

ПРИМЕНЕНИЕ БИОИНФОРМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАСЛЕДСТВЕННЫМ АНГИОТЕКОМ

Печникова Н.А.¹, Останкова Ю.В.¹, Тотолян Арег А.^{1,2}

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Первичные иммунодефициты (ПИД) – гетерогенная группа наследственных заболеваний, приводящих к нарушению иммунной защиты. Зачастую диагноз невозможно поставить без выявления мутаций, приводящих к развитию заболевания. Для многих ПИД отсутствует четкое представление об этиологии, патогенезе и задействованных генах. Очевидна необходимость определения генов-кандидатов, потенциально способных приводить к развитию того или иного ПИД.

Наследственный ангиоотек (НАО) – редкое генетически детерминированное заболевание, сопровождающееся рецидивирующими отеками мягких тканей и подслизистых оболочек, представляющими угрозу жизни пациентов. Диагноз ставят с учетом клинической картины, семейного анамнеза, лабораторных показателей значений C1-ингибитора эстеразы, компонента 4 комплемента, компонента Iq комплемента, антител к C1 и генетическом тестировании на ряд мутаций в генах *SERPING1*, *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6*. Однако в патогенезе могут быть задействованы другие гены, негативный эффект мутаций которых еще не изучен. Поскольку в развитии не моногенных заболеваний, к каковым относится и НАО, может быть задействована обширная сеть генов, особенно важным представляется определение групп наиболее вероятных генов-кандидатов, предположительно участвующих в развитии патологии.

Цель – выявить с помощью биоинформатического анализа гены-кандидаты развития/патогенеза НАО и раскрыть их биологический контекст.

В качестве основы для анализа использовали группу генов, мутации в которых достоверно ассоциированы с НАО: *SERPING1*, *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6*. Для построения генетических и белок-белковых сетей, идентификации биологического контекста отобранных генов-кандидатов задействовали ряд веб-ресурсов: HumanNetv3, GeneMania, FUMA GWAS в режиме GENE2FUNC.

Идентифицированы сто потенциальных генов-кандидатов, мутации в которых могут быть связаны с НАО. Определен биологический контекст выявленных генов. Данные биологического контекста, генетических и белок-белковых взаимодействий позволили исключить ряд генов из списка наиболее вероятных участников патогенеза и разделить оставшиеся на группы с большим или меньшим

Адрес для переписки:

Останкова Юлия Владимировна
ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.
Тел.: 8 (812) 233-20-92.
E-mail: shenna1@yandex.ru

Address for correspondence:

Ostankova Yulia V.
Saint Petersburg Pasteur Institute
1197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14.
Phone: 7 (812) 233-20-92.
E-mail: shenna1@yandex.ru

Образец цитирования:

Н.А. Печникова, Ю.В. Останкова, Арег А. Тотолян
«Применение биоинформатического анализа для выявления генов-кандидатов, ассоциированных с наследственным ангиоотеком» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 5. С. 1027-1046.
doi: 10.15789/1563-0625-AOB-2579

© Печникова Н.А. и соавт., 2022

For citation:

N.A. Pechnikova, Yu.V. Ostankova, Areg A. Totolian
“Application of bioinformatical analysis to identify candidate genes associated with hereditary angioedema”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2022, Vol. 24, no. 5, pp. 1027-1046.
doi: 10.15789/1563-0625-AOB-2579

DOI: 10.15789/1563-0625-AOB-2579

потенциалом вовлеченности. К группе наиболее вероятных генов-кандидатов НАО можно отнести: *PLAT, HRG, SERPINA1, SERPINF2, MASP2, GRB14, CIQBP, DOK2, KLKB1, F11, TEK, KLK10, KRT1, APOH, CPB2, F2*.

Полученные результаты могут оказать существенную помощь в изучении молекулярного механизма НАО, а также в диагностике и прогнозе течения заболевания. Выявленные гены-кандидаты потенциально способны служить диагностическими биомаркерами для пациентов с необъяснимым ангиоотеком.

Применение биоинформатических методов позволяет определить список генов-кандидатов, предположительно вовлеченных в патогенез заболевания или усугубляющих его течение, получить актуальную информацию о биологическом контексте выявленных генов. Понимание генетических основ и патофизиологии ПИД может способствовать определению новых диагностических и терапевтических целей.

Ключевые слова: биоинформатический анализ, первичные иммунодефициты, наследственный ангиоотек, гены-кандидаты, патогенетически значимые мутации, анализ in silico

APPLICATION OF BIOINFORMATICAL ANALYSIS TO IDENTIFY CANDIDATE GENES ASSOCIATED WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA

Pechnikova N.A.^a, Ostankova Yu.V.^a, Totolian Areg A.^{a, b}

^a Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Primary immunodeficiencies (PID) are a heterogeneous group of hereditary diseases that lead to impaired immune defense. Often, the diagnosis cannot be made without identifying mutations that lead to the development of the disease. For many PIDs, there is no clear understanding of the etiology, pathogenesis, and genes involved. There is an obvious need to identify candidate genes potentially capable of leading to the development of PIDs.

Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetically determined disease, accompanied by recurrent edema of soft tissues and submucosal membranes, posing a threat to the life of patients. Diagnosis is based on the clinical presentation, family history, laboratory values of C1-esterase inhibitor, complement component 4, complement component 1q, antibodies to C1 and genetic testing for a number of mutations in the genes *SERPING1, F12, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6*. However, pathogenesis may involve other genes in which the negative effect of mutations has not yet been studied. HAE is a non-monogenic disease that may involve an extensive network of genes. It seems important to determine the groups of the most probable candidate genes presumably involved in the development of pathology.

Aim – to identify, using bioinformatics analysis, candidate genes for the development/pathogenesis of HAE and to reveal their biological context.

The analysis was based on a group of genes, mutations in which are significantly associated with HAE: *SERPING1, F12, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6*. To analyse genetic and protein–protein networks and identify the biological context of the selected candidate genes, a number of web resources were used: HumanNetv3, GeneMania, FUMA GWAS in the GENE2FUNC mode.

One hundred potential candidate genes in which mutations can be associated with HAE have been identified. The biological context of the identified genes was determined. The data of the biological context, genetic and protein-protein interactions made it possible to exclude a number of genes from the list of the most likely participants in pathogenesis and divide the remaining ones into groups with a greater or lesser potential for involvement. The group of the most likely HAO candidate genes includes *PLAT, HRG, SERPINA1, SERPINF2, MASP2, GRB14, CIQBP, DOK2, KLKB1, F11, TEK, KLK10, KRT1, APOH, CPB2, F2*.

The results obtained can provide significant assistance in the study of the HAE molecular mechanism, as well as in the diagnosis and prognosis of the disease course. The identified candidate genes have the potential to serve as diagnostic biomarkers for patients with unexplained angioedema.

The use of bioinformatic methods makes it possible to determine the list of candidate genes that are presumably involved in the disease pathogenesis or aggravate its course, and to obtain up-to-date information about the biological context of the identified genes. Understanding the genetic underpinnings and pathophysiology of PID may help define new diagnostic and therapeutic targets.

Keywords: bioinformatical analysis, primary immunodeficiencies, hereditary angioedema, candidate genes, pathogenetically significant mutations, in silico analysis

Введение

Первичные иммунодефициты (ПИД) – гетерогенная группа наследственных заболеваний, приводящих к нарушению работы одного или нескольких механизмов иммунной защиты. Длительное время считалось, что основное проявление ПИД представлено множественными, повторяющимися, оппортунистическими инфекциями, а сами заболевания характерны только для детей и всегда становятся причиной летальных исходов. Однако к настоящему времени представления о ПИД существенно изменились. На сегодняшний день, согласно данным Европейского общества иммунодефицитов (European Society for Immunodeficiencies – ESID) и Европейской справочной сети по редким первичным иммунодефицитам, аутовоспалительным и аутоиммунным заболеваниям (European Reference Network Rare Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Disease – ERN RITA), известно более 400 форм генетически подтвержденных ПИД [9]. Клиническая тяжесть их колеблется от легкой до потенциально опасной для жизни, дебют ряда заболеваний возможен в любом возрасте, а иммунопатологические проявления крайне разнообразны и могут протекать под маской инфекционных, аллергических, аутоиммунных, онкологических и других заболеваний. В Российской Федерации ежегодная рождаемость детей с ПИД составляет приблизительно 1 на 16-17 тысяч новорожденных, а наибольшая частота выявления ПИД среди детей составила 1 на 100-150 тысяч, смертность при этом составляет не менее 4-5,5% [2].

Учитывая, что симптомы ПИД обычно не специфичны, значимой проблемой данной группы заболеваний остается гиподиагностика – большинство пациентов с ПИД скрыты под маской других диагнозов (достаточно упомянуть проблему часто и длительно болеющих детей). Данное обстоятельство приводит к несвоевре-

менному и неадекватному лечению, а у пациентов с тяжелыми формами ПИД – к 100%-ной летальности.

При первичном выявлении заболевания у подростков и взрослых пациентов характер течения и клинических проявлений отличается вариабельностью даже в рамках одной нозологической формы [3]. При этом преимущественно сглаженная клиническая картина при первичном выявлении не позволяет рассчитывать на то, что заболевание будет протекать в легкой форме, так как у одного и того же больного приступы могут различаться по продолжительности и тяжести состояния пациента, в том числе способны приводить к летальным исходам.

Диагностика таких ПИД, которые впервые дебютируют или выявляются в подростковом и взрослом возрасте, в основном строится на данных клинической картины, анамнеза и специфических лабораторных показателей. Создание определенных алгоритмов лабораторной диагностики при работе с такими пациентами остается актуальной задачей, так как зачастую диагноз невозможно поставить без выполнения генетических тестов, выявления мутаций, приводящих к развитию заболевания. В то же время для многих ПИД отсутствует четкое представление об этиологии и патогенезе, а также задействованных в процессе генах. Так, среди 2728 больных в Российском регистре ПИД, генетическое тестирование было проведено для 1740 пациентов, но только у 77,2% из них определены генетические дефекты, причем диагноз ПИД был генетически подтвержден у 86% детей и только у 12% взрослых. При этом медиана диагностической задержки варьировала от 4 месяцев до 11 лет, в зависимости от заболевания [26].

В некоторых случаях скрининг генетических дефектов может быть выполнен с помощью полноэкзомного секвенирования, позволяющего обнаружить все разнообразие мутаций в геноме от точечных мутаций до крупномасштабных геном-

ных перестроек. Однако при получении такого массива данных возникает проблема избытка информации, анализировать которую крайне сложно, так как, в связи с редкостью заболеваний, невозможны экспериментальные исследования для подтверждения гипотезы о клинической значимости той или иной мутации.

Таким образом, очевидной становится необходимость определения генов-кандидатов, потенциально способных приводить к развитию того или иного первичного иммунодефицита, с использованием современных подходов к анализу геномов методами *in silico*.

