ISSN 1814-6023 (Print)
ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 575.224.22:616.8-009.863-053.1
https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-349-356

Поступила в редакцию 08.04.2019
Received 08.04.2019

И. Е. Гурьянова, Е. А. Полякова, М. В. Белевцев, О. В. Алейникова

Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Республика Беларусь

МУТАЦИОННЫЙ СПЕКТР ГЕНА *SERPING1* У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИМ ОТЕКОМ

Аннотация. Врожденный ангионевротический отек (ВАО) представляет собой редкое генетическое заболевание, в основе первого и второго типов которого лежат мутации в гене *SERPING1*, кодирующем C1-ингибитор. Первый тип ВАО является количественным дефицитом C1-INH, второй тип – функциональным дефицитом C1-INH. Структурные аномалии гена *SERPING1* у пациентов с ВАО очень гетерогенны. Распространенность ВАО первого и второго типов в мире составляет 1 случай на 10 000–50 000 населения и не зависит от расовых или половых различий. ВАО третьего типа встречается еще реже и, в отличие от первого и второго типов, не связан с уровнями C1-ингибитора.

Цель данного исследования – оценить спектр генетических нарушений, лежащих в основе ВАО, и определить их носительство у симптомных родственников в семье и у всех сиблингов даже без клинической манифестации ВАО.

В результате нашего исследования у 45 пациентов (64,44 % женщин, 35,56 % мужчин) из 19 неродственных семей на основании выявленной мутации в гене *SERPING1* был подтвержден диагноз ВАО. У двух пациентов из одной семьи была выявлена миссенс-мутация, приводящая к формированию ВАО второго типа. Остальные обнаруженные мутации способствовали формированию ВАО первого типа (n = 43). В зависимости от типа мутации распределились следующим образом: дефекты в сплайс-сайтах – 37,7 %, миссенс-мутации – 33,3, сдвиг рамки считывания из-за небольших делеций – 17,8, крупные делеции – 6,7, нонсенс-мутации – 4,5 %. Мутации *de novo* выявлены у 8 (17,78 %) пациентов, т. е. их семейный анамнез не был отягощен. Шести пациентам на основании характерной для их семьи мутации еще на досимптомной стадии был поставлен диагноз «врожденный ангионевротический отек». Кроме того, нами обнаружено 9 мутаций (ранее не описанных в литературе), которые приводят к формированию ВАО. Разнообразие выявленных мутаций подчеркивает гетерогенность дефицита C1-INH.

Ключевые слова: врожденный ангионевротический отек, новые мутации, дефицит C1-ингибитора, ангионевротический отек

Для цитирования: Мутационный спектр гена *SERPING1* у пациентов с врожденным ангионевротическим отеком / И. Е. Гурьянова [и др.] // Вес. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 349–356. https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-349-356

I. E. Guryanova, K. A. Paliakova, M. V. Belevtsev, O. V. Aleynikova

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Republic of Belarus

MUTATIONAL SPECTRUM OF THE *SERPING1* GENE IN PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA

Abstract. Hereditary angioedema due to the C1-inhibitor deficiency (Type I) or the dysfunction (Type II) is a rare genetic condition characterized by recurrent episodes of edema with an estimated frequency of 1:10 000 and 1:50 000 in the global population without racial or gender differences. HAE Type III is even less common, and unlike Types I and II, it does not appear to be connected with the levels of the C1-inhibitor. For 45 patients (64.44 % female; 35.56 % male) from 19 unrelated families C1-INH-HAE was confirmed. A series of 19 different mutations in the SERPING1 gene was identified: 17 splicing (37.7 %), 15 missense (33.3 %), 8 frameshift (17.8 %), 3 large del (6.7 %), 2 nonsense (4.5 %) mutations were found. De novo mutations were detected in 8 patients (17.78 %). For 6 patients, the HAE diagnosis was determined at the pre-symptom stage. 9 C1NH mutations had not been previously described. The number of different mutations identified highlights the heterogeneity of the C1 inhibitor deficiency.

