com

*Valeria V. Pugacheva* – Junior Researcher. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: v\_v\_pugacheva@mail.ru

*Katsiaryna Ya. Skapavets* – Junior Researcher. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: Skopovets@yandex.ru

*Mikhail V. Belevtsev* – Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Head of the Research Department. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: belevtsev\_m@mail.ru

*Olga V. Aleinikova* – Corresponding Member, D. Sc. (Med.), Professor, Chief Researcher. Republican Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., 223053, v. Borovliany, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: aleinikova2004@mail.ru