Наследственный ангиоотек (НАО) — редкое генетически детерминированное заболевание, симптомы которого обычно впервые наблюдаются в детском и подростковом возрасте, сопровождающееся рецидивирующими отеками мягких тканей и подслизистых оболочек. Преимущественная локализация отеков — конечности, желудочно-кишечный тракт, лицо, ткани ротовой полости, дыхательные пути, что обуславливает опасность отеков для жизни больного [4, 11, 27, 30]. Большинство форм НАО вызваны генетическими дефектами, приводящими к чрезмерному высвобождению высокоэффективного вазоактивного пептида брадикинина [22]. Отеки возникают из-за чрезмерной активности сериновой протеазы калликреина плазмы (рКа), которая расщепляет высокомолекулярный кининоген (НК) с высвобождением брадикинина. Основным физиологическим ингибитором рКа является ингибитор эстеразы С1 (С1-INH) и генетически обусловленное снижение его экспрессии (НАО I типа) или подавление функции (НАО II типа) является причиной наиболее распространенных форм заболевания. Учитывая редкость заболевания (от 1:10 000 до 1:150 000 человек) [30, 31] и отсутствие специфичных симптомов, для подтверждения диагноза необходим учет клинической картины, анамнеза, лабораторных показателей значений С1-INH, компонента 4 компонента (С4), компонента 1q компонента (С1q), антител к С1 [24], а также генетического тестирования на ряд мутаций [1, 10, 31]. Генетическое тестирования в 85% случаев позволяет идентифицировать связанные с дефицитом С1-ингибитора мутации в гене, кодирующем ингибитор плазменной протеазы С1 (*SERPING1*), что позволяет отнести заболевание к НАО I типа. В случае НАО II типа уровень С1-ингибитора в крови пациента соответствует норме или превышает ее при наличии мутации в гене *SERPING1* [31]. Причем мутации, приводящие к НАО I типа, рассредоточены по всей протяженности гена *SERPING1*,

в то время как приводящие к НАО II типа локализованы вокруг петли белкового реактивного центра (RCL), за единственным исключением мутации аминокислотного остатка Lys251, влияющей на функциональность после фолдинга белка. Появление новых технологий, таких как полногеномное секвенирование, позволило также выявить патогенетически значимые мутации в интронных областях (1-й и 6-й интроны) гена *SERPING1*. Реже встречается НАО с нормальным уровнем С1-INH при отсутствии мутаций в гене *SERPING1* (III тип НАО). У пациентов с таким типом НАО показаны ассоциированные с заболеванием мутации в ряде других генов, кодирующих фактор XII (*F12*), плазминоген (*PLG*), ангиопоэтин 1 (*ANGPT1*), кининоген 1 (*KNG1*), миоферлин (*MYOF*) [5, 6, 29], а также гепарансульфат-глюкозамин 3-О-сульфотрансфераза 6 (*HS3ST6*), в котором связанная с НАО мутация была описана только в 2021 году [7]. При отсутствии известных мутаций пациентов с клинической картиной НАО классифицируют как unknown [28, 31]. Все типы НАО наследуются как аутосомно-доминантные признаки с неполной пенетрантностью и незначительной корреляцией генотип-фенотип или ее отсутствием, в результате чего клинические проявления характеризуются неоднородностью [23].

В связи с вышесказанным, предполагают, что в патогенезе НАО могут быть задействованы и другие гены, негативный эффект мутаций которых в настоящее время еще не исследован. Это особенно важно, так как, согласно клиническим рекомендациям и МКБ-11, для подтверждения НАО необходимо проведение генетического анализа и выявление патогенетически значимых мутации в гене *SERPING1* у больных с дефицитом С1-INH, а у пациентов без дефицита — выявление мутаций в иных генах, связанных с развитием заболевания [17]. В некоторых случаях, когда этиология НАО остается неизвестна (НАО-unknown), а также в 5% случаев НАО I типа, когда не удастся определить мутацию при стандартном скрининге гена *SERPING1*, проблема подтверждения диагноза остается [31]. В РФ НАО I и II типов относится к наиболее распространенным ПИД и составляет 22% от всех случаев смертности взрослых больных. Это особенно важно, так как для НАО показана значительная задержка диагностики, составляющая в среднем 11 лет, но варьирующая от 0 до 68 лет [26].

При полногеномном и/или полноэкзомном секвенировании, позволяющем идентифицировать дополнительные, ранее не показанные как участвующие в патогенезе кодирующие и не ко-

дирующие регионы, выявляют множество генов, полиморфные варианты которых в той или иной степени коррелируют с заболеванием и различными его проявлениями. Некоторые из этих генов действительно имеют отношение к заболеванию, в то время как другие — нет, а корреляция может быть связана, например, с близкой локализацией генов или иными причинами. При этом отличить релевантные гены от нерелевантных только на основе ассоциативных *p-values* часто невозможно. А учитывая редкость ПИД в целом и НАО в частности, такие расчеты не будут иметь достаточной статистической силы, необходимой при оценке множества локусов-кандидатов, и требующей тестирования больших популяционных выборок. Необходимо хотя бы очертить группу наиболее вероятных генов-кандидатов для НАО, чтобы при полноэкзомном/полногеномном анализе обращать внимание в первую очередь на мутации именно в этих регионах.

Таким образом, существующие на сегодняшний момент диагностические методы не покрывают всех запросов клинической медицины для пациентов с НАО, в том числе из-за отсутствия информации о генах, мутации в которых потенциально способны приводить к развитию заболевания [28, 31]. Поскольку в развитии не моногенных заболеваний, к каковым относится и НАО, может быть задействована обширная сеть генов, важным аспектом является определение групп потенциальных генов-кандидатов. Такие группы генов с большей долей вероятности могут участвовать в патогенезе заболевания и привлечь внимание исследователей, лечащих врачей и работников диагностических методов.

Целью нашей работы было выявить с помощью биоинформатического анализа гены-кандидаты развития/патогенеза наследственного ангиоотека и раскрыть их биологический контекст.

Материалы и методы

В качестве основы для настоящего анализа использовали группу генов, мутации в которых, согласно литературным источникам, достоверно ассоциированы с НАО: *SERPING1*, *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6*. Указанные гены вводили в качестве целевых/основных/базовых/фоновых для каждого метода анализа.

В рамках биоинформатического анализа задействовали ряд веб-ресурсов для построения генетических и белок-белковых сетей [16, 20, 33]. Была использована обновленная версия веб-приложения HumanNetv3, позволяющего исключить ложноположительные результаты при отборе ассоциированных с заболева-

нием генов [20]. С помощью веб-приложения HumanNetv3 (<https://www.inetbio.org/humannet/pcs.php>) проводили идентификацию потенциальных генов — кандидатов, ассоциированных с НАО. Указанная версия содержит обновленную базу данных генных сетей человека, что позволяет проанализировать белок-белковые взаимодействия (HumanNet-PI) и построить генетические связи. Для идентификации биологического контекста отобранных генов-кандидатов (экспрессии генов, обогащение наборов дифференциально экспрессируемых генов (DEG) в определенной ткани по сравнению со всеми другими типами тканей) был использован веб-ресурс функционального картографирования и аннотации генов FUMA GWAS в режиме GENE2FUNC (<https://fuma.ctglab.nl/gene2func>). Применение FUMA GWAS осуществляли при следующих условиях: ансамблевая версия 92, набор данных экспрессии GTEx v8: 30 основных типов тканей, метод множественной коррекции теста для тестирования обогащения набора генов Бенджамини—Хохберга (ФДР), максимальное скорректированное значение *p* для ассоциации набора генов (<): 0,05, минимальные перекрывающиеся гены с наборами генов (≥): 2. Для визуализации и анализа взаимоотношения целевых генов с другими генами также использовали ресурс GeneMania (<https://genemania.org/>) [16, 33]. Дизайн исследования. (рис. 1).

Результаты

Учитывая то, что в патогенезе НАО могут быть задействованы гены в различных биохимических каскадах, приводящих к гиперпродукции брадикинина [8, 12, 14, 19], предположили, что построение белок-белковых взаимодействий позволит выявить новые, ассоциированные с заболеванием гены. Для идентификации таковых семь генов (*ANGPT1*, *F12*, *HS3ST6*, *KNG1*, *MYOF*, *PLG*, *SERPING1*), мутации в которых приводят к развитию заболевания, были загружены на сервис HumanNetv3. При обработке данных в HumanNetv3 были получены результаты, которые показали, что общее количество потенциальных генов-кандидатов НАО на основе белок-белковых взаимодействий составляет 627 генов. Поскольку для последующего функционального анализа HumanNetv3 рассматривает первую сотню кандидатов, для дальнейшей работы были отобраны гены с прогнозом AUROC (площади под ROC-кривой) до уровня ложноположительных результатов в 1% (рис. 2).

На основании итоговых показателей были отсеяны ложноположительные кандидаты и прове-

Дизайн исследования / Research design

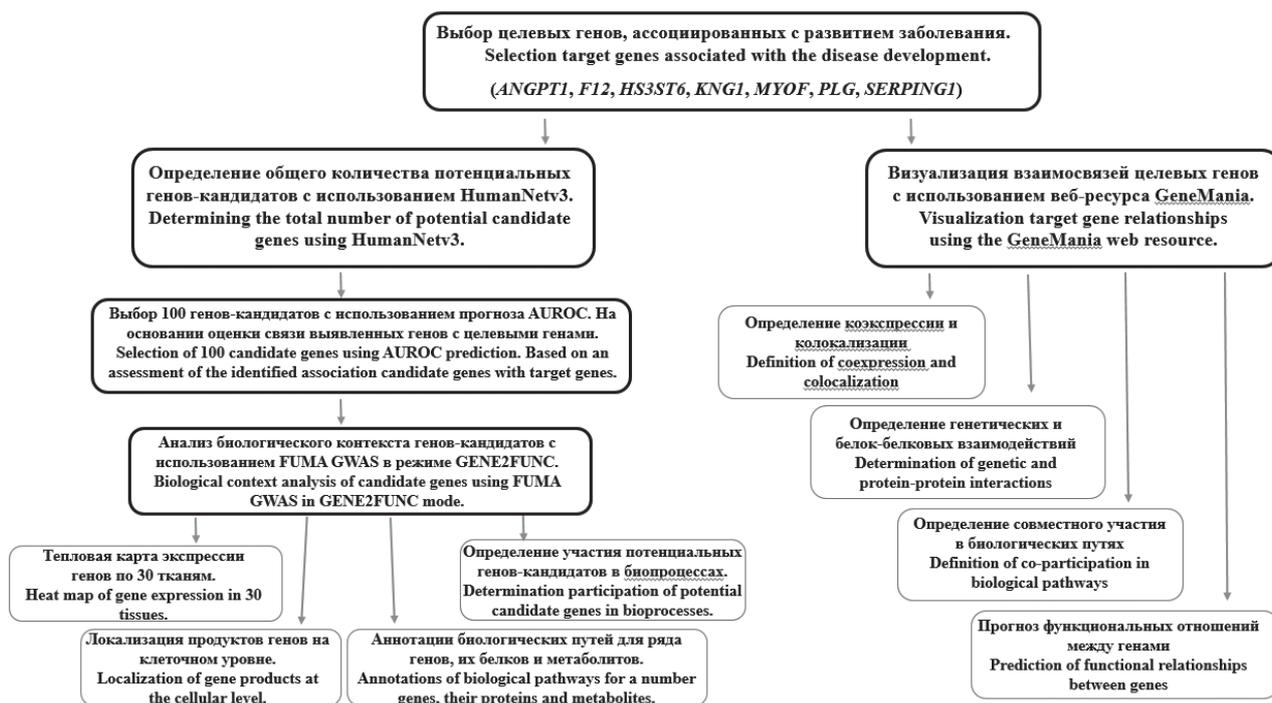


Рисунок 1. Схема используемой в настоящей работе общей методологии анализа *in silico* для выявления генов-кандидатов заболевания

Figure 1. Scheme of the general methodology of *in silico* analysis used in this work to identify disease candidate genes