Keywords: Hereditary angioedema, novel mutations, C1 inhibitor deficiency, angioedema

For citation: Guryanova I. E., Paliakova K. A., Belevtsev M. V., Aleynikova O. V. Mutational spectrum of the *SERPING1* gene in patients with hereditary angioedema. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2019, vol. 16, no. 3, pp. 349–356 (in Russian). https://doi.org/10.29235/1814-6023-2019-16-3-349-356

Введение. Врожденный ангионевротический отек (ВАО) представляет собой генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которого чаще всего лежит мутация в гене *SERPING1*, кодирующем С1-ингибитор. Первый тип ВАО является количественным дефицитом C1-INH, второй тип – функциональным дефицитом C1-INH. С 2000 г. была идентифицирована новая форма ВАО с нормальным C1-INH (ВАО третьего типа), которая имеет сходный клинический фенотип с C1-INH-HAE [1].

Частота встречаемости ВАО первого и второго типов составляет 1 случай на 10 000–50 000 населения. ВАО третьего типа выявляется очень редко. По литературным данным, во всем мире на 2018 г. описано всего 208 семей с ВАО третьего типа. Из них описано 112 семей с мутацией в гене *FXII*, 3 семьи с мутацией в гене *ANGPT1*, 21 семья с мутацией в гене *PLG* и предположительно 72 семьи с ВАО неизвестного происхождения [2].

Основной причиной ВАО является генетическая поломка в одном из двух аллелей гена *SERPING1*, который кодирует синтез ингибитора эстеразы компонента комплемента С1-ингибитора, что приводит к снижению количества и/или функциональной активности С1-ингибитора. Последний продуцируется в гепатоцитах и моноцитах. Он инактивирует С1-компонент комплемента и классический путь активации комплемента, связываясь с C1r и C1s, предотвращает переход прекалликреина в калликреин, плазмогена в плазмин, активацию XII фактора свертывания. При его недостатке происходит увеличение содержания брадикинина с последующим усилением проницаемости сосудистой стенки и развитием отека [3].

Структурные аномалии гена *SERPING1* у пациентов с C1-INH-HAE очень гетерогенны. Для них характерны точечные мутации, приводящие к замене аминокислоты или к формированию стоп-кодона, мутациям в сплайс-сайтах и регуляторных регионах, делециям/вставкам, приводящим к сдвигу рамки считывания в гетерозиготном состоянии. В литературе приводится описание только нескольких гомозиготных мутаций, главным образом у пациентов, рожденных от брака между кровными родственниками [1].

На сегодняшний день выявлено более 560 мутаций, вызывающих дефицит C1NH [4] и приводящих к сбою в формировании или активности белка C1-INH. ВАО первого типа (85 %) характеризуется количественным дефицитом С1-ингибитора и С4-компонента системы комплемента более чем на 50 % от нижней границы нормы и связан с мутациями в гене *SERPING1*, кодирующем С1-ингибитор.

При втором типе ВАО (≈15 %) отеки обусловлены функциональной недостаточностью С1-ингибитора, хотя он вырабатывается в достаточном количестве. К данному дефекту приводят также мутации в гене *SERPING1*. ВАО второго типа характеризуется снижением количества С4 более чем на 50 % от нижней границы нормы при нормальном или повышенном уровне С1-ингибитора. Нефункционирующий ингибитор не расходуется и накапливается в сыворотке крови.

Приблизительно 25 % от всех мутаций в гене *SERPING1* являются мутациями *de novo*, поэтому семейный анамнез может быть не отягощен [5]. Когда мутация выявлена, необходимо определить ее носительство у симптомных родственников и всех сиблингов даже без клинической манифестации ангионевротических отеков.

ВАО третьего типа (≈1 %) характеризуется тем, что концентрация С1-ингибитора и С4 в плазме крови остается в пределах нормы. ВАО третьего типа условно делят на два подтипа: ВАО с мутацией в гене *FXII* (*FXII-HAE*) и ВАО с мутацией в одном из генов, участвующих в каскаде взаимодействий формирования брадикинин-зависимых отеков *(U-HAE*).

Цель исследования – оценить в когорте пациентов Республики Беларусь спектр генетических нарушений, лежащих в основе врожденного ангионевротического отека, и определить их носительство у симптомных родственников в семье и у всех сиблингов даже без клинической манифестации данного отека.

Материалы и методы исследования. В молекулярно-генетическое исследование было включено 68 пациентов, у которых предполагалось наличие ВАО, как с семейным анамнезом, так и без него. Данная группа была сформирована на основании клинической картины отеков и результатов лабораторных тестов измерения уровней $C3_c$, C4, C1-INH. Информированное согласие было получено у всех пациентов и/или их официальных опекунов. Для молекулярно-генетического исследования использовали периферическую кровь с антикоагулянтом К2 ЭДТА.

Кровь подвергали первичной обработке для лизиса эритроцитов и получения суспензии лейкоцитов, из которой в последующем методом фенол-хлороформной экстракции выделяли ДНК.

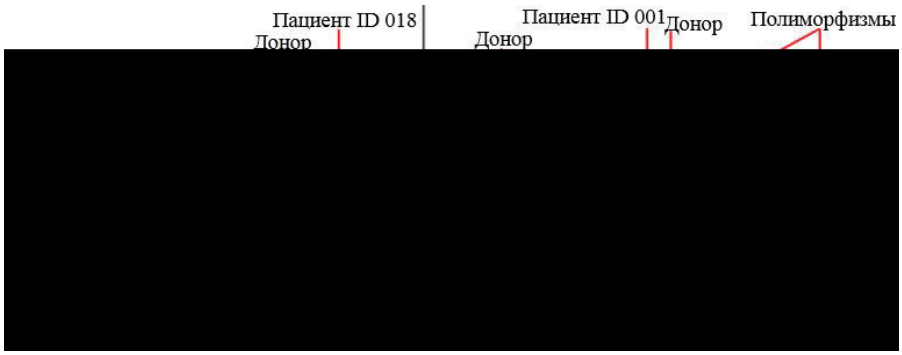
С выделенной ДНК проводили серию ПЦР на искомый ген (*SERPING1*). Подбор праймеров осуществляли с учетом следующих требований: длина праймеров – 18–22 нуклеотида, температура отжига – 55–65 °C, содержание GC-пар – не более 70 %, отсутствие на 3′-конце стабильных петель, неспособность формировать праймер-димеры со вторым праймером, отсутствие кластеров повторяющихся нуклеотидов, отсутствие альтернативных сайтов отжига прямого и обратного праймеров на ДНК человека в пределах одной хромосомы. Подобранные пары праймеров позволяли амплифицировать не только последовательности экзонов, но и сплайс-сайты. После прохождения ПЦР амплификат проверяли в агарозном геле на наличие специфического продукта. Для обнаружения мутантных аллелей все состоятельные образцы подлежали следующему этапу – SSCP (использовали 10 %-ный полиакриамидный гель, в котором соотношение акриламид/бисакриламид составляло 39:1). Образцы, в которых конформация однонитевых фрагментов изменилась по сравнению с контролем, секвенировали на генетическом анализаторе ABI 3130, Hitachi. С 2018 г. для диагностики ВАО стали применять также высокопроизводительное секвенирование (NGS) ампликонов гена *SERPING1* на генетическом анализаторе MiSeq, Illumina. Для высокопроизводительного секвенирования праймеры подбирали таким образом, чтобы с помощью полученных фрагментов анализировать кодирующие области и прилегающие к ним сплайс-сайты, Alu-регионы и регуляторную часть. Все клинически значимые изменения подтверждали секвенированием по Sanger либо MLPA.

Полученные по результатам секвенирования нуклеотидные последовательности пациента сравнивали с референсными [6]. При капиллярном секвенировании анализ проводили при помощи специализированного программного обеспечения Sequencing Analysis 5.2 и BioEdit. При применении высокопроизводительного секвенирования данные обрабатывали с помощью автоматизированного алгоритма, включающего выравнивание прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19), постпроцессинг выравнивания, выявления вариантов и фильтрации вариантов по качеству, а также аннотации выявленных вариантов с применением программы VariantStudio3.0 и IGV. Выявленные однонуклеотидные отличия анализировали с применением компьютерной программы предсказания патогенности PolyPhen2. Онлайн-программу HOPE использовали для поиска отличий и оценки влияния мутации на размер, заряд и уровень гидрофобности; на контакты, нарушенные изменением аминокислоты, и структурные домены, в которых расположена аминокислота.