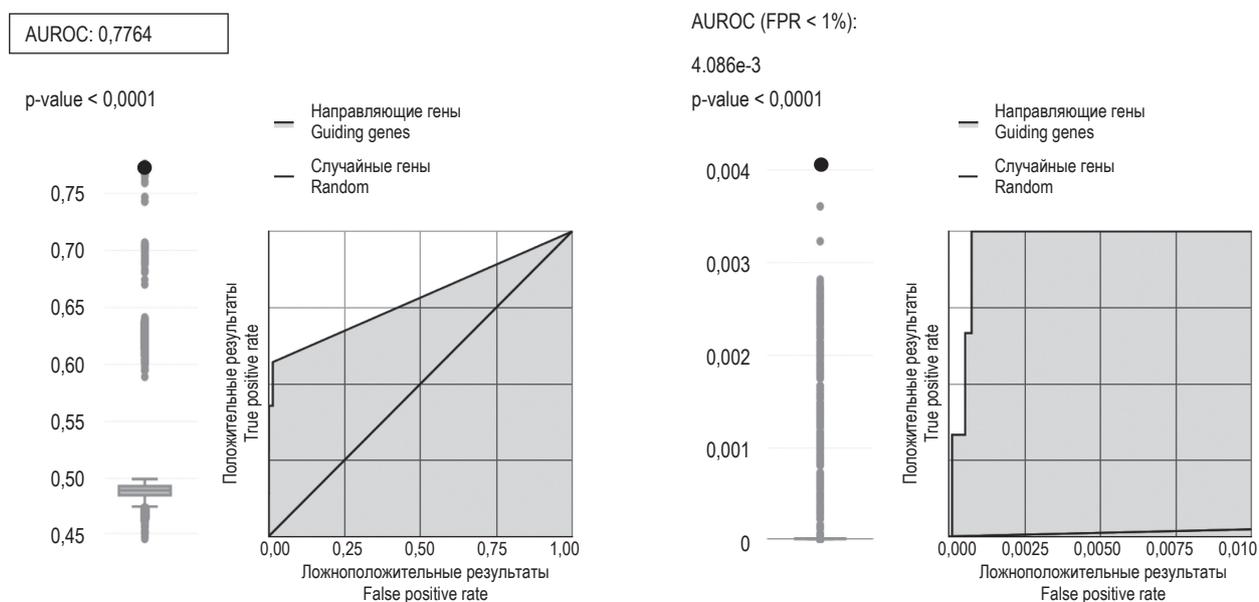


Рисунок 2. AUROC-прогноз генов-кандидатов патогенеза НАО до уровня ложноположительных результатов в 1%

Figure 2. AUROC prediction of candidate genes for the HAE pathogenesis to a false-positive rate of 1%

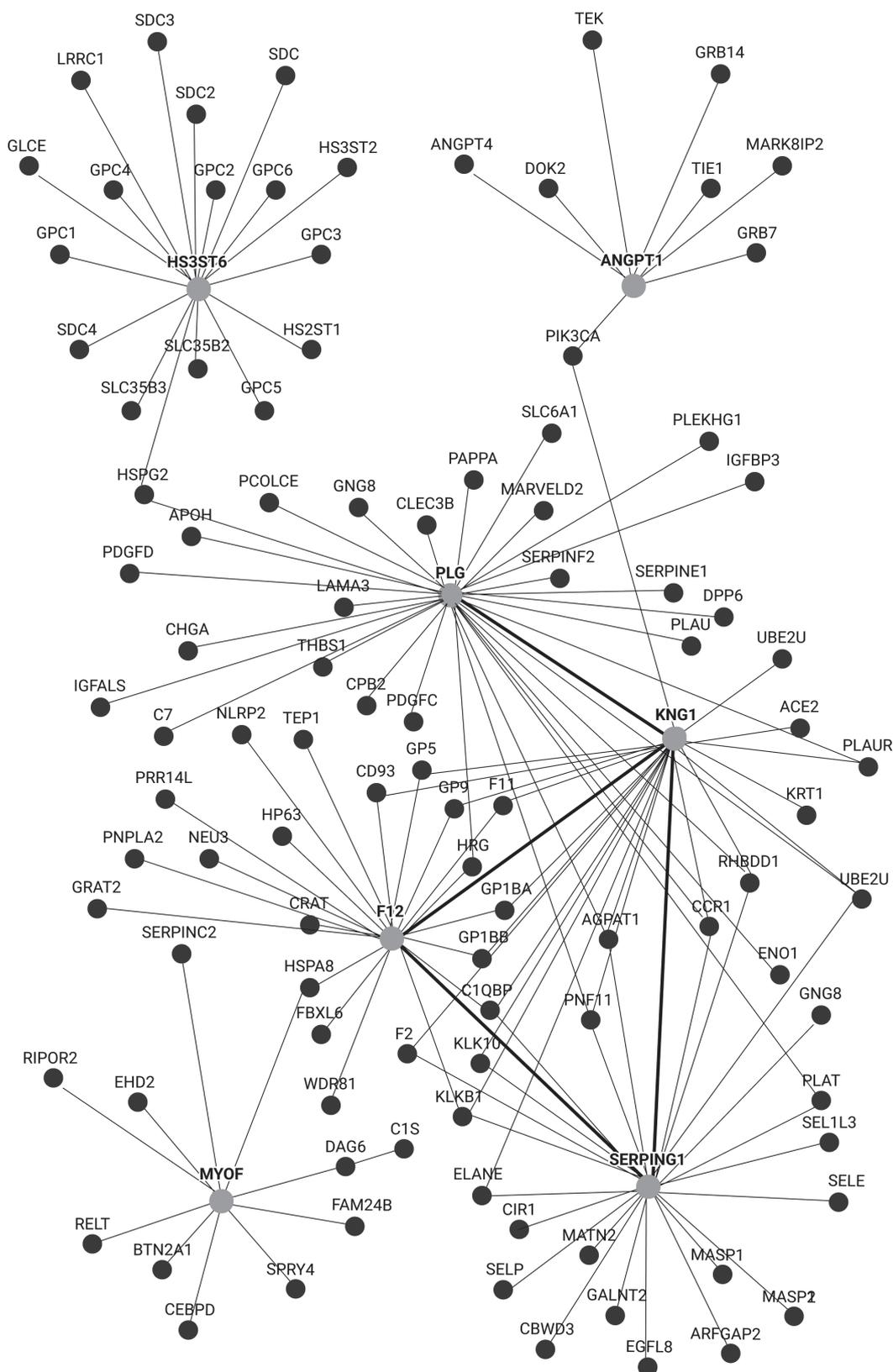


Рисунок 3. Потенциальные гены-кандидаты HAO по данным HumanNet v3 на основе белок-белковых взаимодействий с пороговой оценкой > 2,489

Figure 3. Potential HAE candidate genes according to HumanNet v3 data based on protein-protein interactions with a threshold score > 2.489

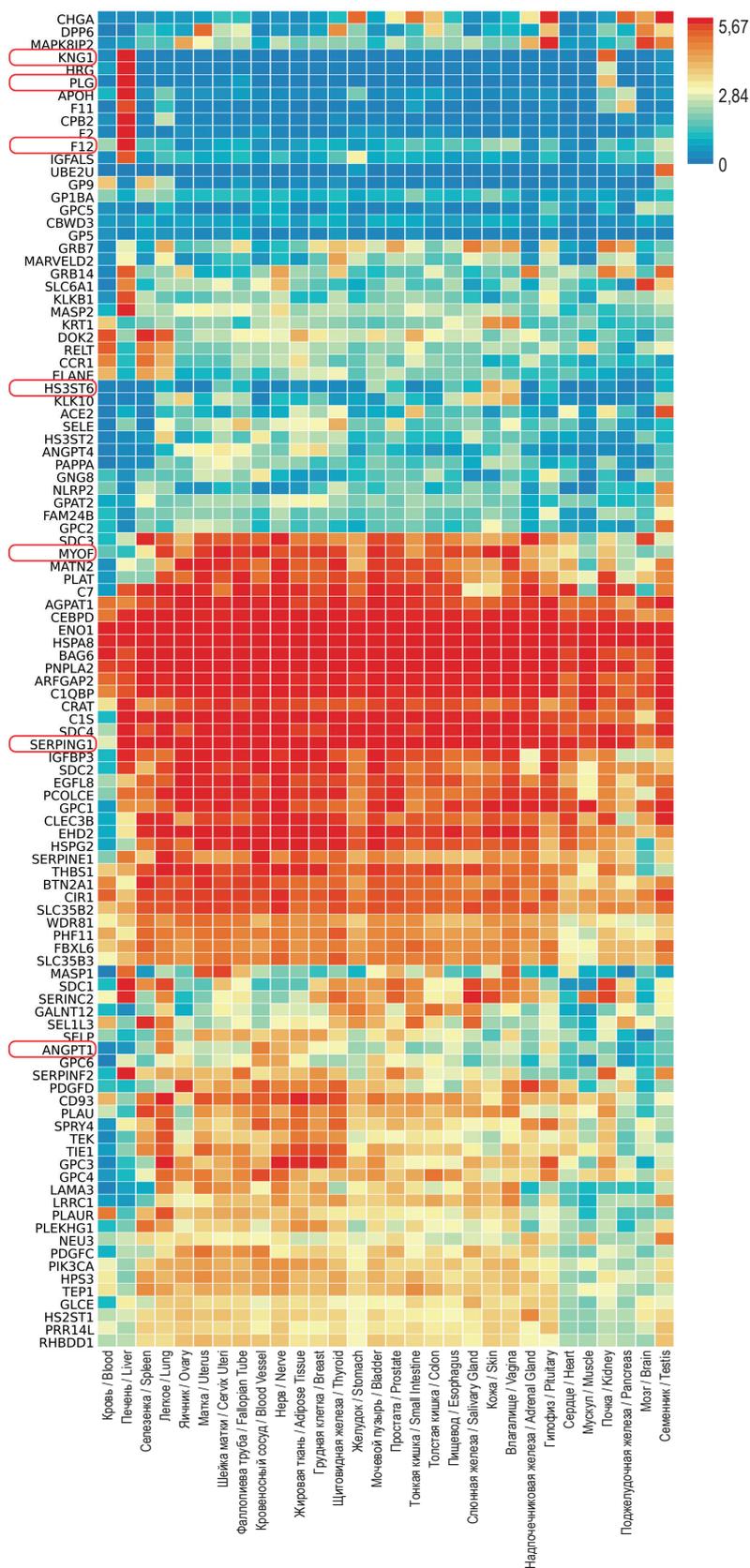


Рисунок 4. Тепловая карта экспрессии анализируемых генов в тканях и органах

Примечание. Отмечены участвующие в патогенезе НАО гены *ANGPT1*, *F12*, *HS3ST6*, *KNG1*, *MYOF*, *PLG*, *SERPING1*.

Figure 4. Heat map of the analyzed genes expression in tissues and organs

Note. The *ANGPT1*, *F12*, *HS3ST6*, *KNG1*, *MYOF*, *PLG*, and *SERPING1* genes involved in the pathogenesis of HAE have been identified.

дено ранжирование выбранных генов по оценке связей между ними и участвующими в патогенезе генами *ANGPT1*, *F12*, *HS3ST6*, *KNG1*, *MYOF*, *PLG*, *SERPING1*. Пороговое значение, используемое для выявления наиболее вероятных генов-кандидатов, отражающее близость с другими генами по правилу взвешивания соседей, составило 2,489. Таким образом, был сформирован список, включающий 100 генов, ранжированных по пороговому значению (оценке связи) от 2,489 до 10,118, мутации в которых могут быть вовлечены в патогенез НАО. Сведения о белок-белковых взаимодействиях и генах, потенциально связанных с заболеванием, представлены на рисунке 3.

Для дальнейшего анализа использовали веб-ресурс FUMA GWAS в режиме GENE2FUNC [<https://fuma.ctglab.nl/gene2func>]. При обработке биологического контекста генов-кандидатов, были использованы обобщенные данные: тепловая карта экспрессии генов по 30 тканям, локализация продуктов генов на клеточном уровне, аннотации биологических путей выявленных генов и их продуктов, а также их функции в организме человека. В качестве целевых/основных/базовых/фоновых и анализируемых генов указывали *SERPING1*, *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6* и 100 первых генов-кандидатов, полученных посредством анализа HumanNetV3.

Согласно данным тепловой карты, демонстрирующей спектр экспрессии РНК от выраженной к более слабой, для исследуемых генов характерна экспрессия в различных органах и тканях, в том числе в тех, которые подвергаются спорадическим отекам при НАО или могут быть косвенно задействованы в патогенезе заболевания (кровеносные сосуды, пищевод, кожа и т. д.) (рис. 4).