Результаты и их обсуждение. В молекулярно-генетическое исследование было включено 68 пациентов (40 (58,8 %) женщин и 28 (41,2 %) мужчин), предположительно имевших ВАО, с семейным анамнезом или без него. Данная группа была сформирована на основании клинической картины отеков и результатов лабораторных тестов измерения количества $C3_c$, C4, C1-INH.

Всем 68 пациентам выполнялся прескрининг экзонов гена *SERPING1* методом исследования конформационного полиморфизма однонитевой ДНК по подвижности в полиакриамидном геле (SSCP) (рис. 1), с последующим подтверждением наличия мутации с помощью капиллярного секвенирования по Sanger.

Если по результатам SSCP отличия отсутствовали либо при секвенировании отличающегося фрагмента у пациентов был выявлен непатогенный полиморфизм, продолжали прямое секвенирование всех экзонов, поскольку метод SSCP позволяет визуализировать только 60–70 % от общего числа имеющихся отличий и мутацию можно упустить. С 2018 г. для диагностики ВАО нами стало применяться также высокопроизводительное секвенирование (NGS) ампликонов гена *SERPING1*, что позволило обойтись без предскринига SSCP. Праймеры для высокопроизводительного секвенирования подбирали таким образом, чтобы иметь возможность с помощью полученных фрагментов анализировать кодирующие области и прилегающие к ним сплайс-сайты, Alu-регионы и регуляторную часть. Методика позволяет обследовать до 24 пациентов одновременно, что значительно сокращает стоимость и время, а также повышает точность выполнения молекулярно-генетического исследования.



a *b*

Рис. 1. Конформационный полиморфизм однонитевой ДНК в полиакриамидном геле (показаны отличия в подвижности ДНК пациентов ID 018 (*a*), ID 001 (*b*) и здорового донора)

Fig. 1. Conformational polymorphism of single-stranded DNA in a polyacryamide gel (shows the differences in the mobility of the DNA of patients ID 018 (*a*), ID 001 (*b*) and a healthy donor)

Молекулярно-генетический анализ подтвердил диагноз ВАО у 39 пациентов. В соответствии с полученными результатами молекулярно-генетического исследования определяли носительство мутации у симптомных родственников в семье и всех сиблингов, даже без клинической манифестации ВАО. В результате 6 пациентам диагноз был поставлен на досимптомной стадии. У 17 обследуемых родственников семейной мутации не выявлено. По итогам нашего исследования всего у 45 пациентов (64,44 % женщин, 35,56 % мужчин) из 19 неродственных семей

Рис. 2. Результаты молекулярно-генетического исследования гена *SERPING1*, визуализированные в программе Sequencing Analysis 5.2

Fig. 2. Molecular genetic results of the gene *SERPING1* visualized in the program Sequencing Analysis 5.2

диагноз ВАО был подтвержден генетически. У двух пациентов из одной семьи обнаружена миссенс-мутация, приводящая к формированию ВАО второго типа. Остальные выявленные мутации приводили к формированию ВАО первого типа (43 пациента).

Мутационный скрининг кодирующей области гена *SERPING1* и прилегающих к ним сплайс-сайтов выявил 19 различных мутаций. В зависимости от типа мутации распределились следующим образом: 17 (37,7 %) дефектов в сплайс-сайтах, 15 (33,3 %) миссенс-мутаций, 8 (17,8 %) небольших делеций, приводящих к сдвигу рамки считывания, 3 (6,7 %) крупные делеции, 2 (4,5 %) нонсенс-мутации. Из них 9 мутаций ранее не были описаны в литературе. Мутации *de novo* были выявлены у 8 (17,78 %) пациентов, т. е. их семейный анамнез не был отягощен. Найденные мутации представлены в виде капиллярного секвенирования на рис. 2. Генетическая характеристика выявленных мутаций в гене *SERPING1* в когорте пациентов Республики Беларусь представлена в табл. 1. Наличие крупной делеции, а именно делеции четвертого экзона, у трех членов одной семьи было подтверждено MLPA-анализом (мультиплексная проба-зависимая лигазная реакция) и методом NGS, а затем с помощью программы in/del SNV kit.