Согласно тепловой карте, высокие уровни экспрессии гена *SERPING1* показаны для всех, а гена *MYOF* – для большинства анализируемых тканей и органов. Более низкий уровень экспрессии и меньшее разнообразие тканей и органов демонстрирует ген *ANGPT1* (легкие и кровеносные сосуды), в то время как гены *KNG1*, *PLG* активно экспрессируются только в легких и почках, ген *F12* в легких и в значительно меньшей степени в коже, тканях половых органов, крови, а экспрессия гена *HS3ST6* определена в коже и тканях женских половых органов. Интересно отметить, что более 30 выявленных генов-кандидатов (красный диапазон на рисунке 3) имеют выраженную экспрессию в большинстве тканей, включая кожу, пищевод. Учитывая, что мутации высокоэкспрессирующегося во всех анализируемых тканях гена *SERPING1* представлены в 85%

случаев НАО, можно предположить, что мутации в генах со сходным уровнем экспрессии в большинстве тканей способны оказывать существенное влияние на патогенез НАО в комплексе или моногенно у большинства пациентов. В то же время с НАО могут быть связаны редкие мутации в генах, которые слабо экспрессируются в большинстве тканей, но имеют выраженную экспрессию в тканях верхних дыхательных путей, коже, половых органах, как это представлено для гена *HS3ST6*, или только в тканях печени, как показано для *F12*.

В ходе анализа была получена информация о локализации генетических продуктов на клеточном уровне (рис. 5).

Показано расположение продуктов генов *SERPING1*, *KNG1*, *PLG*, *F12* во внеклеточном матриксе и коллагенсодержащем внеклеточном матриксе, секреторных гранулах и пузырьках, просветах пузырьков, альфа-гранулах тромбоцитов и их просветах, микрочастицах крови. Кроме того, для *PLG* определена представленность продуктов на поверхности клетки, в мембране, в том числе внешней стороне плазматической мембраны и внешнем компоненте мембраны. Для продуктов *KNG1* показаны эндоплазматический ретикулум, который также характерен для *F12*, и его просвет. Представленность продуктов в мембране определена для *ANGPT1* и *MYOF*, продукты последнего выявляли также в цитоплазматических пузырьках.

Получены данные аннотаций путей ряда генетических продуктов (рис. 6).

Данные аннотации биологических путей, подгруженные в результат работы GENE2FUNC с WikiPathways, учитывают информацию по генам, их белкам, а также метаболитам, что позволило быстро выявить задействованность генов, мутации в которых приводят к НАО, в пути активации системы комплемента и коагуляционных каскадов (*SERPING1*, *KNG1*, *F12*, *PLG*), системы комплемента человека (*SERPING1*, *F12*, *PLG*), каскада свертываемости крови (*F12*, *PLG*), пути RAC1/PAK1/p38/MMP2 (*ANGPT1*), PI3K-Akt-mTOR-сигнального пути (*ANGPT1*), сигнального пути PI3K-Akt (*ANGPT1*), генов вовлеченных в острый воспалительный ответ (*KNG1*) и ангиогенез (*ANGPT1*), пути ингибитора АПФ (*KNG1*).

При функциональном картографировании анализируемых генов определено их участие в биологических процессах (табл. 1).

Для дальнейшего анализа осуществляли визуализацию взаимосвязей целевых генов, мутации в которых достоверно ассоциированы с развитием НАО, с использованием веб-ресурса GeneMania.

ТАБЛИЦА 1. УЧАСТИЕ ЗНАЧИМЫХ ДЛЯ РАЗВИТИЯ НАО ГЕНОВ И ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ ПО ДАННЫМ GENE2FUNC (РАНЖИРОВАНЫ ПО УРОВНЮ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ)

TABLE 1. PARTICIPATION OF GENES AND CANDIDATE GENES SIGNIFICANT FOR THE DEVELOPMENT OF HAE IN BIOLOGICAL PROCESSES ACCORDING TO GENE2FUNC DATA (RANKED ACCORDING TO THE LEVEL OF EVIDENTIARY SIGNIFICANCE)

№ No.	Участие Participation	Гены Genes	p-value
1	Фибролиз Fibrololysis	<i>PLAU, F2, SERPING1, KRT1, CPB2, THBS1, SERPINF2, GP1BA, APOH, PLAUR, HRG, KLKB1, F11, F12, PLG, SERPINE1, PLAT</i>	7,67 ⁻³⁷
2	Регуляция коагуляции Regulation of coagulation	<i>SELP, PLAU, F2, SERPING1, KRT1, CPB2, THBS1, SERPINF2, GP1BA, APOH, PLAUR, HRG, KNG1, KLKB1, F11, F12, PLG, SERPINE1, PLAT</i>	3,05 ⁻³¹
3	Ответ на повреждение Response to damage	<i>SELP, PLAU, MYOF, F2, SERPING1, KRT1, CPB2, THBS1, SERPINF2, GP1BA, C1QBP, APOH, PLAUR, EHD2, SDC1, SDC4, GP1BB, CCR1, GP9, PIK3CA, HRG, KNG1, GP5, KLKB1, F11, F12, PLG, SERPINE1, PLAT, MATN2</i>	6,96 ⁻²⁷
4	Активация плазминогена Plasminogen activation	<i>ENO1, PLAU, CPB2, THBS1, SERPINF2, APOH, CLEC3B, KLKB1, F11, F12, SERPINE1, PLAT</i>	7,82 ⁻²⁵
5	Регуляция уровня жидкости в теле Fluid regulation in the body	<i>SELP, PLAU, F2, SERPING1, KRT1, CPB2, THBS1, SERPINF2, GP1BA, C1QBP, APOH, PLAUR, EHD2, GP1BB, GP9, PIK3CA, HRG, KNG1, GP5, KLKB1, F11, F12, PLG, SERPINE1, PLAT</i>	1,41 ⁻²³
6	Процессы, связанные с аминокликаном Processes associated with aminoglycan	<i>HSPG2, SDC3, HS2ST1, GPC5, GPC6, GLCE, HS3ST6, HS3ST2, SDC1, GPC1, SDC4, GPC2, SDC2, ANGPT1, GPC4, GPC3</i>	9,28 ⁻²³
7	Протеолиз Proteolysis	<i>ENO1, MASP2, UBE2U, PLAU, F2, SERPING1, C1S, CPB2, THBS1, WDR81, SERPINF2, APOH, ELANE, PLAUR, KLK10, NLRP2, RHBDD1, CLEC3B, HRG, KNG1, MASP1, KLKB1, F11, F12, BAG6, PLG, PCOLCE, SERPINE1, DPP6, PLAT, FBXL6, PAPP, ACE2, GPC3</i>	6,43 ⁻¹⁹
8	Регуляция ответа на стресс Regulation of response to stress	<i>ENO1, SELP, SELE, PLAU, F2, SERPING1, HSPA8, KRT1, CPB2, THBS1, SERPINF2, GP1BA, C1QBP, APOH, ELANE, PLAUR, MAPK8IP2, HRG, KNG1, KLKB1, F11, F12, BAG6, PLG, SERPINE1, PLAT, TEK, ACE2</i>	3,37 ⁻¹⁵
9	Биологическая адгезия Biological adhesion	<i>SELP, SELE, PLAU, THBS1, IGFALS, SERPINF2, GP1BA, C1QBP, LAMA3, ELANE, CD93, SDC4, GP1BB, CCR1, GP9, PIK3CA, HRG, KNG1, GP5, PLG, SERPINE1, ANGPT1, TEK, ACE2, GPC4</i>	5,04 ⁻¹³
10	Экзоцитоз Exocytosis	<i>SELP, PLAU, SERPING1, HSPA8, KRT1, CHGA, THBS1, SERPINF2, APOH, ELANE, PLAUR, SDC1, CD93, SDC4, CLEC3B, CCR1, HRG, KNG1, PLG, SERPINE1</i>	2,76 ⁻¹²
11	Воспалительный ответ Inflammatory response	<i>HSPG2, SELP, SELE, F2, KRT1, THBS1, SERPINF2, ELANE, NLRP2, SDC1, CCR1, KNG1, KLKB1, F12, SERPINE1, TEK, ACE2</i>	5,16 ⁻¹¹
12	Гуморальный иммунный ответ Humoral immune response	<i>MASP2, F2, SERPING1, C1S, KRT1, CPB2, CHGA, C1QBP, ELANE, HRG, MASP1, C7</i>	5,23 ⁻¹⁰
13	Врожденный иммунный ответ Innate immune response	<i>MASP2, SERPING1, C1S, KRT1, CHGA, C1QBP, NLRP2, MASP1, C7, F12</i>	6,94 ⁻⁴
14	Иммунный эффекторный процесс Immune effector process	<i>MASP2, PLAU, F2, SERPING1, HSPA8, C1S, KRT1, CPB2, CHGA, C1QBP, ELANE, PLAUR, CD93, PIK3CA, MASP1, C7, ANGPT1</i>	1,89 ⁻⁷
15	Регуляция процессов иммунной системы Regulation of immune system processes	<i>MASP2, SELP, F2, SERPING1, PDGFD, C1S, KRT1, CPB2, THBS1, GP1BA, C1QBP, ELANE, SDC4, CCR1, PIK3CA, HRG, MASP1, C7, BTN2A1, BAG6, SERPINE1, ANGPT1</i>	2,20 ⁻⁹

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

№ No.	Участие Participation	Гены Genes	p-value
16	Активация системы комплемента Activation of the complement system	<i>MASP2, F2, SERPING1, C1S, KRT1, CPB2, C1QBP, MASP1, C7</i>	1,35 ⁻⁹
17	Фосфатнодилинозитол-3-киназная сигнализация Phosphatidylinositol-3-kinase signaling	<i>SELP, F2, PDGFD, C1QBP, PIK3CA, PDGFC, ANGPT1, TEK</i>	1,57 ⁻⁸
18	Регуляция активности киназ Regulation of kinase activity	<i>F2, PDGFD, THBS1, WDR81, ELANE, ANGPT4, SDC4, PIK3CA, PDGFC, SPRY4, ANGPT1, TEK</i>	1,11 ⁻⁵
19	Активация клеток Cell activation	<i>SELP, PLAU, F2, HSPA8, KRT1, CHGA, THBS1, GP1BA, ELANE, PLAUR, CD93, SDC4, GP1BB, GP9, PIK3CA, HRG, GP5, BAG6</i>	2,16 ⁻⁷
20	Регуляция активности пептидаз Regulation of peptidase activity	<i>SERPING1, THBS1, SERPINF2, PLAUR, NLRP2, HRG, KNG1, PCOLCE, SERPINE1, GPC3</i>	7,92 ⁻⁷
21	Лейкоцит-опосредованный иммунитет Leukocyte-mediated immunity	<i>MASP2, PLAU, F2, SERPING1, HSPA8, C1S, KRT1, CHGA, C1QBP, ELANE, PLAUR, CD93, C7</i>	1,95 ⁻⁶
22	Регуляция клеточного ответа на стимул фактора роста Regulation of cellular response to growth factor stimulus	<i>MYOF, THBS1, GPC1, HRG, SPRY4, GPC3</i>	2,21 ⁻⁴
23	Процесс метаболизма протеогликанов и гепарансульфатных протеогликанов Process of proteoglycans and heparan sulfate proteoglycans metabolism	<i>HS2ST1, GLCE, HS3ST6, HS3ST2, GPC1</i>	2,90 ⁻⁶
24	Процесс биосинтеза протеогликанов Process of proteoglycan biosynthesis	<i>HS2ST1, GLCE, HS3ST6, HS3ST2</i>	5,18 ⁻⁵
25	Регуляция каскада MAPK Regulation of the MAPK cascade	<i>PDGFD, THBS1, SERPINF2, ELANE, MAPK8IP2, CCR1, PDGFC, SPRY4, IGFBP3, ANGPT1, TEK</i>	1,74 ⁻⁵
26	Миграция минонуклеарных клеток Minonuclear cell migration	<i>PDGFD, THBS1, CCR1, SERPINE1</i>	1,37 ⁻⁴
27	Продукция цитокинов Cytokine production	<i>F2, CHGA, THBS1, SERPINF2, C1QBP, ELANE, NLRP2, AGPAT1, SERPINE1, ANGPT1, ACE2</i>	1,72 ⁻⁵
28	Каскад ERK1 и ERK2 Cascade ERK1 and ERK2	<i>PDGFD, SERPINF2, CCR1, PDGFC, SPRY4, ANGPT1, TEK</i>	4,40 ⁻⁵
29	Процесс метаболизма гликопротеинов Process of glycoprotein metabolism	<i>HS2ST1, GLCE, HS3ST6, HS3ST2, GPC1</i>	5,57 ⁻⁵
30	Негативная регуляция выработки IL-12 Down regulation of IL-12 production	<i>THBS1, C1QBP</i>	1,05 ⁻³
31	Положительная регуляция хемотаксиса моноцитов Upregulation of monocyte chemotaxis	<i>CCR1, SERPINE1</i>	1,34 ⁻³
32	Ответ на тепло Response to heat	<i>CPB2, THBS1, MYOF, HSPA8</i>	1,37e ⁻³

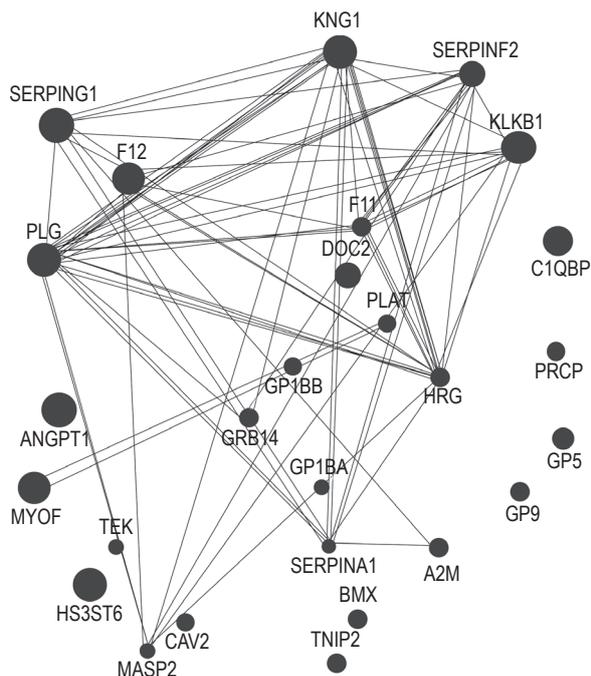


Рисунок 7. Данные коэкспрессии целевых генов, полученные с использованием ресурса GeneMania

Примечание. SERPING1 – представитель 1 семейства серпинов G, код, согласно номенклатуре Комитета по номенклатуре генов HUGO (HGNC): 1228. F12 – фактор свертывания крови XII, HGNC: 3530. PLG – пламиноген, HGNC: 9071. ANGPT1 – ангиопозитин 1, HGNC: 484. MYOF – миоферлин, HGNC: 3656. KNG1 – кининоген 1, HGNC: 6383. HS3ST6 – гепарансульфат-глюкозамин-3-сульфотрансфераза 6, HGNC: 14178. TEK – тирозинкиназа рецептора TEK, HGNC: 11724. MASP2 – MBL-ассоциированная сериновая протеаза 2, HGNC: 6902. CAV2 – caveolin 2, HGNC: 1528. GRB14 – белок 14, связанный с рецептором фактора роста, HGNC: 4565. GP1BB – бета-субъединица тромбоцитов гликопротеина Ib, HGNC: 4440. GP1BA – альфа-субъединица тромбоцитов гликопротеина Ib, HGNC: 4439. DOK2 – стыковочный белок 2, HGNC: 2991. F11 – фактор свертывания крови XI, HGNC: 3529. PLAT – тканевой активатор пламиногена, HGNC: 9051. SERPINA1 – представитель 1 семейства серпинов A, HGNC: 8941. SERPINF2 – представитель 2 семейства серпинов F, HGNC: 9075. KLKB1 – калликреин B1, HGNC: 6371. HRG – гистидин-богатый гликопротеин, HGNC: 5181. A2M – альфа-2-макроглобулин, HGNC: 7. TNIP2 – Белок 2, взаимодействующий с TNFAIP3, HGNC: 19118. BMX – нерецепторная тирозинкиназа BMX, HGNC: 1079. C1QBP – белок, связывающий комплемент C1q, HGNC: 1243. PRCP – пролилкарбоксипептидаза, HGNC: 9344. GP5 – гликопротеин V тромбоцитов, HGNC: 4443. GP9 – гликопротеин IX тромбоцитов, HGNC: 4444.

Figure 7. Target gene co-expression data obtained using the GeneMania resource

Note. SERPING1 – serpin family G member 1, HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC): 1228. F12 – coagulation factor XII, HGNC: 3530. PLG – plasminogen, HGNC: 9071. ANGPT1 – angiopoietin 1, HGNC: 484. MYOF – myoferlin, HGNC: 3656. KNG1 – kininogen 1, HGNC: 6383. HS3ST6 – heparan sulfate-glucosamine 3-sulfotransferase 6, HGNC: 14178. TEK – TEK receptor tyrosine kinase, HGNC: 11724. MASP2 – MBL associated serine protease 2, HGNC: 6902. CAV2 – caveolin 2, HGNC: 1528. GRB14 – growth factor receptor bound protein 14, HGNC: 4565. GP1BB – glycoprotein Ib platelet subunit beta, HGNC: 4440. GP1BA – glycoprotein Ib platelet subunit alpha, HGNC: 4439. DOK2 – docking protein 2, HGNC: 2991. F11 – coagulation factor XI, HGNC: 3529. PLAT – plasminogen activator, tissue type, HGNC: 9051. SERPINA1 – serpin family A member 1, HGNC: 8941. SERPINF2 – serpin family F member 2, HGNC: 9075. KLKB1 – kallikrein B1, HGNC: 6371. HRG – histidine rich glycoprotein, HGNC: 5181. A2M – alpha-2-macroglobulin, HGNC: 7. TNIP2 – TNFAIP3 interacting protein 2, HGNC: 19118. BMX – BMX non-receptor tyrosine kinase, HGNC: 1079. C1QBP – complement C1q binding protein, HGNC: 1243. PRCP – prolylcarboxypeptidase, HGNC: 9344. GP5 – glycoprotein V platelet, HGNC: 4443. GP9 – glycoprotein IX platelet, HGNC: 4444.

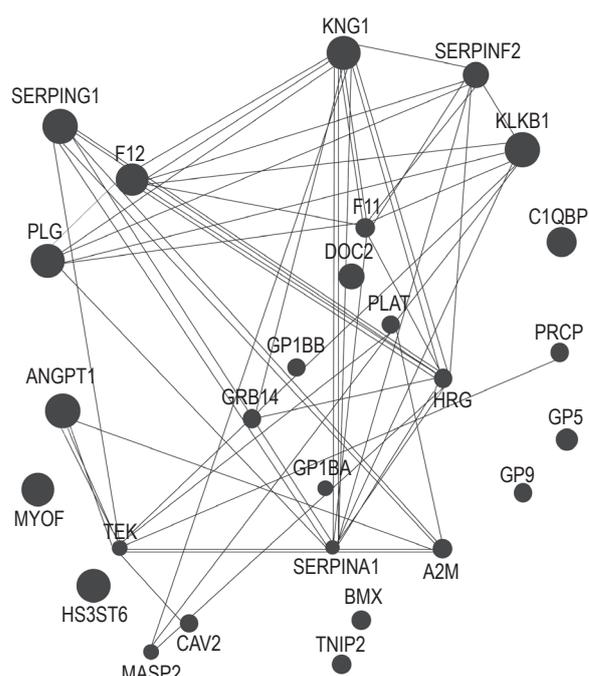


Рисунок 8. Данные колокализации целевых генов, полученные с использованием ресурса GeneMania

Примечание. См. примечание к рисунку 7.

Figure 8. Target gene colocalization data obtained using the GeneMania resource

Note. As for Figure 7.

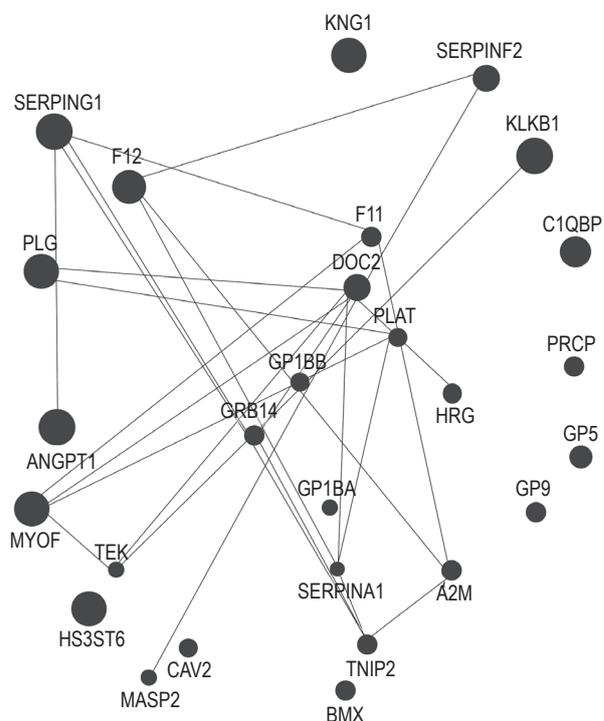


Рисунок 9. Данные генетических взаимодействий целевых генов, полученные с использованием ресурса GeneMania

Примечание. См. примечание к рисунку 7.

Figure 9. Data on genetic interactions of target genes obtained using the GeneMania resource

Note. As for Figure 7.

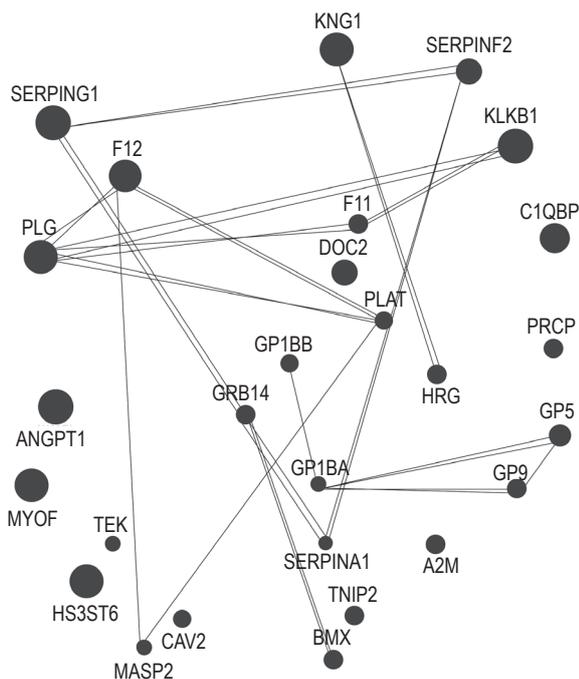


Рисунок 10. Данные белок-белковых взаимодействий целевых генов, полученные с использованием ресурса GeneMania

Примечание. См. примечание к рисунку 7.

Figure 10. Data on protein-protein interactions of target genes obtained using the GeneMania resource

Note. As for Figure 7.

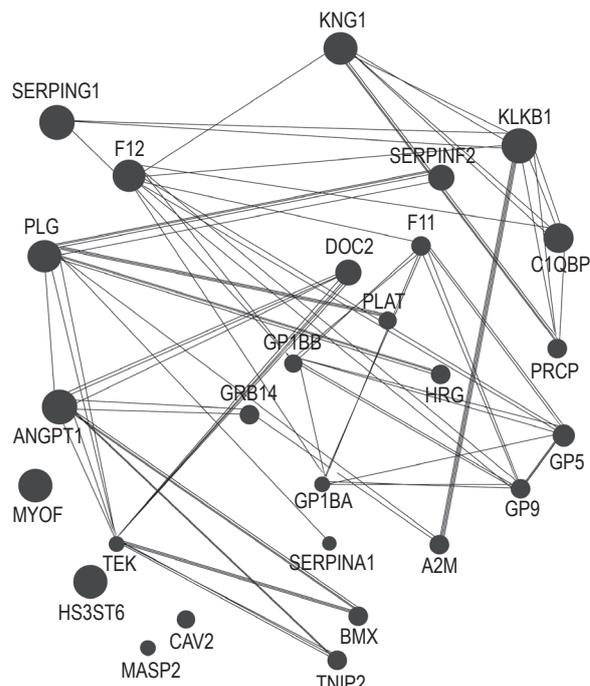


Рисунок 11. Данные совместного участия целевых генов в биологических путях, полученные с использованием ресурса GeneMania

Примечание. См. примечание к рисунку 7.