Т а б л и ц а 1. **Генетическая характеристика выявленных мутаций в гене SERPING1 в когорте пациентов Республики Беларусь**

T a b l e 1. **Genetic characteristics of the identified mutations in the SERPING1 gene in the cohort of patients of the Republic of Belarus**

№ семьи	К-во пациентов	Экзон	Выявленная мутация		Тип мутации	PolyPhen2	dbSNP ID	Автор (год)
			по кодирующей	по белку				
1	7	3	c. 550+2 T→C		Splising			Наши данные
2	5	8	c. 1478 G→A	p. Gly49Glu	Missense	1,000	CM022845	Kalmar L. с соавт. (2003)
3	1	3	c. 520-524del ATCGC	p. Ile174Glnfs254X	Frameshift			Наши данные
4	5	8	c. 1293 del A	p. Thr431Thrfs449X	Frameshift			Наши данные
5	3	4	Del 4 exon		Large del			Gößwein T. с соавт. (2008)
6	1	3	c. 289 C→T	p. Gln97Stop	Nonsense		CM128686	Zuraw B. (2017)
7	2	4	c. 551-1 G→A		Splising			Наши данные
8	1	7	c. 1106 del A	p. Asp369Alafs396X	Frameshift		CD033556	Kalmar L. с соавт. (2003)
9	1	3	c. 301 C→T	p. Gln101Stop	Nonsense			Andrejevi Ä с соавт. (2015)
10	5	4	c. 551-1 G→C		Splising			Наши данные
11	1	5	c. 744-745 del CA	p. Pro248Profs255X	Frameshift			Наши данные
12	2	8	c. 1397 G→A	p. Arg466His	Missense	0,66	rs121907948	Skriver K. с соавт. (1989)
13	2	2	c. 51+3 A→G		Splising		CS053487	Duponchel C. с соавт. (2006)
14	1	7	c. 1202 T→C	p. Ile401Thr	Missense	0,949		Наши данные
15	1	8	c. 1493 C→T	p. Pro498Leu	Missense	1,000		Gößwein T. с соавт. (2008)
16	1	6	c. 890-2 A→G		Splising		D0077: g.9903 A→G	Bowen B. с соавт. (2001)
17	1	7	c. 1037 A →C	p. Gln346Pro	Missense	0,996		Наши данные
18	1	6	c. 1001 A→C	p. His334Pro	Missense	0,969		Наши данные
19	4	7	c. 1058 T→C	p. Leu353Pro	Missense	1,000		Gößwein T. с соавт. (2008)

П р и м е ч а н и е. Запись нуклеотидов представлена согласно референсной последовательности ENST00000278407.8.

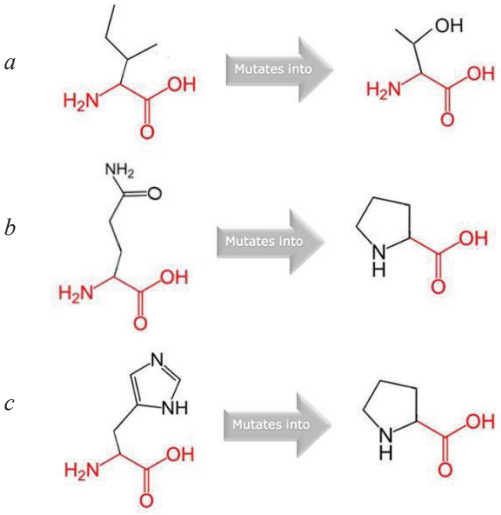


Рис. 3. Структурные различия между аминокислотами дикого типа и мутантными (*a* – p. Ile401Thr; *b* – p. Gln346Pro; *c* – p. His334Pro)

Fig. 3. Structural differences between wild-type and mutant amino acids (*a* – p. Ile401Thr; *b* – p. Gln346Pro; *c* – p. His334Pro)

Как видно из табл. 1, ранее нами выявлены не описанные в литературе мутации: три мутации в сплайс-сайтах (c. 550+2 T→C, c. 551-1 G→A, c. 551-1 G→C), которые были детектированы у 7, 2 и 5 пациентов соответственно из трех неродственных семей; три делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания и формированию преждевременного стоп-кодона (c. 520-524 del ATCGC (p. Ile 174 Gln fs 254 X), c. 1293 del A (p. Thr431Thr fs 449 X), c. 744-745 del CA (p. Pro248Profs255 X)), которые были детектированы у 7 пациентов из трех неродственных семей; три миссенс мутации (c. 1202 T→C (p. Ile 401 Thr), c. 1037 A →C (p. Gln 346 Pro), c. 1001 A→C (p. His 334 Pro)).

Выявленные нами однонуклеотидные замены, приводящие к изменению одной аминокислоты на другую (p. I401T, p. Q346P, p. H334P), были проанализированы с применением компьютерной программы предсказания патогенности PolyPhen2. Для всех замен результат предсказания патогенности оценен как «высокопатогенный». Имеются структурные различия между аминокислотами дикого типа и мутантными (рис. 3). Так, аминокислоты дикого типа и мутантные различаются по размеру, причем мутантные аминокислоты меньше. Следовательно, мутация приведет к образованию пустого места в ядре белка. Вследствие имеющихся различий в размерах между аминокислотами новая аминокислота, находясь в неправильном положении, не может образовать ту же водородную связь, что и исходная аминокислота дикого типа. Поскольку все мутантные аминокислоты являются более гидрофобными, чем аминокислоты дикого типа, это приводит к потере гидрофобных взаимодействий в ядре белка. Различия в гидрофобности будут влиять на образование водородной связи. Мутации приведут к потере водородных связей в ядре белка и в результате нарушат правильное сворачивание. Все аминокислоты, находясь в домене, который важен для функциональной активности белка, контактируют с другим доменом, который также важен для его функциональной активности. Взаимодействие между этими доменами может быть нарушено мутациями, что оказывает влияние на функциональную способность белка.

Результаты исследования всех анализируемых признаков показали, что выявленные нами изменения аминокислот будут патогенными и будут влиять на функциональные способности и структурную стабильность белка C1-NH [7].

Сравнительная характеристика выявленных нами генетических нарушений типов мутаций с мировыми данными приведена в табл. 2.

Т а б л и ц а 2. **Сравнительная характеристика выявленных генетических нарушений с мировыми данными [8]**

T a b l e 2. **Comparative characteristics of the identified genetic disorders with world data**

Тип мутации	Наши данные, %	Мировые данные, %
Миссенс-мутации	33,3	34
Сдвиг рамки считывания из-за небольших делеций или вставок	17,8	31
Крупные делеции и реаранжировки	6,7	17
Дефекты в сплайс-сайтах	37,7	10
Нонсенс-мутации	4,5	7
Регуляторные мутации	–	1
De novo мутации	17,78	25

В целом полученные нами результаты сопоставимы с мировыми данными, за исключением одного сильно отличающегося показателя – частоты встречаемости дефектов в сплайс-сайтах. Такое смещение произошло в первую очередь из-за большого числа пациентов с данным типом мутации (17/45), которые относятся к 5 (5/19) семьям.

Заключение. Молекулярно-генетическая диагностика необходима для своевременной постановки правильного диагноза, определения дальнейшей тактики ведения пациента. Изучение патогенеза наследственных форм ангионевротических отеков на молекулярно-генетическом уровне позволяет проводить не только дифференциальную диагностику, но и верифицировать ВАО на досимптомной стадии.

В результате нашего исследования у 45 пациентов (64,44 % женщин, 35,56 % мужчин) из 19 неродственных семей генетически был подтвержден диагноз ВАО. У двух пациентов из одной семьи была выявлена миссенс-мутация, приводящая к формированию ВАО второго типа. Остальные выявленные мутации приводили к формированию ВАО первого типа (43 пациента).

В Республике Беларусь в когорте пациентов с ВАО, как правило, преобладают миссенс-мутации и дефекты в сплайс-сайтах – 33,3 и 37,7 % соответственно.