Figure 11. Data on the co-involvement of target genes in biological pathways obtained using the GeneMania resource

Note. As for Figure 7.

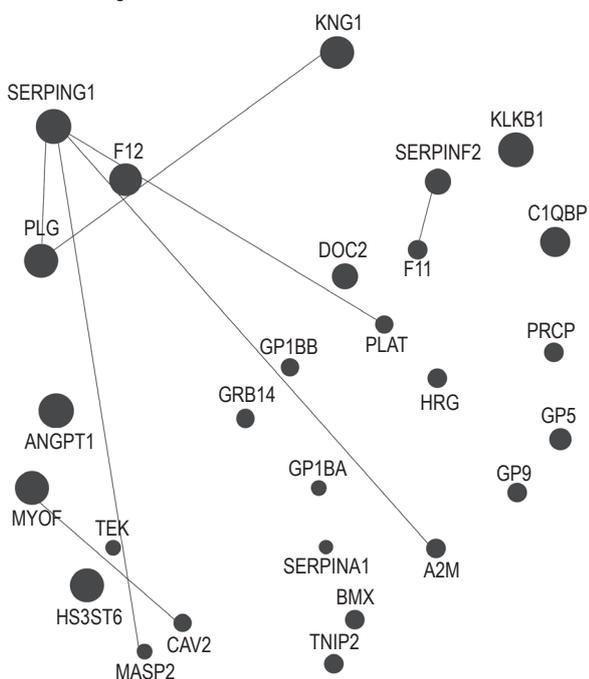


Рисунок 12. Данные прогноза функциональных отношений между целевыми генами, полученные с использованием ресурса GeneMania

Примечание. См. примечание к рисунку 7.

Figure 12. Data for predicting functional relationships between target genes obtained using the GeneMania resource

Note. As for Figure 7.

На рисунках 7 и 8 представлены данные, характеризующие коэкспрессию и колокализацию целевых генов.

На рисунках 9 и 10 представлены данные, характеризующие генетические и белок-белковые взаимодействия целевых генов соответственно.

На рисунке 11 представлены данные о совместном участии генов в биологических путях.

На рисунке 12 представлены данные прогноза функциональных отношений между генами.

Было показано, что *KNG1*, *A2M*, *F11*, *F12*, *GRB14*, *HRG*, *KLKB1*, *MASP2*, *PLAT*, *PLG*, *SERPINA1*, *SERPINF2*, *SERPING1*, *MYOF* имеют близкие паттерны экспрессии в различных условиях. В то же время анализ колокализации экспрессии генов и их продуктов выявил группы генов, участвующих в схожих биологических механизмах (*KNG1*, *PLG*, *KLKB1*, *SERPINF2*, *F11*, *HRG*, *GRB14*, *SERPINA1*, *A2M*, *MASP2*, *PLAT*), функционально связанных между собой (*ANGPT1*, *SERPINF2*, *DOK2*, *F11*, *PLAT*, *HRG*, *GRB14*, *SERPINA1*, *A2M*, *TNIP2*, *MASP2*, *TEK*, *SERPING1*, *F12*, *MYOF*, *PLG*, *KLKB1*) и имеющих белковые взаимодействия (*F12*, *KNG1*, *KLKB1*, *SERPINF2*,

CIQBP, DOK2, PRCP, F11, PLAT, HRG, GRB14, GP1BB, GP5, GP9, GP1BA, A2M, TEK, PLG, TNIP2, MASP2, SERPING1, ANGPT1).

Обсуждение

Факторы, связанные с этиологией НАО, остаются малоизученными. Основными причинами развития заболевания в настоящее время называют мутации в ранее определенных генах *SERPING1, F12, PLG, KNG1, ANGPT1, HS3ST6, MYOF*. Некоторые авторы выдвигали предположения о том, что в развитие данного заболевания могут быть вовлечены мутации до настоящего момента не изученных генов, включенных, в том числе опосредованными путями, в механизмы реализации брадикинина. При этом, независимо от того, какой ген мутирует, сходные пути реализации играют ключевую роль, запуская повышающую регуляцию системы контактной активации/калликреин-кининовой системы, тем самым приводя к несбалансированному увеличению брадикинина [23]. Однако, несмотря на увеличение брадикинина в кровотоке, для НАО характерны локализованные спорадические, а не системные, отеки. Таким образом, допускается существование нескольких локальных факторов, стимулирующих выработку брадикинина в конкретном месте, в частности в мягких тканях лица, рук, ног, гениталий, а также на слизистых оболочках, выстилающих дыхательный и пищеварительный тракты [23]. Выдвигают предположения о вовлеченности врожденной и адаптивной иммунной системы в ангиоотек [15]. Так, моноциты, макрофаги, гранулоциты, лимфоциты, базофилы, эндотелиальные клетки прямо или косвенно могут участвовать в иммунопатогенезе ангиоотека. В частности, была показана положительная корреляция между повышенными значениями уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), продуцируемого различными клетками, в том числе эндотелиальными, и тяжестью течения НАО [21]. В дополнение к этому, макрофаги секретируют широкий спектр медиаторов, включая компоненты комплемента, такие как C1-INH, который, как известно, является ключевым фактором развития НАО [15]. Возможно также носительство мутаций в генах, которые оказывают негативный синергический эффект на развитие и течение НАО, что косвенно подтверждается различными триггерами данного заболевания (колебания уровней гормонов, в первую очередь эстрогена, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АСІ), травма, манипуляции с верхними дыхательными путями и медицинские процедуры, в том числе хирургическое и стома-

тологическое вмешательство, эмоциональный стресс, инфекции) [13]. Еще одним косвенным подтверждением вовлеченности в патогенез НАО врожденной и адаптивной иммунной системы, а также комплекса функционально различающихся генов, является многообразие симптоматики заболевания, тяжесть и течение которого в клинической практике могут значительно отличаться даже среди членов семьи, имеющих одну и ту же мутацию [31]. Данное обстоятельство также позволяет предположить наличие у больных иных мутаций, оказывающих синергический эффект на течение заболевания.

Для того чтобы снизить затратность на идентификацию патогенетически значимых мутаций у пациентов с симптомами НАО, Kalmar L. с коллегами разработали онлайн-базу данных НАО (HAEdb), которая предназначена для анализа и получения информации о генетических изменениях по конкретным локусам в гене *SERPING1* [18]. Данная база позволяет исследователям получать информацию о мутациях и вносить новые обнаруженные варианты, но, к сожалению, она не включает классификацию генетических аномалий, характерных для НАО, затрагивающих гены *F12, PLG, KNG1, ANGPT1, HS3ST6, MYOF*, в соответствии с рекомендациями Американского колледжа медицинской генетики и геномики (American College of Medical Genetics and Genomics – ACMG) [32], поэтому несет больше ознакомительный, чем диагностический, характер. Среди ресурсов, посвященных исследованию ассоциированных с НАО мутаций, особого внимания заслуживает база данных наследственного ангиоотека (Annotation of Genetic Variants Causing Hereditary Angioedema – HADA), разработанная Mendoza-Alvarez A. с соавт., позволяющая идентифицировать генетические варианты, вызывающие заболевание [25]. Однако указанное приложение не позволяет выявлять новые гены, мутации в которых способны приводить к НАО.

Применение веб-ресурсов HumanNet v3 и GeneMania в данном исследовании позволило построить белок-белковые и генетические связи генов-кандидатов с основными генами, мутации в которых ассоциированы с НАО: *SERPING1, F12, PLG, KNG1, ANGPT1, HS3ST6, MYOF*. В результате анализа были предсказаны 100 генов, которые потенциально способны играть роль в патогенезе НАО.

Получены данные о локализации того или иного белка в клеточных компонентах от экстрацеллюлярного расположения (*HSPG2, SDC3, F2, SERPING1, KRT1, GPC5, GPC6, THBS1, IGFALS,*

SERPINF2, *GP1BA*, *APOH*, *LAMA3*, *ELANE*, *GPC1*, *CLEC3B*, *HRG*, *GPC2*, *PCOLCE*, *SERPINE1*, *SDC2*, *MATN2*, *GPC4*, *GPC3*) до расположения в специфических гранулах клеток (*PLAU*, *ELANE*, *PLAUR*, *CD93*). Интересно отметить, что в большинстве клеточных компонентов широко представлены белки *SERPING1*, *KNG1*, *PLG*, *F12*, с мутациями которых ассоциированы наиболее распространенные типы НАО. Генные продукты *MYOF* и *ANGPT1*, напротив, имеют выборочное расположение на клеточном уровне, что может быть связано с редкими типами НАО. Продукты ряда генов-кандидатов в диапазоне от *HSPG2* до *GPC3* (рис. 4) также локализованы во внеклеточном и коллагенсодержащем внеклеточном матриксе. Таким образом, можно предположить, что мутации в этих генах могут участвовать в патогенезе НАО и требуют более детального рассмотрения. Учитывая, что во многих случаях НАО отмечают нарушение клеточной мембраны и активации каскада коагуляции одновременно с усилением фибринолиза, отдельного внимания заслуживают гены, продукты которых локализуются в клеточной и/или плазматической мембране, или на ее поверхности: *THBS1* (адгезивный гликопротеин, опосредующий межклеточные взаимодействия и взаимодействию клеток с матриксом), *GP1BA* (белок поверхностной мембраны тромбоцитов), *GPC1* (протеогликан клеточной поверхности, несущий гепарансульфат) и т. д.

Особый интерес представляют данные о функциональном участии генов-кандидатов в биологических процессах. Поскольку гены, относящиеся к тому или иному заболеванию, часто организованы в единые биологические пути или функциональные группы, связанные с формированием и прогрессированием патологии, в ходе исследования была определена вовлеченность генов-кандидатов в пути активации системы комплемента и коагуляционных каскадов (*MASP2*, *PLAU*, *F2*, *C1S*, *CPB2*, *SERPINF2*, *PLAUR*, *MASP1*, *KLKB1*, *C7*, *SERPINE1*, *PLAT*), системы комплемента человека (*MASP2*, *SELP*, *SELE*, *C1S*, *THBS1*, *CIQBP*, *ELANE*, *PLAUR*, *CD93*, *MASP1*, *KLKB1*, *F11*, *C7*), каскада свертываемости крови (*PLAU*, *F2*, *SERPINF2*, *KLKB1*, *F11*, *SERPINE1*, *PLAT*), пути RAC1/PAK1/p38/MMP2 (*TIE1*, *GRB7*, *GRB14*, *ANGPT4*, *PIK3CA*, *DOK2*, *TEK*), PI3K-Akt-mTOR-сигнального пути (*PDGFD*, *THBS1*, *LAMA3*, *GNG8*, *ANGPT4*, *PIK3CA*, *PDGFC*, *TEK*), сигнального пути PI3K-Akt (*PDGFD*, *THBS1*, *LAMA3*, *GNG8*, *ANGPT4*, *PIK3CA*, *PDGFC*, *TEK*), генов, вовлеченных в острый воспалительный ответ (*SELP*, *C7*) и ангиогенез (*PIK3CA*, *TEK*) и пути активации ингибитора АПФ (*ACE2*).

Необходимо отметить гены, продукты которых участвуют в VEGFA-VEGFR2 сигнальном пути, нарушения в котором также могут усугубить течение заболевания: *PLAU*, *PLAUR*, *SELE*, *PIK3CA*, *GPC1* [15]. Помимо этого, отдельное внимание заслуживают гены участвующие в активации комплемента (*MASP1-2*, *C1S*, *C7*), что также может оказывать негативное влияние на течение НАО. Таким образом, можно выделить гены, связанные с фибролизом, коагуляцией, активацией плазминогена, адгезией, фосфатнодилинитол-3-киназной сигнализацией (ключевой элемент PI3K сигнального пути) и т. д. Такие процессы в той или иной степени могут быть задействованы в патофизиологии НАО и требуют детального исследования.