По результатам исследования 6 пациентам на основании выявленной мутации, характерной для их семьи, был поставлен диагноз «врожденный ангионевротический отек» еще на досимптомной стадии.

Выявлено также 9 мутаций (ранее не описанных в литературе), которые приводят к формированию ВАО.

Мутации *de novo* были найдены у 8 (17,78 %) пациентов, т. е. их семейный анамнез не был отягощен.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № М18М-004 от 30 мая 2018 г.).

Acknowledgements. This work was supported by the Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research (Grant no. M18M-004 of May 30, 2018).

Список использованных источников

1. 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

2. Ferkas, H. Pathophysiology and clinic of primary angioedema with normal C1 inhibitor / H. Ferkas, A. Grumach, M. Riedl // Primary angioedema with normal C1 inhibitor What is new? (October 3–5, 2018). – Gazzada Schianno, Italy, 2018. – P. 26–37.

3. Углова, Т. А. Первичный иммунодефицит: руководство для врачей и пациентов / Т. А. Углова. – Минск : Наша Идея, 2018. – 161 с.

4. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff [Electronic resource]. – Mode of access : http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php. – Date of access : 03.10.2018.

5. Agostoni, A. Inherited C1 inhibitor deficiency / A. Agostoni // Complement Inflamm. – 1989. – Vol. 6. – P. 112–118.

6. Ensembl genome browser 95 [Electronic resource]. – Mode of access : http://www.ensembl.org/index.html. – Date of access : 05.04.2019.

7. Protein structure analysis of mutations causing inheritable diseases. An e-Science approach with life scientist friendly interfaces / H. Venselaar [et al.] // BMC Bioinformatics. – 2010. – Vol. 11, N 1. – P. 1–10. https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-548

8. Anastasios E. Germenis. Genotyping C1-INH defciency patients: methods, pitfalls and biases // Allergy, Asthma Clin. Immunol. – 2017. – 13 (Suppl. 2). – P. 4. https://doi.org/10.1186/s13223-017-0198-5

References

1. 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

2. Ferkas H., Grumach A., Riedl M. Pathophysiology and clinic of primary angioedema with normal C1 inhibitor. *Primary angioedema with normal C1 inhibitor What is new? (October 3–5, 2018).* Gazzada Schianno, Italy, 2018, pp. 26–37.

3. Uglova T. A. *Primary immunodeficiency disease: a guide for doctors and patients.* Minsk, Nasha Ideya Publ., 2018, 161 p. (in Russian).

4. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff. Available at: http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php (accessed 03.10.2018).

5. Agostoni A. Inherited C1 inhibitor deficiency. *Complement Inflamm*, 1989, vol. 6, pp. 112–118.

6. Ensembl genome browser 95. Available at: http://www.ensembl.org/index.html (accessed 05.04.2019).

7. Venselaar H., Te Beek T. A. H., Kuipers R. K. P., Hekkelman M. L., Vriend G. Protein structure analysis of mutations causing inheritable diseases. An e-Science approach with life scientist friendly interfaces. *BMC Bioinformatics*, 2010, vol. 11, no. 1, pp. 1–10. https://doi.org/10.1186/1471-2105-11-548

8. Anastasios E. Germenis. Genotyping C1-INH defciency patients: methods, pitfalls and biases. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 2017, 13 (Suppl. 2). – P. 4. https://doi.org/10.1186/s13223-017-0198-5

Информация об авторах

Гурьянова Ирина Евгеньевна – науч. сотрудник. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии (ул. Фрунзенская, 43, 223053, Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь). E-mail: guryanovairina1985@gmail.com

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

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

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

Information about the authors

Irina E. Guryanova – Researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: guryanovairina1985@gmail.com

Katsiaryna A. Paliakova – Junior researcher. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: polyakovakat86@gmail.com

Mikhail V. Belevtsev – Ph. D. (Biol.), Assistant Professor, Head of Research Department. Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology (43, Frunzenskaya Str., v. Borovliany, 223053, Minsk Region, Republic of Belarus). E-mail: belevtcev_m@mail.ru

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