Анализ с использованием веб-ресурса GeneMania, как и в случае с HumanNet v3, был основан на 7 базовых генах *SERPING1*, *F12*, *PLG*, *KNG1*, *ANGPT1*, *HS3ST6*, *MYOF*. Гены были сгруппированы по паттернам экспрессии, сходству биологических механизмов, функциональной связи, белок-белковым взаимодействиям. Продукты сгруппированных генов предположительно могут оказывать влияние друг на друга или опосредованно взаимодействовать через сложные каскады биохимических процессов. Однако анализ с использованием GeneMania показал совместное участие генных продуктов в биологических путях только для *F12*, *KNG1*, *KLKB1*, *SERPINF2*, *CIQBP*, *DOK2*, *PRCP*, *F11*, *PLAT*, *HRG*, *GP1BB*, *GP5*, *GP9*, *GP1BA*, *A2M*, *TEK*, *PLG*, *GRB14*, *SERPINA1*, *TNIP2*, *BMX*, *SERPING1*, *ANGPT1*. Дополнительные функциональные отношения были выявлены между генами *PLG*, *F11*, *PLAT*, *CAV2*, *A2M*, *MASP2*, *SERPING1*, *KNG1*, *SERPINF2*, *MYOF*. Интересно отметить, что веб-ресурс GeneMania не предоставил сетевых данных для гена *HS3ST6*, достоверно ассоциированного с НАО. Среди полученных результатов ряд генов не пересекается с данными, полученными посредством FUMA GWAS и HumanNet v3: так, ген *A2M* занимает 554 место в списке возможных генов-кандидатов и не входит в топ-100 по версии HumanNet v3, а гены *TNIP2*, *PRCP*, *BMX* и *CAV2* в этом списке отсутствуют. Расхождения в результатах анализа могут быть связаны с различными алгоритмами и с тем, что программы подгружают информацию из разных баз данных.

Определение уровней и представленность экспрессии генов-кандидатов в тканях и органах, расположение их продуктов на клеточном уровне, а также анализ с использованием разных веб-ресурсов пересечения путей и функций с задействованными в патогенезе НАО генами по-

зволюли нам исключить из списка наиболее вероятных участников патогенеза НАО следующие гены (в скобках указаны уровни оценки связи с участвующими в заболевании генами): *GP1BA* (6,315), *GP1BB* (4,263), *GP5* (4,293), *GP9* (4,074), *CCR1* (6,034), *GPC1* (2,492), *CD93* (4,702), *ELANE* (4,627), *BAG6* (4,044), *PIK3CA* (3,905), *HSPA8* (3,800), *TIE1* (3,172), *HS3ST2* (3,144), *SELP* (3,070), *GPC5* (2,958), *SELE* (2,952), *GLCE* (2,939), *CHGA* (2,856), *C7* (2,815), *HS2ST1* (2,775), *MASP1* (2,764), *DPP6* (2,760), *SDC4* (2,691), *GRB7* (2,589), *CBWD3* (2,576), *PDGFD* (2,569), *SPRY4* (2,556), *GALNT12* (2,514), *NLRP2* (2,497), *UBE2U* (6,475), *ACE2* (3,369), *ANGPT4* (3,034), *PAPPA* (2,744), *GNG8* (4,438), *GPAT2* (2,587), *FAM24B* (2,612), *GPC2* (2,973), *A2M* (< 2,489), *TNIP2*, *PRCP*, *BMX*, *CAV2*. Интересно, что ряд из этих генов имеют высокую оценку связи с участвующими в патогенезе генами, а также высокий уровень экспрессии в тех же тканях и органах, которые показаны для участвующих в патогенезе НАО генов. Можно предположить, что данные гены могут быть задействованы в развитии иных иммунодефицитных состояний, связанных с *SERPING1*, *F12*, *PLG*, *KNG1*, *ANGPT1*, *HS3ST6*, *MYOF*. Кроме того, несмотря на принадлежность НАО к ПИД, представляющим собой редкие заболевания, и частоте больных, страдающих от рецидивирующего/неаллергического ангиоотека в популяции около 0,05%, острый эпизод ангиоотека в общей популяции, по крайней мере один раз в течение жизни, возникает у 7,4% человек [31]. Не исключено, что с такими эпизодами могут быть связаны полиморфные варианты перечисленных выше генов.

Таким образом, с учетом пересечения результатов биоинформатического анализа, мы считаем, что потенциально связанные с развитием НАО гены-кандидаты следует разделить на группы с большей или меньшей вероятностью участия в патогенезе заболевания. К группе наиболее вероятных генов-кандидатов НАО можно отнести: *PLAT*, *HRG*, *SERPINA1*, *SERPINF2*, *MASP2*, *GRB14*, *CIQBP*, *DOK2*, *KLKB1*, *F11*, *TEK*, *KLK10*, *KRT1*, *APOH*, *CPB2*, *F2*. Вторая группа – *PRCP*, *C1S*, *THBS1*, *PLAU*, *IGFALS*, *AGPAT1*, *CEBPD*, *ENO1*, *PNPLA2*, *ARFGAP2*, *CRAT*, *IGFBP3*, *SDC2*, *CIR1*, *SDC1*, *SERPINC2*. В третью группу могут быть включены остальные гены-кандидаты, определенные с помощью HumanNet v3 на основе белок-белковых взаимодействий.

В дальнейшем, при подозрении на НАО, обследовании больных с помощью полногеномного и/или полноэкзомного секвенирования, а также при планировании разработок диагностических

наборов олигонуклеотидов, в первую очередь следует акцентировать внимание на этих генах.

Тем не менее не исключено, что ранее не рассматриваемые гены, ассоциированные с фибролизом, коагуляцией, иммунным ответом, активацией плазминогена, регуляцией уровня жидкости в теле, протеолизом, регуляцией реакции на стресс и воспаление, адгезией, процессами ассоциированными с аминокликанами, протеогликанами и гликопротеинами, экзоцитозом, продукцией цитокинов, регуляцией активности киназ и пептидаз, могут быть вовлечены в патогенез заболевания. Разнообразие генов и биологических путей наталкивает на предположение о том, что НАО является не самостоятельным заболеванием, а синдромом при ряде клинически сходных заболеваний, генетически и фенотипически отличных друг от друга.

Заключение

Выявленные нами гены-кандидаты НАО могут способствовать не только изучению механизма развития комплекса нарушений, но и диагностике, а также прогнозу течения заболевания. Патогенетически значимые мутации наиболее вероятных генов-кандидатов могут служить диагностическими биомаркерами для пациентов с необъяснимым ангиоотеком, обеспечивая анализ на молекулярном уровне для установления диагноза наследственный ангиоотек с нормальным уровнем C1-INH.

Применение биоинформатических методов в исследовании ПИД позволяет определить группу генов, потенциально участвующих в патогенезе или оказывающих влияние на течение заболевания. Получение *in silico* актуальных данных о биологическом контексте выявленных генов-кандидатов, в том числе экспрессии в тех или иных тканях, локализации продуктов и метаболитов на клеточном уровне, вовлеченности в биологические процессы, может существенно облегчить работу исследователей с результатами полноэкзомного/полногеномного секвенирования. В дальнейшем это может способствовать переходу от полногеномного секвенирования к секвенированию и анализу коротких, значимых для патогенеза, участков генома, тем самым снижая время и стоимость генетического тестирования при подозрении на то или иное заболевание. Кроме того, такой подход содействует расширению понимания генетической основы и иммунопатогенеза ПИД, облегчая поиск терапевтических мишеней.

Список литературы / References

1. Бодня О.С., Демина Д.В., Кузьменко Н.Б., Латышева Е.А., Латышева Т.В., Миличкина А.М., Пампура А.Н., Сизякина Л.П., Тотолян А.А., Уханова О.П., Федотова Н.В., Фомина Д.С. Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотёка в России: резолюция Совета экспертов // Российский аллергологический журнал, 2021. Т. 18. №3. С. 126-130. Bodnya O.S., Demina D.V., Kuzmenko N.B., Latysheva E.A., Latysheva T.V., Milichkina A.M., Pampura A.N., Sizyakina L.P., Totolian A.A., Ukhanova O.P., Fedotova N.V., Fomina D.S. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema in Russia: resolution of the expert Council. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergy*, 2021, Vol. 18, no. 3, pp. 126-130. (In Russ.)]
2. Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Хорева А.Л., Моисеева А.А., Швец О.А., Кондратенко И.В., Латышева Т.В., Латышева Е.А., Костинова А.М., Пашченко О.Е., Пампура А.Н., Зиновьева Н.В., Зимин С.Б., Ильина Н.И., Бологов А.А., Продеус А.П., Балашов Д.Н., Фомина Д.С., Деордиева Е.А., Кутлянцева А.Ю., Вахлярская С.С., Барычева Л.Ю., Куба нова Л.Т., Хачирова Л.С., Сибгатулина Ф.И., Тузанкина И.А., Болков М.А., Шахова Н.В., Камалтынова Е.М., Хайруллина Р.М., Кальметьева Л.Р., Пролыгина Д.Д., Давлетбаева Г.А., Мирсаяпова И.А., Сулима Е.И., Гусева М.Н., Тотолян А.А., Миличкина А.М., Кузнецова Р.Н., Рычкова О.А., Кузьмичева К.П., Грахова М.А., Селезнева О.С., Юдина Н.Б., Орлова Е.А., Самофалова Т.В., Букина Т.В., Мигачева Н.Б., Жестков А.В., Бармина Е.В., Парфенова Н.А., Исакова С.Н., Аверина Е.В., Сазонова И.В., Старикова С.Ю., Шилова Т.В., Асекретова Т.В., Супрун Р.Н., Клещенко Е.И., Лебедев В.В., Демихова Е.В., Демихов В.Г., Калинин В.А., Тимофеева Е.В., Ермакова А.С., Павлова Т.Б., Шинкарева В.М., Горенькова А.В., Дурягина С.Н., Смолева И.В., Александрова Т.П., Бамбаева З.В., Филиппова М.А., Грачева Е.М., Цывкина Г.И., Ефременков Е.В., Машковская Д.В., Яровая И.В., Алексеенко В.А., Фисюн И.В., Молокова Г.В., Троицкая Е.В., Гольцман Е.А., Пяткина Л.И., Власова Е.В., Уханова О.П., Чернышова Е.Г., Васильева М.М., Лаба О.М., Володина Е.В., Ипатова М.Г., Воронин К.А., Гуркина М.В., Щербина А.Ю., Новичкова Г.А., Румянцев А.Г. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 2. С. 16-32. [Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Yu.A., Khoreva A.L., Moiseeva A.A., Shvets O.A., Kondratenko I.V., Latysheva T.V., Latysheva E.A., Kostinova A.M., Pashchenko O.E., Pampura A.N., Zinovieva N.V., Zimin S.B., Ilyina N.I., Bologov A.A., Prodeus A.P., Balashov D.N., Fomina D.S., Deordieva E.A., Kutlyantseva A.Yu., Vakhlyarskaya S.S., Barycheva L.Yu., Kubanova L.T., Khachirova L.S., Sibgatulina F.I., Tuzankina I.A., Bolkov M.A., Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Khayrullina R.M., Kalmatieva L.R., Prolygina D.D., Davletbaeva G.A., Mirsayapova I.A., Sulima E.I., Guseva M.N., Totolyan A.A., Milichkina A.M., Kuznetsova R.N., Rychkova O.A., Kuzmicheva K.P., Grakhova M.A., Selezneva O.S., Yudina N.B., Orlova E.A., Samofalova T.V., Bukina T.V., Migacheva N.B., Zhestkov A.V., Barmina E.V., Parfenova N.A., Isakova S.N., Averina E.V., Sazonova I.V., Starikova S.Yu., Shilova T.V., Asekretova T.V., Suprun R.N., Kleshchenko E.I., Lebedev V.V., Demikhova E.V., Demikhov V.G., Kalinkina V.A., Timofeeva E.V., Ermakova A.S., Pavlova T.B., Shinkareva V.M., Gorenkova A.V., Duryagina S.N., Smoleva I.V., Alexandrova T.P., Bambaeva Z.V., Filippova M.A., Gracheva E.M., Tsyvkina G.I., Efremenkov E.V., Mashkovskaya D.V., Yarovaya I.V., Alekseenko V.A., Fisyun I.V., Molokova G.V., Troitskaya E.V., Goltsman E.A., Pyatkina L.I., Vlasova E.V., Ukhanova O.P., Chernyshova E.G., Vasilyeva M.M., Laba O.M., Volodina E.V., Ipatova M.G., Voronin K.A., Gurkina M.V., Shcherbina A.Yu., Novichkova G.A., Rumyantsev A.G. Epidemiology of primary immunodeficiencies in the Russian Federation. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo = G. Speransky Pediatrics*, 2020, Vol. 99, no. 2, pp. 16-32. (In Russ.)]
3. Тузанкина И.А., Каракина М.Л., Власова Е.В. Анализ клинических проявлений дебюта первичных иммунодефицитов у взрослых // Медицинская иммунология, 2014. Т. 16, № 4. С. 367-374. [Tuzankina I.A., Karakina M.L., Vlasova E.V. Analysis of initial clinical features of primary immunodeficiencies in adults. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 4, pp. 367-374. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-4-367-374.
4. Agostoni A., Aygören-Pürsün E., Binkley K.E., Blanch A., Bork K., Bouillet L., Bucher C., Castaldo A.J., Cicardi M., Davis A.E., de Carolis C., Drouet C., Duponchel C., Farkas H., Fáy K., Fekete B., Fischer B., Fontana L., Füst G., Giacomelli R., Gröner A., Hack C.E., Harmat G., Jakenfelds J., Juers M., Kalmár L., Kaposi P.N., Karádi I., Kitzinger A., Kollár T., Kreuz W., Lakatos P., Longhurst H.J., Lopez-Trascasa M., Martinez-Saguer I., Monnier N., Nagy I., Németh E., Nielsen E.W., Nuijens J.H., O'grady C., Pappalardo E., Penna V., Perricone C., Perricone R., Rauch U., Roche O., Rusicke E., Späth P.J., Szendei G., Takács E., Tordai A., Truedsson L., Varga L., Visy B., Williams K., Zanichelli A., Zingale L. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004, Vol. 114, no. 3 Suppl., pp. S51-131.
5. Ariano A., D'Apolito M., Bova M., Bellanti F., Loffredo S., D'Andrea G., Intrieri M., Petraroli A., Maffione A.B., Spadaro G., Santacroce R., Margaglione M. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*, 2020, Vol. 75, no. 11, pp. 2989-2992.
6. Bafunno V., Firinu D., D'Apolito M., Cordisco G., Loffredo S., Leccese A., Bova M., Barca M.P., Santacroce R., Cicardi M., del Giacco S., Margaglione M. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2018. Vol. 141, no. 3, pp. 1009-1017.

7. Bork K., Wulff K., Möhl B.S., Steinmüller-Magin L., Witzke G., Hardt J., Meinke P. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 148, no. 4, pp. 1041-1048.
8. Bova M., de Feo G., Parente R., De Pasquale T., Gravante C., Pucci S., Nettis E., Triggiani M. Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2018, Vol. 175, no. 3, pp. 126-135.
9. Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Al-Herz W., Ailal F., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., Franco J.L., Holland S.M., Klein C., Morio T., Ochs H.D., Oksenhendler E., Puck J., Torgerson T.R., Casanova J.L., Sullivan K.E., Tangye S.G. Human inborn errors of immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *J. Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 40, no. 1, pp. 66-81.
10. Busse P.J., Christiansen S.C. Hereditary Angioedema. *N. Engl. J. Med.*, 2020, Vol. 382, pp. 1136-1148.
11. Caballero T., Baeza M.L., Cabañas R., Campos A., Cimbollek S., Gómez-Traseira C. Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema (SGBA). Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 21, no. 6, pp. 422-441.
12. Cao Y., Liu S., Zhi Y. Advances in the pathogenesis of hereditary angioedema. *Zhongguo yi xue ke xue Yuan xue bao*, 2020, Vol. 42, no. 5, pp. 686-690. (In Chinese)
13. Craig T. Triggers and short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.*, 2020, Vol. 41, pp. S30-S34.
14. de Maat S., Joseph K., Maas C., Kaplan A.P. Blood Clotting and the Pathogenesis of Types I and II Hereditary Angioedema. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2021, Vol. 60, no. 3, pp. 348-356.
15. Ferrara A.L., Cristinziano L., Petraroli A., Bova M., Gigliotti M. C., Marcella S., Modestino L., Varricchi G., Braile M., Galdiero M.R., Spadaro G., Loffredo S. Roles of immune cells in hereditary angioedema. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2021, Vol. 60, pp. 369-382.
16. Franz M., Rodriguez H., Lopes C., Zuberi K., Montojo J., Bader G.D., Morris Q. GeneMANIA update 2018. *Nucleic Acids Res.*, 2018, Vol. 46, no. W1, pp. W60-W64.
17. Germenis A.E., Margaglione M., Pesquero J.B., Farkas H., Cichon S., Csuka D., Lera A.L., Rijavec M., Jolles S., Szilagyi A., Trascasa M.L., Veronez C.L., Drouet C., Zamanakou M.; Hereditary Angioedema International Working Group. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2020, Vol. 8, no. 3, pp. 901-911.
18. Kalmar L., Hegedüs T., Farkas H., Nagy M., Tordai A. HAEdb: a novel interactive, locus-specific mutation database for the C1 inhibitor gene. *Hum. Mutat.*, 2005, Vol. 25, no. 1, pp. 1-5.
19. Kaplan A.P., Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2017, Vol. 37, no. 3, pp. 513-525.
20. Kim C.Y., Baek S., Cha J., Yang S., Kim E., Marcotte E.M., Hart T., Lee I. HumanNet v3: an improved database of human gene networks for disease research. *Nucleic Acids Res.*, 2022, Vol. 50, no. D1, pp. D632-D639.
21. Loffredo S., Bova M., Suffritti C., Borriello F., Zanichelli A., Petraroli A., Varricchi G., Triggiani M., Cicardi M., Marone G. Elevated plasma levels of vascular permeability factors in C1 inhibitor-deficient hereditary angioedema. *Allergy*, 2016, Vol. 71, no. 7, pp. 989-996.
22. Maetzel A., Smith M.D., Duckworth E.J., Hampton S.L., De Donatis G.M., Murugesan N., Rushbrooke L.J., Li L., Francombe D., Feener E.P., Yea C.M. KVD900, an oral on-demand treatment for hereditary angioedema: Phase 1 study results. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2022, Vol. 149, no. 6, pp. 2034-2042.
23. Margaglione M., D'Apollito M., Santocroce R., Maffione A.B. Hereditary angioedema: Looking for bradykinin production and triggers of vascular permeability. *Clin. Exp. Allergy*, 2019, Vol. 49, no. 11, pp. 1395-1402.
24. Maurer M., Grattan C.E.H., Zuraw B.L. Urticaria and angioedema without wheals. *Allergy (Fourth Edition)*, 2012, pp. 247-261.
25. Mendoza-Alvarez A., Muñoz-Barrera A., Rubio-Rodríguez L.A., Marcelino-Rodríguez I., Corrales A., Iñigo-Campos A., Callero A., Perez-Rodríguez E., Garcia-Robaina J.C., González-Montelongo R., Lorenzo-Salazar J.M., Flores C. Interactive Web-Based Resource for Annotation of Genetic Variants Causing Hereditary Angioedema (HADA): Database Development, Implementation, and Validation. *J. Med. Internet Res.*, 2020, Vol. 22, no. 10, e19040. doi: 10.2196/19040.
26. Mukhina A.A., Kuzmenko N.B., Rodina Y.A., Kondratenko I.V., Bologov A.A., Latysheva T.V., Prodeus A.P., Pampura A.N., Balashov D.N., Ilyina N.I., Latysheva E.A., Deordieva E.A., Shvets O.A., Deripapa E.V., Abramova I.N., Pashenko O.E., Vahlyarskaya S.S., Zinovyeva N.V., Zimin S.B., Skorobogatova E.V., Machneva E.B., Fomina D.S., Ipatova M.G., Barycheva L.Y., Khachirova L.S., Tuzankina I.A., Bolkov M.A., Shakhova N.V., Kamaltynova E.M., Sibgatullina F.I., Guseva M.N., Kuznetsova R.N., Milichkina A.M., Totolian A.A., Kalinina N.M., Goltsman E.A., Sulima E.I., Kutlyanceva A.Y., Moiseeva A.A., Khoreva A.L., Nesterenko Z., Tymofeeva E.V., Ermakova A., Proligina D.D., Kalmatieva L.R., Davletbaieva G.A., Mirsayapova I.A., Richkova O.A., Kuzmicheva K.P., Grakhova M.A., Yudina N.B., Orlova E.A., Selezneva O.S., Piskunova S.G., Samofalova T.V., Bukina T.V., Pechkurova A.D., Migacheva N., Zhestkov A., Barmina E.V., Parfenova N.A., Isakova S.N., Averina E.V.

Sazonova I.V., Starikova S.Y., Shilova T.V., Asekretova T.V., Suprun R.N., Kleshchenko E.I., Lebedev V.V., Demikhova E.V., Demikhov V.G., Kalinkina V.A., Gorenkova A.V., Duryagina S.N., Pavlova T.B., Shinkareva V.M., Smoleva I.V., Aleksandrova T.P., Bambaeva Z.V., Philippova M.A., Gracheva E.M., Tcyvkina G.I., Efremenko A.V., Mashkovskaya D., Yarovaya I.V., Alekseenko V.A., Fisyun I.V., Molokova G.V., Troitskaya E.V., Piatkina L.I., Vlasova E.V., Ukhanova O., Chernishova E.G., Vasilieva M., Laba O.M., Volodina E., Safonova E.V., Voronin K.A., Gurkina M.V., Rumyantsev A.G., Novichkova G.A., Shcherbina A.Y. Primary Immunodeficiencies in Russia: Data From the National Registry. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 1491. doi: 10.3389/fimmu.2020.01491.

27. Nzeako U.C., Frigas E., Tremaine W.J. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch. Intern. Med.*, 2001, Vol. 161, no. 20, pp. 2417-2429.

28. Patel G., Pongracic J.A. Hereditary and acquired angioedema. *Allergy Asthma Proc.*, 2019. Vol. 40, no. 6, pp. 441-445.

29. Ponard D., Gaboriaud C., Charignon D., Ghannam A., Wagenaar-Bos I.G.A., Roem D., López-Lera A., López-Trascasa M., Tosi M., Drouet C. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Hum. Mutat.*, 2020, Vol. 41, no. 1, pp. 38-57.

30. Rosi-Schumacher M., Shah S.J., Craig T., Goyal N. Clinical manifestations of hereditary angioedema and a systematic review of treatment options. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.*, 2021, Vol. 6, no. 3, pp. 394-403.

31. Santacroce R., D'Andrea G., Maffione A.B., Margaglione M., d'Apolito M. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *J. Clin. Med.*, 2021, Vol. 10, no. 9, 2023. doi: 10.3390/jcm10092023.

32. Veronez C.L., Csuka D., Sheikh F.R., Zuraw B.L., Farkas H., Bork K. The Expanding Spectrum of Mutations in Hereditary Angioedema. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2021, Vol. 9, no. 6, pp. 2229-2234.

33. Warde-Farley D., Donaldson S.L., Comes O., Zuberi K., Badrawi R., Chao P., Franz M., Grouios C., Kazi F., Lopes C.T., Maitland A., Mostafavi S., Montojo J., Shao Q., Wright G., Bader G.D., Morris Q. The GeneMANIA prediction server: biological network integration for gene prioritization and predicting gene function. *Nucleic Acids Res.*, 2010, Vol. 38, pp. W214-220.

Авторы:

Печникова Н.А. — младший научный сотрудник ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Останкова Ю.В. — к.б.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Санкт-Петербург, Россия

Тотolian Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; заведующий кафедрой иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Pechnikova N.A., Junior Research Associate, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Ostankova Yu.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Head, Laboratory, Saint Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Director, Saint Petersburg Pasteur Institute; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation