

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
БЕЛАРУСЬ



УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель Министра

Е.Н.Кроткова

« 26 » 03 2024 г.

Регистрационный № 026-0923

МЕТОД КОМПЛЕКСНОГО МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКОГО
АНАЛИЗА ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА
инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК: государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии».

АВТОРЫ: к.б.н., доцент Гурьянова И.Е., к.б.н. Полякова Е.А.,
Любушкин А.В., Вертелко В.Р., Жаранкова Ю.С., Бобрик П.Ю.,
к.б.н., доцент Белевцев М.В.

Минск, 2024

В настоящей инструкции по применению (далее – инструкция) изложен метод комплексного мультипараметрического анализа нуклеиновых кислот у пациентов для дифференциальной диагностики наследственного ангионевротического отека (D84.1). Метод может быть использован в комплексе медицинских услуг по диагностике наследственного ангионевротического отека у пациентов.

Настоящая инструкция предназначена для врачей лабораторной диагностики, врачей-гематологов и врачей-иммунологов.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Показанием для проведения комплексного мультипараметрического анализа нуклеиновых кислот у пациентов является наличие клинического анамнеза, указывающего на врожденный дефект С1-ингибитора системы комплемента:

1. Рецидивирующие отеки подкожной клетчатки и слизистых оболочек неинфекционной этиологии.
2. Рецидивирующие отеки подкожной клетчатки и слизистых оболочек неаутоиммунной этиологии.
3. Наличие в семье пациента с наследственным ангионевротическим отеком.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Нет.

ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМЫХ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ, РЕАКТИВОВ И РАСХОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ

Нестерильные одноразовые перчатки;
пробирки с консервантом (К2 ЭДТА);
емкость для утилизации отходов и дезинфицирующие средства;
дозаторы (от 0,5 до 10 мкл, от 20 до 200 мкл);
наконечники для дозаторов (объемом от 0,1 до 1000 мкл);
пробирки типа эппендорф вместимостью от 0,2 мкл до 1,5 мл;
пробирки вместимостью 15 мл;
96-луночные планшеты;
пленки для планшетов;
стрипы с объемом лунки 0,2 мкл;
оптические крышки для стрипов с объемом лунки 0,2 мкл;
магнитный штатив для пробирок;
подставка для пробирок объемом 0,2-0,5 мкл;
подставка для пробирок объемом 1,5-2,0 мл;
охлаждаемый штатив для пробирок объемом от 0,2 до 2 мл;
кюветы для электропорации;
шпатели;
чашки Петри;
лабораторная стеклянная посуда;
морозильная камера поддерживающая температуру минус $20\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$;
холодильник поддерживающий температуру $4\text{ }^{\circ}\text{C} \dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$;
вихревой смеситель;
микроцентрифуга с относительной центробежной силой до 800 g;
блок для пробирок объемом 1,5-2,0 мл с подогревом и
нагреваемой крышкой;

флуориметр;
спектрофлуориметр;
ПЦР-амплификатор;
ПЦР-амплификатор в режиме «реального времени»;
аппарат для горизонтального электрофореза в агарозном геле и источник тока;
микроволновая печь;
весы аналитические, 220 г/0,1 мг;
документирующая система для визуализации результатов электрофореза;
прибор для электропорации;
термо-шейкер поддерживающий температурный диапазон 25 °С...100 °С;
центрифуга высокоскоростная со скоростью вращения ротора до 12000 g, с режимом охлаждения до температуры 4 °С, с адаптерами под пробирки типа эппендорф объемом от 0,2 до 2 мл;
центрифуга со скоростью вращения ротора до 4700 g и режимом охлаждения до 20 °С для пробирок объемом 15-50 мл;
аспиратор с колбой-ловушкой;
прибор для капиллярного электрофореза;
прибор для проведения высокопроизводительного секвенирования с диапазоном производительности от 0,3 Гб до 15 Гб за один цикл работы;
вода деионизованная;
реагент для выделения мононуклеаров;
стабилизированный раствор фенола и гуанидин тиоцианата (1:1) для выделения РНК;
изопропанол;
этанол, 70%;

этанол, 96%;

ацетат аммония, 8М;

фенол-хлороформ-изоамиловый спирт (25:24:1);

лизирующий буферный раствор, pH=8.0 (1 мл 1М TrisHCl : 0,5 мл 0,5М EDTA : 2 мл 5М NaCl : 2,5 мкл 20% SDS : 94 мл дистиллированной воды);

праймеры для амплификации необходимых регионов при создании плазмидных стандартов (таблица 1);

набор реагентов для выделения ДНК из цельной периферической крови, слюны и «сухих пятен» периферической крови;

праймеры для амплификации последовательности всех экзонов, интронов и промотерной области гена *SERPING1* (таблица 3);

набор реагентов для проведения ПЦР (термостабильная ДНК полимеразы; нуклеозидтрифосфаты, 25 мМ; хлорид магния, 25 мМ; буферный раствор для проведения ПЦР);

агарозный гель 2% (2 г сухой агарозы на 100 мл TBE-буферного раствора - 890 мМ Tris, 890 мМ борная кислота, 20 мМ ЭДТА, pH 8,0);

раствор бромистого этидия, 10мг/мл;

трис-борат-ЭДТА буферный раствор, pH 8,3±0,2

ДНК-маркер молекулярной массы с фрагментами в диапазоне 50-800 п.о. и с фрагментами в диапазоне 100-12000 п.о.;

набор реагентов для синтеза кДНК;

праймеры для проведения ПЦР в режиме «реального времени» (таблица 2);

реагенты для проведения ПЦР в режиме «реального времени» (термостабильная ДНК полимеразы с «горячим стартом»; дНТФ; оптимизированный буферный раствор);

- хромогенный субстрат, содержащий β -галактозидазу;
- S-Gal среда для роста культур бактерий;
- набор реагентов для очистки ПЦР-продукта, содержащий спин-колонки;
- магнитные шарики для очистки ДНК-библиотек и их селекции по размерам продукта;
- водный раствор гидроксида натрия, 10нМ;
- набор реагентов для пробоподготовки библиотек из ПЦР-ампликонов для высокопроизводительного секвенирования;
- набор реагентов для проведения высокопроизводительного секвенирования;
- набор реагентов для измерения концентрации ДНК методом флуоресцентного анализа;
- набор реагентов для разделения, калибровки и количественного определения фрагментов размером от 50 до 7000 пар оснований.

ОПИСАНИЕ ТЕХНОЛОГИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДА

Метод комплексного мультипараметрического анализа нуклеиновых кислот пациентов для дифференциальной диагностики наследственного ангионевротического отека включает несколько этапов:

1. Создание плазмидных стандартов и получение калибраторов
 - 1.1 Амплификация необходимых регионов генов *CD64* и *SERPING1*
 - 1.2 Рестрикция полученных продуктов амплификации гена *CD64* и гена *SERPING1* с плазмидным вектором
 - 1.3 Лигирование ДНК вставки с плазмидным вектором по комплементарным концам
 - 1.4 Трансформация компетентных клеток
 - 1.5 Определение аутентичности сконструированных плазмидных стандартов
 - 1.6 Получение калибраторов
2. Количественное определение копий гена *SERPING1*
 - 2.1 Подготовка материала для исследования. Выделение РНК из мононуклеарных клеток периферической крови, синтез кДНК
 - 2.2 Проведение ПЦР в режиме «реального времени»
 - 2.3 Количественная оценка результатов. Расчет копий гена *SERPING1*
3. Высокопроизводительное секвенирование по заданным регионам геномной ДНК
 - 3.1 Подготовка материала для исследования. Выделение геномной ДНК и амплификация регионов, охватывающих всю последовательность гена *SERPING1*
 - 3.2 Подготовка образцов для высокопроизводительного секвенирования

- 3.3 Подготовка библиотеки для высокопроизводительного секвенирования: разведение библиотеки до необходимой концентрации; тагментация ДНК; амплификация тагментированной ДНК; очистка ДНК-библиотеки; определение количества и качества полученной библиотеки, пулирование образцов; разведение и денатурация библиотеки
4. Биоинформационный анализ данных высокопроизводительного секвенирования и их интерпретация

1. Создание плазмидных стандартов и получение калибраторов

Плазмидные стандарты создают путем генетической модификации посредством клонирования фрагмента гена *CD64* в вектор pTZ57_R Vector и фрагмента гена *SERPING1* в вектор pTZ57_R Vector. В качестве рабочих фрагментов используют 3 экзон гена *CD64* и 6 экзон гена *SERPING1*, по принципу наличия в них наименьшего числа нуклеотидных вариаций.

1.1. Амплификация необходимых регионов генов CD64 и SERPING1

Праймеры для полимеразной цепной реакции (ПЦР) подбирают таким образом, чтобы исключить «отжиг» на матрице геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), а также с учетом минимизации образуемых в реакции гетеродимеров и праймер-димеров. Для проектирования, моделирования и визуализации процедуры клонирования используют программное обеспечение SnapGene Software

(<https://www.snapgene.com/>) или его аналоги, полученные результаты представлены на рисунке 1 и 2.

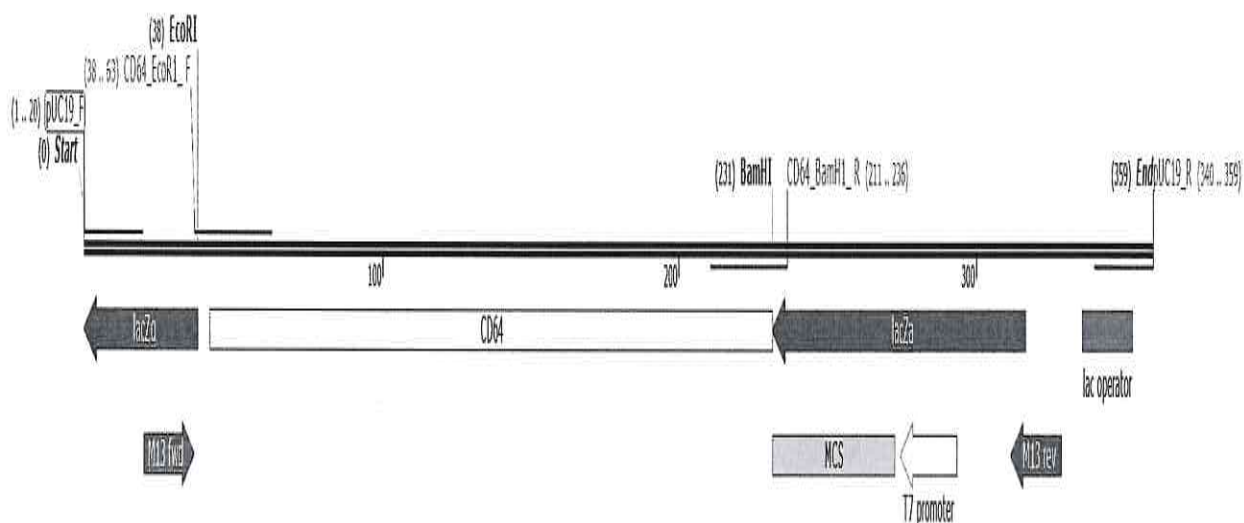


Рисунок 1 – Визуализация процедуры проектирования в программе SnapGene Software при создании калибраторов для гена *CD64*

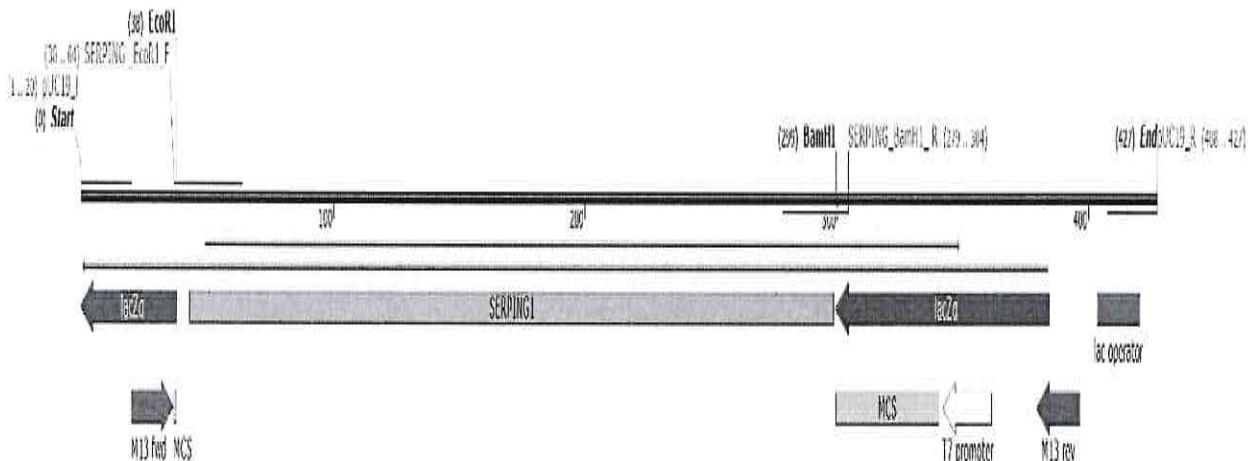


Рисунок 2 – Визуализация процедуры проектирования в программе SnapGene Software при создании калибраторов для гена *SERPING1*

Нуклеотидные последовательности генов *CD64* и *SERPING1* амплифицируются методом ПЦР с использованием кДНК и специфичных праймеров, содержащих на 5' конце последовательности сайтов

рестрикции эндонуклеаз EcoR1 и BamH1 с соответствующим количеством фланкирующих нуклеотидов (таблица 1).

Таблица 1 – Последовательности праймеров, используемых для амплификации фрагментов с сайтами рестрикции методом ПЦР

Название	Последовательность нуклеотидов (5' – 3')	Длина продукта (п.о.)
C1-INH_EcoR1_F	CGC <u>GAATTC</u> GTGCCCATGATGAATAGCAAG	255
C1-INH_BamH1_R	CCC <u>GGATCC</u> GCTGGTCGTCACSTTTGATGC	
CD64_EcoR1_F	CGC <u>GAATTC</u> CGACCCCAGCTACAGAATC	187
CD64_BamH1_R	CCC <u>GGATCC</u> TTCCACGCATGACACCTCAA	

Примечание – F – прямой праймер, R – обратный праймер. Жирным шрифтом и подчеркиванием выделены сайты-рестрикции.

Эффективность ПЦР оценивают методом горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле с добавлением раствора бромистого этидия в расчете 2 мкл на 100 мл геля. 3 мкл продукта ПЦР вносят в лунки агарозного геля (каждый образец в отдельную лунку), в отдельную пустую лунку вносят ДНК-маркер молекулярной массы. Устанавливают условия горизонтального электрофореза 4-5 В/см, 45 мин. По завершению программы гель помещают на детектирующую камеру.

При обнаружении специфического продукта ПЦР продукта и отсутствия контаминации, проводят очистку оставшегося продукта ПЦР набором реагентов, содержащим спин-колонки.

Далее измеряют концентрацию очищенных ампликонов генов *CD64* и *SERPING1* методом горизонтального электрофореза в 2% агарозном геле. ПЦР продукт в объеме 5 мкл вносят в лунки агарозного геля. Устанавливают условия горизонтального электрофореза 4-5 В/см,

45 мин. По завершению программы гель помещают на детектирующую камеру и при помощи специализированного программного обеспечения и заведомо известного молекулярного веса ДНК-маркера считают концентрацию продукта.

1.2. Рестрикция полученных продуктов амплификации гена CD64 и гена SERPING1 с плазмидным вектором

Рестрикцию полученных продуктов амплификации гена *CD64* и гена *SERPING1* проводят с плазмидным вектором pTZ57_R Vector. Для этого ПЦР-продукты и плазмидный вектор pTZ57_R Vector, подвергают рестрикции эндонуклеазами EcoR1 и BamH1. Смешивают в ПЦР пробирке типа эппендорф (0,2 мл) по 1 мкл (1 Ед) рестриктазы, 2 мкл 10-ти кратного буферного раствора для рестрикции, 2 мкл деионизированной воды и 5 мкл матрицы (ПЦР-продукта гена *CD64*, ПЦР-продукта гена *SERPING1*, плазмиды), общий объем смеси для каждого образца составляет 10 мкл. Инкубируют при температуре 37 °С в течение 120 минут.

Затем 10 мкл продукта рестрикции вносят в лунки 2% агарозного геля, проводят горизонтальный электрофорез по протоколу 4-5 В/см, 45 мин. В качестве стандарта используют ДНК-маркер молекулярной массы. Анализ результатов электрофоретического разделения проводят с использованием автоматической системы гель-документирования. Участок агарозного геля, содержащий ПЦР-продукт соответствующей длины, вырезают скальпелем, помещают в пробирку типа эппендорф (0,5 мл) и добавляют 100 мкл деионизированной воды. Экстракция ПЦР-продуктов происходит в течение 12 часов при температуре 21 °С ... 28 °С и помешивании в режиме 300 ударов в минуту.

1.3. Лигирование ДНК вставки с плазмидным вектором по комплиментарным концам

Лигирование проводят с использованием набора реагентов согласно прилагаемой инструкции. В качестве вектора используют плазмидный вектор pTZ57_R Vector. Соединение ДНК вставки с вектором осуществляют по комплиментарным концам, полученным в результате рестрикции ПЦР-продуктов и плазмидного вектора при температуре 4 °С в течение 12 часов. Соотношение концентраций вставка/вектор определяют с помощью программы «Ligation Calculator» (http://www.insilico.uni-duesseldorf.de/Lig_Input.html) или аналога.

1.4. Трансформация компетентных клеток

В качестве компетентных клеток используют штамм DH5- α бактерии *Escherichia coli*. Вносят лигазную смесь в объеме 1 мкл в пробирки, содержащие 100 мкл суспензии из 1 млн компетентных клеток, перемешивают наконечником дозатора. Суспензию клеток с лигазной смесью вносят в ячейку для электропорации. Затем подвергают смесь воздействию электрического импульса с напряженностью 18000 - 21000 В/см в приборе для электропорации бактерий. После импульса в ячейку помещают 1 мл среды SOC, ресуспендируют, переносят суспензию в пробирки объемом 1,5 мл, инкубируют при температуре 37 °С в термостате. По окончании инкубации клетки осаждают при 650 g в течение 5 минут, отбирают супернатант. Осадок ресуспендируют и в объеме 50 мкл наносят на среду в чашке Петри и рассеивают «газоном» с помощью стерильного шпателя.

Для селекции трансформированных клонов используют ампицилин, а также специфическую среду S-Gal, содержащую субстрат, при

расщеплении которого колонии окрашиваются в черный цвет в случае, когда Lac оперон плазмиды остается неповрежденным. Если же колонии становятся белыми, значит лигирование встраиваемого фрагмента ДНК и вектора прошло успешно, т.к. Lac оперон плазмиды является сайтом встраивания участка гена.

Далее с чашки Петри отбирают 3-6 колоний белого цвета и рассеивают по секторам в чашки Петри со средой LB и с селективным антибиотиком – ампицилином. Культивируют в течение 18 часов в термостате при температуре 37 °С. Затем с каждой чашки Петри выбирают по 5 колоний и проверяют их специфичность при помощи метода ПЦР. При положительной селекции отбирают по 1 клону с каждой чашки с биоконструкциями для калибратора CD64 и для калибратора *SERPING1* и переносят в жидкую среду LB с добавлением ампицилина, инкубируют в течение 18 часов в термостате при температуре 37 °С и помешивании в режиме 150 ударов в минуту. Далее осаждают суспензию клеток при 3650 g в течение 10 минут и из клеточного осадка проводят выделение плазмидной ДНК стандартным методом.

1.5. Определение аутентичности сконструированных плазмидных стандартов

Определение аутентичности плазмидных стандартов с вставками от гена *CD64* и от гена *SERPING1* выполняют способом автоматического секвенирования по Сенгеру с использованием пары праймеров pUC19 (прямой праймер 5'– GTTTTCCCAGTCACGACGTT – 3', обратный праймер 5'– TGTGGAATTGTGAGCGGATA – 3'). Секвенирование фрагментов осуществляют с использованием реагентов, предназначенных для капиллярного секвенирования, согласно

инструкции производителя. Очистку продуктов реакции секвенирования проводят методом спиртовой преципитации. Биоинформационный анализ данных проводят с использованием программного обеспечения Sequencing Analysis (версия 5.2.0), BioEdit Sequence Alignment Editor (версия 7.0.5.3) или их аналогов.

1.6. Получение калибраторов

Полученные аутентичные плазмидные стандарты переводят в линейную форму посредством рестрикции эндонуклеазой ScaI. Смешивают в пробирке типа эппендорф (0,2 мл) по 1 мкл (1 Ед) рестриктазы, 2 мкл 10-ти кратного буфера для рестрикции, 2 мкл деионизированной воды и 5 мкл плазмиды, общий объем смеси для каждого плазмидного стандарта составляет 10 мкл. Реакцию проводят при температуре 37 °С в течение 90 минут. Аналитическое и препаративное разделение ПЦР-продуктов выполняют методом электрофореза в 2% агарозном геле. Устанавливают условия электрофореза 4-5 В/см, 30 мин. Затем помещают гель на детектирующую камеру и при помощи специализированного программного обеспечения и заведомо известной молекулярной массы ДНК-маркера считают концентрацию продукта. Полученную концентрацию (нг/мкл) и размер молекулы (пары оснований) используют для определения количества копий в 1 мкл раствора при помощи «Calculator for determining the number of copies of a template» (<http://cels.uri.edu/gsc/cndna.html>) или аналогов.

Калибраторы получают путем серийных разведений плазмидных стандартов с шагом в 10 раз (10^6 , 10^5 , 10^4 , 10^3 копий в 5 мкл).

2. Количественное определение копий гена *SERPING1*

2.1. Подготовка материала для исследования. Выделение РНК из мононуклеарных клеток периферической крови, синтез кДНК

Периферическую кровь обрабатывают по стандартной методике для выделения мононуклеарных клеток (МНК). Далее из МНК выделяют рибонуклеиновую кислоту (РНК) методом хлороформной экстракции. Измерение концентрации и контроль качества РНК выполняют на спектрофотометре. Измерение проводят по 2 мкл РНК каждого образца, чистая РНК имеет значения показателей оптической плотности 260/280 нм и 230/260 нм $\geq 1,8$. В случае соответствия нормам осуществляют синтез кДНК **строго** из 1 мкг РНК в объеме 10 мкл. Синтез кДНК проводят согласно инструкции производителя.

2.2. Проведение ПЦР в режиме «реального времени»

Для количественного определения копий гена *SERPING1* используют праймеры последовательности согласно таблице 2.

Таблица 2 – Последовательности праймеров и флуоресцентных зондов, используемых для количественного определения копий гена *SERPING1*

Название	Последовательность нуклеотидов (5' – 3')	t°отжига	Длина продукта	Флуоро фор- гаситель
C1_F	CCCATGATGAATAGCAAGAAGTACC	57.53	75	–
C1_R	CTGCCCCACCTTGGCTT	59.49		–
C1_probe	TGTGGCCCATTTTCATTGACCAAACCTT TG	64.03		FAM- BHQ1

Продолжение таблицы 2

CD64_F	AAGTGACCCCATACAGCTGGAA	57.53	73	–
CD64_R	TTCCGTGAAGACTCTGCTGGA	59.49		–
CD64_probe	TCCACAGAGGCTGGCTACTACTGCA	64.03		HEX-TAMRA

Примечание – F – прямой праймер, R – обратный праймер

Готовят стоковый раствор праймеров, который включает оригинальные праймеры и зонды с исходной концентрацией 100 пмоль/мкл, отдельно для гена *CD64* и отдельно для гена *SERPING1*: 6 мкл прямого праймера, 6 мкл обратного праймера, 4 мкл флуоресцентного зонда, 84 мкл деионизированной воды. Затем готовят реакционную смесь для проведения ПЦР в режиме «реального времени» согласно инструкции производителя. Вносят реакционную смесь со стоком праймеров отдельно для гена *CD64* и отдельно для гена *SERPING1* во все лунки, где будут образцы калибраторы и отрицательные контроли. Затем добавляют кДНК в лунки для исследования и деионизированную воду в лунки, являющиеся отрицательными контролями. В последнюю очередь и в отдельные лунки раскапывают калибраторы «pTZ57_R – CD64» и калибраторы «pTZ57_R – SERPING1», представленные в четырех разведениях каждый. Постановку осуществляют в дублирующих пробах. Амплификацию проводят по стандартному протоколу с количеством циклов – 50.

2.3. Количественная оценка результатов. Расчет копий гена *SERPING1*

Для сравнительного анализа общий Threshold выставляют на 30 цикл. Первым оценивают контрольный ген (*CD64*). Разница показателей *St* образцов в дубле не должна превышать 0,5 (это правило действительно и

для гена *SERPING1*). Показатели Ct контрольного гена должны быть в диапазоне 18-28 циклов, если выше, то это указывает на плохое качество кДНК и образец не может быть проанализирован. Для количественной оценки результатов используют метод «стандартной кривой». При соответствии параметров углового коэффициента, коэффициента корреляции и интерсепта диапазону нормы производят расчет количества копий.

Количество копий гена *SERPING1* на 1 млн. лейкоцитов мононуклеарных клеток рассчитывают по формуле 1:

$$X = \frac{\text{Среднее (SQ) } SERPING1}{\text{Среднее (SQ) } CD64} \times 10^6 \quad (1)$$

где SQ – значение стандартного количества копий,

X – количество копий гена *SERPING1*.

Далее полученные значения сравнивают со значениями, определенными у индивидуумов без врожденного дефицита С1-ингибитора и у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом наследственный ангионевротический отек (таблица 3). Диапазон значений представлен в виде медианы (25%; 75%)

Таблица 3 – Диапазон значений копий гена *SERPING1* у индивидуумов с и без дефицита С1-ингибитора

Группа	Количество копий гена <i>SERPING1</i> , Ме (25%; 75%)
НАО тип I	371359 (229317; 446328)
НАО тип II	757991 (644201; 1041336)
Контроли	708830 (559830; 1076100)

3. Высокопроизводительное секвенирование по заданным регионам геномной ДНК

*3.1. Подготовка материала для исследования. Выделение геномной ДНК и амплификация регионов охватывающих всю последовательность гена *SERPING1**

Выделение геномной ДНК из образцов цельной периферической крови, буккального соскоба, слюны и «сухих пятен» периферической крови осуществляют с использованием наборов реагентов, предназначенных для экстракции ДНК из указанных биологических материалов. ДНК растворяют в 50 мкл TE реагенте (Трис-ЭДТА, рН = 7,4-8,0). Измерения по определению качества и концентрации ДНК выполняют на спектрофотометре в 2 мкл ДНК. Чистой ДНК считают при значениях A260/A280 в диапазоне 1,7-2,0 и A260/A230 в диапазоне 2,0-2,3. Концентрацию ДНК разводят TE реагентом до рабочего раствора с концентрацией 50-150 нг/мкл. В случае соответствия нормам данный материал принимают к исследованию.

Амплификацию каждого фрагмента проводят в отдельной пробирке (всего 6 фрагментов). Готовят реакционную смесь для проведения ПЦР согласно инструкции производителя и с использованием праймеров, указанных в таблице 4. Указанные праймеры позволяют амплифицировать нуклеотидные последовательности всего гена *SERPING1* (8 экзонов, регионы всех интронных областей и промоторная область, общей продолжительностью 17683 п.о.). Тотальную клеточную ДНК пациента вносят в количестве 50-100 нг на 25 мкл реакционной смеси. Режим амплификации устанавливают в соответствии с инструкцией производителя термостабильной ДНК полимеразы.

Таблица 4 – Последовательности пар праймеров для амплификации нуклеотидных последовательностей всего гена *SERPING1*

Название праймера	Последовательность (5'→3')	Температура отжига (°C)	Длина в нуклеотидах (п.о.)	Длина ПЦР-продукта (п.о.)
Mix1_F	GTGATCAGGGCCCGACATTT	60.39	20	1250
Mix1_R	ATCTACGAGTGCGTGTGCAA	60.40	20	
Mix2_F	GAAGCGGTTTGGGGAAAACA	59.25	20	2403
Mix2_R	CCAGAGGCATGGCTTTGTAA	58.16	20	
Mix3_F	TTCTGCAGAGCACATTCCTG	58.18	20	2678
Mix3_R	CCTAATGCTCCTGCCAAGGT	59.74	20	
Mix4_F	TCTGTGATCCCCTCCAAAGC	59.38	20	4409
Mix4_R	TGCAGGGACATTGAGATCCG	59.82	20	
Mix5_F	TGTAAGAGGAGTGGGCTGGA	59.88	20	6129
Mix5_R	CCCCTTTCTCCTCTGATGGC	59.82	20	
Mix6_F	TCCTCTACCTCTCCCCAGC	59.40	20	2962
Mix6_R	GGATTGTTTGAGCTCAGGAG	58.13	20	

Примечание – F – прямой праймер, R – обратный праймер

Эффективность ПЦР оценивают методом горизонтального электрофореза в 1,5% агарозном геле. Устанавливают условия электрофореза 4-5 В/см, 30 мин. Затем помещают гель на детектирующую камеру и при помощи специализированного программного обеспечения и заведомо известного ДНК-маркера молекулярной массы считают концентрацию продукта.

3.2. Подготовка образцов для высокопроизводительного секвенирования

Полученные ампликоны для каждого пациента в пробирке типа эппендорф (2 мл) смешивают по 5-15 мкл таким образом, чтобы в конечной смеси все ампликоны находились в равном соотношении друг

к другу в зависимости от концентрации и длине амплифицируемого фрагмента. Далее выполняют очистку смеси ПЦР продуктов набором реагентов, содержащим спин-колонки. Количественную оценку полученной смеси выполняют на флуориметре в соответствии с инструкцией производителя. Затем разводят смесь фрагментов до концентрации $\approx 20-50$ нг/мкл с использованием TE реагента. Проверяют полученные разведения на флуориметре, затем разводят до концентрации 10 нг/мкл с использованием TE буфера. Если концентрация смеси фрагментов не соответствует 10 нг/мкл, повторяют этапы с разведением и измерением.

3.3. Подготовка библиотеки для высокопроизводительного секвенирования: разведение библиотеки до необходимой концентрации; тагментация ДНК; амплификация тагментированной ДНК; очистка ДНК библиотеки; определение количества и качества полученной библиотеки, пулирование образцов; разведение и денатурация библиотеки

Входящий материал, который служит субстратом в реакции высокопроизводительного секвенирования, называется библиотекой. Пробоподготовку библиотеки для высокопроизводительного секвенирования ампликонов проводят согласно инструкции производителя.

Разведение библиотеки до необходимой концентрации. Образцы с концентрацией 10 нг/мкл с использованием TE реагента разводят до концентрации 0,2 нг/мкл **непосредственно перед началом работы**, процесс разведения осуществляют на флуориметре описанным ранее

способом. Если концентрация смеси фрагментов не соответствует концентрации 0,2 нг/мкл, повторяют этапы с разведением и измерением.

Тагментация ДНК. Тагментацию ДНК осуществляют ферментативным методом согласно инструкции производителя и **строго** на льду или на охлаждающей подставке. Пробирки с образцами и реакционной смесью помещают в амплификатор на 5 минут при температуре 55 °С и последующим охлаждением до температуры 10 °С. Как только образцы достигают 10 °С, **немедленно** добавляют реагент, останавливающий реакцию тагментации, в количестве согласно инструкции производителя, тщательно ресуспендируют путем пипетирования и инкубируют в течение 5 минут при температуре 21 °С ... 28 °С.

Амплификация тагментированной ДНК. Реагенты для мечения образцов **перед применением** помещают в штатив и размораживают в течение 20 минут при температуре 21 °С ... 28 °С. Реакционную смесь готовят согласно инструкции к набору реагентов. Сочетание реагентов для мечения подбирают таким образом, чтобы оно являлось уникальным для каждого образца в цикле работы секвенатора. Подготовленные образцы помещают в заранее запрограммированный амплификатор с нагретой крышкой до температуры 105 °С. Амплификацию проводят по протоколу согласно инструкции производителя и размеров ампликонов в библиотеке.

Очистка ДНК библиотеки. Магнитные шарики для очистки ДНК-библиотек и их селекции по размерам продукта **перед применением** помещают в штатив и оставляют минимум на 30 минут при температуре 21 °С ... 28 °С. По завершению программы амплификации производят осаждение образцов за в течение 1 минуты при температуре 20 °С и 1300 g,

затем переносят образцы в новый планшет (каждый образец в отдельную лунку). К образцам добавляют магнитные шарики для очистки ДНК-библиотек согласно инструкции производителя и размеров ампликонов, предварительно тщательно перемешанные на вихревом смесителе 3 раза по 10 секунд, **очень медленно и осторожно** ресуспендируют путем пипетирования и инкубируют при температуре 21 °С ... 28 °С в течение 5 минут. Помещают образцы на магнитную подставку, инкубируют до полной прозрачности раствора, затем аккуратно отбирают надосадочную жидкость. С помощью листа белой бумаги зрительно проверяют отсутствие магнитных частичек в надосадочной жидкости, затем удаляют наконечник с пипетки. При обнаружении в наконечнике магнитных частичек, надосадочную жидкость возвращают в лунку и повторяют действие через 3 минуты.

Используют **свежеприготовленный** 80% этанол, который готовят путем разведения 96% этанола, для этого к 1000 мкл 96% этанола добавляют 209 мкл деионизированной воды. Для очистки библиотеки, прикрепленной на магнитных частицах, добавляют 200 мкл 80% этанола к каждому образцу, не снимая планшета с магнитной подставки, инкубируют в течение 30 секунд. Аккуратно отбирают надосадочную жидкость и затем повторяют этап еще раз. Полученные осадки высушивают в течение 15 минут или как только осадки начинают трескаться на магнитной подставке, планшет снимают с магнитной подставки и добавляют ресуспендирующий буферный раствор согласно инструкции производителя, медленно ресуспендируют путем пипетирования (20 раз) и инкубируют в течение 2 минут при температуре 21 °С ... 28 °С. Далее пробирки помещают на магнитную подставку на 2 минуты. Аккуратно отбирают надосадочную жидкость и переносят в

пробирки типа эппендорф (0,2 мл) по 50 мкл. **Важно:** надосадочная жидкость содержит в себе библиотеку.

Определение количества и качества полученной библиотеки, пулирование образцов. Количество библиотеки оценивают, используя 2 мкл неразбавленной библиотеки каждого образца при помощи флуориметра и набора реагентов, предназначенного для измерения количества ДНК посредством флуориметрии согласно инструкции производителя. Ожидаемая концентрация библиотеки после обогащения составляет ≥ 3 нг / мкл. Далее образцы объединяют в одной пробирке типа эппендорф (0,2-0,5 мл), за единицу принимают 5 мкл образца с наибольшей концентрацией, остальные образцы добавляют пропорционально больше, в зависимости от того, насколько меньше их концентрация. Средний размер объединенной библиотеки определяют с помощью готовых чипов, заполненных агарозным гелем на приборе для капиллярного электрофореза. Используют набор реагентов, подходящий для анализа образцов с диапазоном размеров 50-7000 п.о. и диапазоном концентраций от 5 до 500 пкг/мкл. Для определения размеров библиотеки используют маркеры, окрашенные интеркалирующими и флуоресцентными красителями. Средний размер фрагментов библиотеки должен составлять примерно 350 п.о.

Далее рассчитывают значение молярности библиотеки используя формулу 2:

$$C_m \text{ (nM)} = \frac{c_w \text{ (ng/}\mu\text{l)}}{660 \text{ (g/mol)} \times \text{mean size (bp)}} \times 10^6 \quad (2)$$

где C_m – концентрация в нМ,

c_w – концентрация в нг/мкл,

mean size – средний размер библиотеки в п.о.

Разведение и денатурация библиотеки. В пробирке типа эппендорф (0,5 мл) разводят библиотеку до 1,25 нМ, используя TE реагент. Денатурацию 10 мкл 1,25 нМ библиотеки осуществляют при помощи 10 мкл **свежеприготовленного** раствора 0,2н NaOH, и последующей инкубации при комнатной температуре в течение 5 минут. После денатурации к 20 мкл библиотеки добавляют 980 мкл гибридизационного реагента. Перед началом процесса высокопроизводительного секвенирования смешивают 6 мкл денатурированного 1,25 нМ внутреннего контроля для оценки качества цикла работы высокопроизводительного секвенирования и 594 мкл 1,25 нМ денатурированной библиотеки, затем вносят смесь в загрузочную лунку картриджа, рассчитанного на парноконцевое прочтение по 150 циклов каждый. Далее картридж помещают в прибор для высокопроизводительного секвенирования и запускают процесс секвенирования согласно инструкциям на дисплее прибора.

4. Биоинформационный анализ данных высокопроизводительного секвенирования и их интерпретация

Данные высокопроизводительного секвенирования фрагментов ДНК пациента, соответствующих анализируемым регионам гена *SERPING1*, сохраняют в формате FASTQ. Частота ошибки при высокопроизводительном секвенировании составляет от 0,1 до 15%, что не позволяет использовать данные без предварительной оценки качества полученных FASTQ библиотек.

Предобработка данных. Качественную и количественную характеристику прочтений для каждого образца проводят с использованием программного решения FastQC

(<http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk>) согласно приложению А или его аналогами. Информацию анализируют по перечню проведенных тестов, построенных графиков и сводных таблиц. В процессе анализа учитывают следующие показатели: качество по шкале Phred ($Q \geq 30$) для каждого цикла, качество определения нуклеотидов в каждой клетке проточной ячейки, процентное соотношение нуклеотидов в процессе секвенирования, длина последовательности, количество дубликатов.

Далее выполняют удаление технических последовательностей (адаптеров) и прочтений/фрагментов с низким качеством ($Q < 25$, фрагменты менее 80 п.о.). Для этого используют программное решение Trimmomatic (<http://www.usadellab.org>) согласно приложению А или его аналоги.

Выравнивание прочтений и вызов вариантов. Распределение данных выполняют по целевой геномной последовательности, в качестве референсной последовательности используют сборку генома HG19. Референсную последовательность и все необходимые для анализа файлы скачивают из интернет ресурса UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu>). Процедура выравнивания включает следующие этапы: индексирование генома, маркирование и удаление дубликатов, фильтрация по качеству, рекалибровка базового показателя качества, проверка/восстановление целостности пар прочтений, вызов вариантов, отличающихся от референсной последовательности.

Индексирование генома и выравнивание библиотеки на подготовленную референсную последовательность проводят с использованием программы BWA (версия 0.7.17, <http://bio-bwa.sourceforge.net>) согласно приложению А или ее аналогами.

В результате работы алгоритма выравнивания формируется текстовый файл в формате SAM (от англ. Sequence Alignment Map), который для дальнейшей работы конвертируют в формат BAM (от англ. Binary Alignment Map), для этого применяют программу Samtools (версия 1.7, <http://samtools.sourceforge.net>) согласно приложению А или ее аналогами. Далее BAM файл индексируют, согласно приложению А, в результате чего автоматически создается файл с расширением bai.

При проверке/восстановлении целостности пар прочтений, фильтрации по качеству, маркировании и удалении дубликатов, рекалибровке базового показателя качества используют модуль GATK (версия 4.2.3.0, <https://gatk.broadinstitute.org>) и ресурс Picard (версия 2.26.7, <https://broadinstitute.github.io>) согласно приложению А или их аналогами.

Для маркирования и удаления дубликатов используют программный модуль, который различает первичные и вторичные дубликаты прочтений, ранжируя их по сумме базовых показателей качества согласно приложению А.

Для выполнения рекалибровки базового показателя качества создают таблицу повторной калибровки на основе различных ковариат (фактическое значение качества, количество наблюдений, количество несоответствий, эмпирический показатель качества). Рекалибровке подвергают только участки, которые входят в перечень известных целевых областей генома человека. Для рекалибровки используют модуль GATK согласно приложению А или его аналоги.

Все описанные ранее действия при биоинформационном анализе выполняют для получения информации об однонуклеотидных аллельных вариантах, вставках, делециях и структурных вариантах. Для вызова вариантов и формирования файла в формате VCF (от англ. Variant Calling

Format) используют функционал модуля GATK согласно приложению А или его аналоги.

Аннотация вариантов. Аннотацию генетических вариантов выполняют с использованием программ BaseSpace Variant Interpreter (<https://basespace.illumina.com>) и IGV (<https://igv.org>) или их аналогов.

При выявлении аллельного варианта гена *SERPING1* из перечня вариант, ассоциированных с наследственным ангионевротическим отеком (приложение Б, HGMD® Professional, версия 2023.1, <https://my.qiagen.digitalinsights.com>), пациенту устанавливают диагноз.

При выявлении аллельного варианта, не входящего в перечень, указанный в приложении Б, с частотой встречаемости в мировой и европейской популяциях не более 1%, с патогенным/вероятно патогенным или неизвестным клиническим значением, сопоставляют с клинико-лабораторными данными.

При отсутствии отличий от референсной последовательности, диагноз наследственный ангионевротический отек ввиду дефицита С1-ингибитора исключается.

Возможные ошибки и осложнения.

1. Использование реагентов, условия хранения которых не соблюдались.

Устранение: соблюдать условия хранения.

2. Неточное дозирование реагентов.

Устранение: ежегодно поверять автоматические дозаторы переменного объема.

3. Потеря данных в процессе передачи/записи на цифровой носитель информации.

Устранение: при передаче/записи биоинформационных данных обязательно выполнять проверку контрольных сумм.

Перед началом процесса по биоинформационной обработке данных высокопроизводительного секвенирования проходят базовые курсы по работе с операционной системой, работающей на основе ядра Linux, а также курсы по изучению основных принципов работы с языками программирования Python и Bash. Всю работу по предобработке данных, выравнивания прочтений и вызов вариантов выполняют в операционной системе Ubuntu (<https://ubuntu.com/>).

Для того чтобы перейти к установке программных модулей указанных в данной инструкции по применению метода, предварительно скачивают и устанавливают менеджер модулей/пакетов Anaconda (<https://www.anaconda.com/download>). Далее проверяют корректность процесса установки менеджера Anaconda, для этого в системном приложении «Терминал / Terminal» вводят следующую команду: *conda -h*. В случае успешной установки, в системном приложении «Терминал» получают информацию о текущей версии пакетного менеджера, а также о описании доступных параметров для работы.

Далее запускают программное решение FastQC, для этого в окне системного приложения «Терминал» вводят команду: *sudo apt-get install fastqc*. По завершении установки программы FastQC проверяют корректность процесса установки, для этого в системном приложении «Терминал» вводят следующую команду *fastqc -h*.

Далее приступают к качественной и количественной оценке данных высокопроизводительного секвенирования, для этого в окне системного приложения «Терминал» вводят команду: *fastqc -t <threads_count> <forward_reads>.fastq <reverse_reads>.fastq*. Информацию анализируют по перечню проведенных тестов, построенных графиков и сводных

таблиц, которые отображены в исходной папке с результатами секвенирования.

После получения удовлетворительных результатов по оценке качества данных приступают к удалению технических последовательностей (адаптеров), фрагментов с низким качеством и размером. Для этого используют программное решение Trimmomatic, которое устанавливают на компьютер путем применения команды в окне системного приложения «Терминал»: *conda install -c bioconda trimmomatic*. Далее выполняют проверку корректности установки программы Trimmomatic, для этого в окне системного приложения «Терминал» вводят команду: *trimmomatic -h*. Затем приступают к выполнению самой процедуры удаления некачественных прочтений с помощью программы Trimmomatic. Для этого в окне системного приложения «Терминал» вводят команду, при этом сохраняют использование клавиши «Ввод» между строками:

```
trimmomatic PE -threads <thread_count> -phred33 \  
<forward_reads>.fastq <reverse_reads>.fastq \  
<forward_reads>.paired.fastq <forward_reads>.unpaired.fastq.gz \  
<reverse_reads>.paired.fastq <reverse_reads>.unpaired.fastq.gz \  
SLIDINGWINDOW:5:20 HEADCROP:<head_crop> \  
CROP:<total_len> MINLEN:<min_len> \  
ILLUMINACLIP:/adapters/PE.fa:2:30:10
```

После выполненной процедуры проверяют качество полученных данных. Для этого в окне системного приложения «Терминал» вводят команду: *fastqc -t <threads_count> <forward_reads>.paired.fastq <reverse_reads>.paired.fastq*. Информацию анализируют по перечню проведенных тестов, построенных графиков и сводных таблиц, которые

после ввода команды компьютер формирует в исходной папке с результатами секвенирования. Успешным результатом считают отсутствие технических последовательностей (адаптеров), фрагментов с низким качеством и размером.

Далее приступают к процессу выравнивания прочтений и к вызову вариантов. Для этого устанавливают программу BWA командой в окне системного приложения «Терминал»: *sudo apt-get install bwa*. Для запуска процедуры индексирования в окне системного приложения «Терминал» используют команду: *bwa index <reference_genome>.fasta*. Корректность выполнения команды оценивают путем проверки наличия в папке «Genome» сформированных файлов с расширениями «.fai», «.dict» и «.bwt». При наличии необходимых файлов выполняют запуск процедуры выравнивания, для этого в окне системного приложения «Терминал» вводят команду, при этом сохраняют использование клавиши «Ввод» между строками:

```
bwa mem -M -t <threads_count> \  
-Y /references/UCSChg37/human_g1k_hs37d5.fasta \  
<forward_reads>.paired.fastq \  
<reverse_reads>.paired.fastq \  
-O <sample_name>.sam
```

Корректность выполнения команды оценивают путем проверки наличия в исходной папке с результатами секвенирования сформированного файла с расширением «.sam». При наличии необходимого файла приступают к установке программы Samtools. Для этого в окне системного приложения «Терминал» вводят команду: *conda install -c bioconda samtools*. После установки программы Samtools запускают модуль для конвертирования форматов, для этого в окне

системного приложения «Терминал» вводят команду: *samtools view -bS <sample_name>.sam -O <sample_name>.bam*. Корректность выполнения команды оценивают путем проверки наличия в исходной папке с результатами секвенирования сформированного файла с расширением «.bam». При наличии необходимого файла приступают к индексированию данных. Для этого в окне системного приложения «Терминал» вводят команду: *samtools index -@<threads_count> <sample_name>.bam*. Корректность выполнения команды оценивают путем проверки наличия в исходной папке с результатами секвенирования сформированного файла с расширением «.bai».

Далее приступают к установке модулей GATK и Picard путем ввода команд в окне системного приложения «Терминал»: *conda install -c bioconda gatk4* и *conda install -c bioconda picard* соответственно. По завершению установки программ выполняют проверку/восстановление целостности пар прочтений, для этого вводят команду, при этом сохраняют использование клавиши «Ввод» между строками:

```
picard FixMateInformation \  
INPUT=<sample_name>.bam \  
OUTPUT=<sample_name>.fixmate.bam \  
VALIDATION_STRINGENCY=LENIENT \  
SO=coordinate ASSUME_SORTED=true \  
CREATE_INDEX=true
```

Корректность выполнения программы оценивают путем проверки наличия в исходной папке с результатами секвенирования сформированного файла с расширением «.fixmate.bam». При наличии необходимого файла приступают к последующему этапу, включающему маркирование и удаление дубликатов. Для этого в окне системного

приложения «Терминал» вводят команду, при этом сохраняют использование клавиши «Ввод» между строками:

```
picard MarkDuplicates \  
INPUT=<sample_name>.fixmate.bam \  
OUTPUT=<sample_name>.dedup.fixmate.bam \  
METRICS_FILE=<sample_name>.duplicate.metrics \  
VALIDATION_STRINGENCY=LENIENT \  
REMOVE_DUPLICATES=true \  
ASSUME_SORTED=true
```

Корректность выполнения команды оценивают путем проверки наличия в исходной папке с результатами секвенирования сформированного файлы с расширениями «.dedup.fixmate.bam» и «.duplicate.metrics». При наличии необходимых файлов приступают к последующему этапу по рекалибровке базового показателя качества. Для этого в окне системного приложения «Терминал» последовательно вводят две команды, при этом сохраняют использование клавиши «Ввод» между строками. Первая команда:

```
gatk BaseRecalibrator \  
/references/UCSChg37/human_g1k_hs37d5.fasta \  
-I <sample_name>.dedup.fixmate.bam \  
--known-sites /humandb/dbsnp_138.b37.vcf \  
--known-sites /humandb/1000G.indels.b37.vcf \  
-O <sample_name>.recal.table
```

Вторая команда:

```
gatk ApplyBQSR \  
/references/UCSChg37/human_g1k_hs37d5.fasta \
```

```
-I <sample_name>.dedup.fixmate.bam \  
--bqsr-recal-file <sample_name>.recal.table \  
-O <sample_name>.recal.dedup.fixmate.bam
```

Корректность выполнения команд оценивают путем проверки наличия в исходной папке с результатами секвенирования сформированного файла с расширением «.recal.dedup.fixmate.bam». При наличии необходимого файла приступают к последующему этапу.

Для вызова вариантов и формирования файла в формате VCF в окне системного приложения «Терминал» вводят команду, при этом сохраняют использование клавиши «Ввод» между строками:

```
gatk HaplotypeCaller \  
-R /references/UCSC/hg37/human_g1k_hs37d5.fasta \  
-I <sample_name>.recal.dedup.fixmate.bam \  
--dbSNP /humandb/dbsnp_138.b37.vcf \  
--native-pair-hmm-threads <threads_count> \  
-O <sample_name>.vcf
```

Корректность выполнения команды оценивают путем проверки наличия в исходной папке с результатами секвенирования сформированного файла с расширением «.vcf». При достижении желаемого результата файл в формате «.vcf» загружают в программу BaseSpace Variant Interpreter, вносят данные о половой принадлежности пациента и о том, что интересуют герминальные аллельные варианты. Далее кнопкой «Run» запускают аннотацию данных по указанным параметрам. Результат аннотации данных высокопроизводительного секвенирования показан на рисунке А.1.

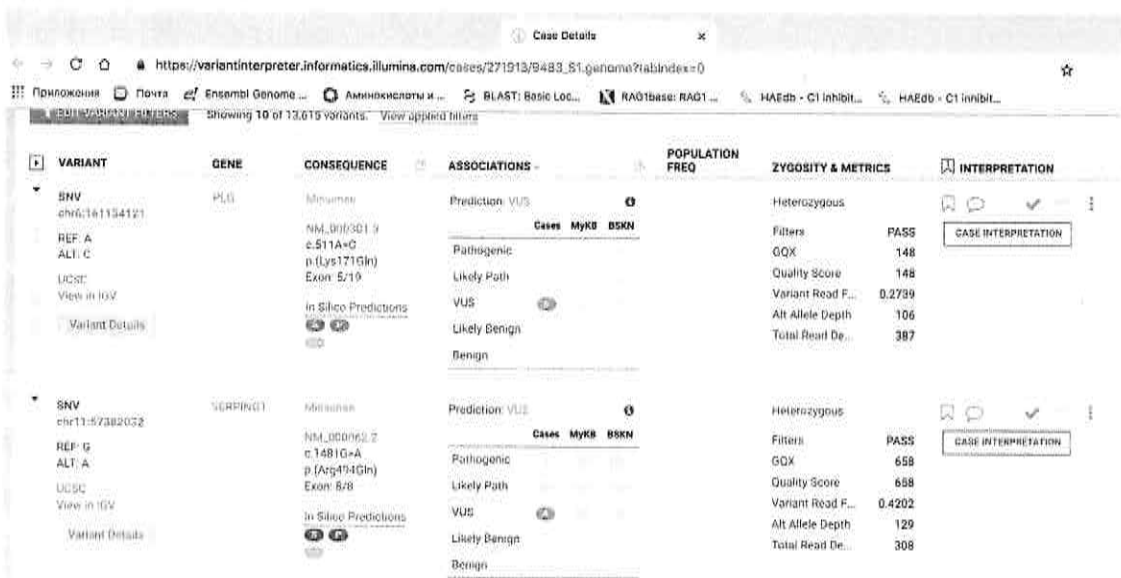


Рисунок А.1 – Визуализация результатов аннотации данных высокопроизводительного секвенирования в программе BaseSpace Variant Interpreter

Результаты корректности работы программы BaseSpace Variant Interpreter оценивают визуально в программе IGV, для этого через функцию программы «вставит из», загружают файл с расширением «.bam» (рисунок А.2).

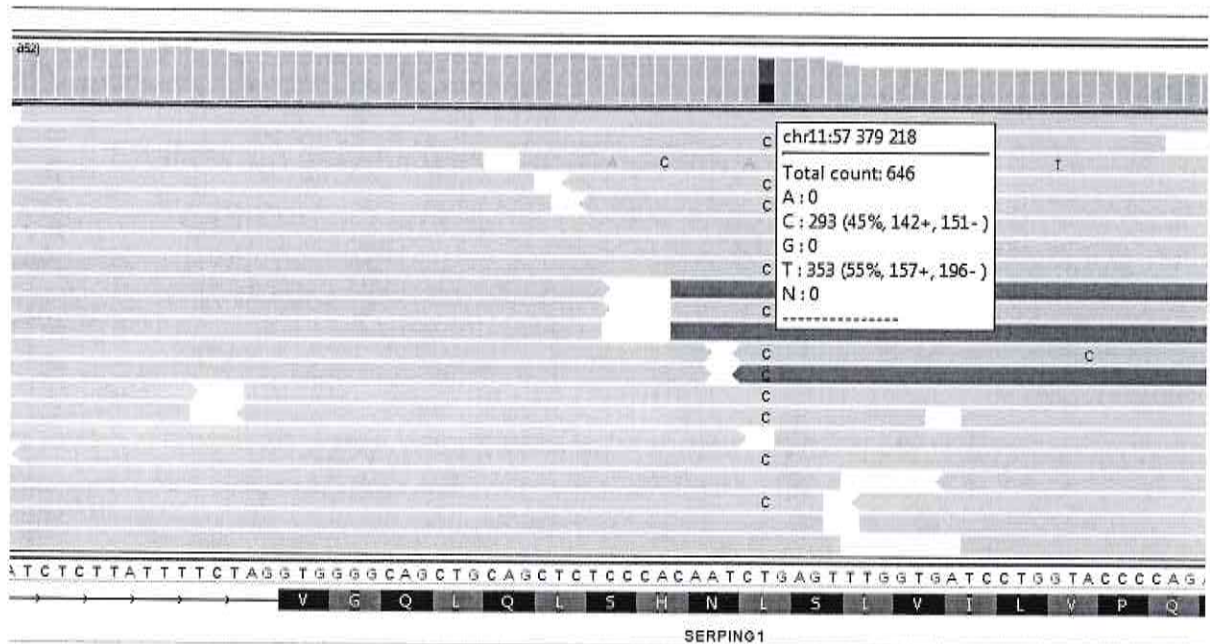


Рисунок А.2 – Визуализация результатов аннотации данных высокопроизводительного секвенирования в программе IGV

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1 – Миссенс и нонсенс варианты гена *SERPING1*, ассоциированные с наследственным ангионевротическим отеком

№	Кодон	Аллельный вариант		dbSNP ID
		По кодирующей последовательности	По белку	
1	ATG-AGG	c.2T→G	p.M1?	CM188016
2	ATG-ATA	c.3G→A	p.M1?	CM083108
3	ATG-CTG	c.1A→C	p.M1?	CM1517096
4	ATG-TTG	c.1A→T	p.M1?	CM083125
5	ATG-AAG	c.2T→A	p.M1?	CM083106
6	ATG-ACG	c.2T→C	p.M1?	CM141818
7	ATG-GTG	c.1A→G	p.M1?	HM080040
8	GCC-GTC	c.5C→T	p.A2V	CM087067
9	CTC-CGC	c.29T→G	p.L10R	CM2034812
10	CTG-CGG	c.35T→G	p.L12R	CM141816
11	AGA-TGA	c.55A→T	p.R19*	CM187617
12	TCA-TGA	c.65C→G	p.S22*	CM053412
13	CAG-TAG	c.94C→T	p.Q32*	CM033454
14	CAA-TAA	c.112C→T	p.Q38*	CM2034813
15	GAA-TAA	c.124G→T	p.E42*	CM083116
16	GGG-GGT	c.129G→T	p.G43=	CM143218
17	AAG-TAG	c.130A→T	p.K44*	CM083123
18	TCC-TTC	c.152C→T	p.S51F	CM187618
19	CTA-CAA	c.161T→A	p.L54Q	CM083118
20	ACC-ATC	c.203C→T	p.T68I	CM162018
21	TCA-TGA	c.209C→G	p.S70*	CM020770
22	GCT-GGT	c.239C→G	p.A80G	CM153612
23	GAA-TAA	c.253G→T	p.E85*	CM153614
24	CAA-TAA	c.265C→T	p.Q89*	CM083103
25	CAA-TAA	c.289C→T	p.Q97*	CM128686
26	CAA-TAA	c.301C→T	p.Q101*	CM1516558
27	CAA-TAA	c.310C→T	p.Q104*	CM087095
28	CAG-TAG	c.322C→T	p.Q108*	CM087096
29	TGC-TGG	c.390C→G	p.C130W	CM2034814
30	CAG-TAG	c.346C→T	p.Q116*	CM004900
31	ACT-GCT	c.352A→G	p.T118A	CM128687
32	TGC-TAC	c.389G→A	p.C130Y	CM033455
33	TTG-TCG	c.425T→C	p.L142S	CM187620
34	GGG-AGG	c.427G→A	p.G143R	CM2018648
35	GCT-GAT	c.343C→A	p.A145D	CM117766
36	TTG-TCG	c.437T→C	p.L146S	CM087068
37	GTA-GAA	c.440T→A	p.V147E	CM2018621
38	TTC-GTC	c.445T→G	p.F149V	CM973236
39	TCC-TTC	c.449C→T	p.S150F	CM131152
40	TCC-CCC	c.448T→C	p.S150P	CM153617
41	CTG-CGG	c.452T→G	p.L151R	CM2034815
42	CTG-CCG	c.452T→C	p.L151P	CM1920300
43	CTC-CCC	c.458T→C	p.L153P	CM2034816
44	TAC-TGC	c.461A→G	p.Y154C	CM117767

Продолжение таблицы Б.1

№	Кодон	Аллельный вариант		dbSNP ID
		По кодирующей последовательности	По белку	
45	TAC-TCC	c.461A→C	p.Y154S	CM1210628
46	TAC-TAG	c.462C→G	p.Y154*	CM053411
47	CAC-CGC	c.464A→G	p.H155R	CM973237
48	GCC-GAC	c.467C→A	p.A156D	CM087069
49	GCC-CCC	c.466G→C	p.A156P	CM083117
50	TCA-TGA	c.473C→G	p.S158*	CM117774
51	AAG-TAG	c.481A→T	p.K161*	CM1210629
52	GAG-TAG	c.490G→T	p.E164*	CM1920299
53	AAC-ATC	c.497A→T	p.N166I	CM2034817
54	AAC-AAA	c.498C→A	p.N166K	CM153618
55	ATG-AGG	c.500T→G	p.M167R	CM087070
56	ATG-AAG	c.500T→A	p.M167K	CM153619
57	GCC-GAC	c.503C→A	p.A168D	CM143214
58	GCC-CCC	c.502G→C	p.A168P	CM087071
59	GCC-ACC	c.502G→A	p.A168T	CM2034818
60	TTT-TCT	c.506T→C	p.F169S	CM960215
61	TCC-TTC	c.509C→T	p.S170F	CM096507
62	TCC-CCC	c.508T→C	p.S170P	CM004901
63	TCC-ACC	c.508T→A	p.S170T	CM187621
64	CCA-CAA	c.512C→A	p.P171Q	CM083110
65	CCA-CTA	c.512C→T	p.P171L	CM960216
66	GCC-CCC	c.523G→C	p.A175P	CM2034819
67	CTC-CCC	c.530T→C	p.L177P	CM973238
68	CTT-CCT	c.533T→C	p.L178P	CM087072
69	ACC-ATC	c.536C→T	p.T179I	BM1157688
70	CAG-TAG	c.538C→T	p.Q180*	CM2026432
71	CTC-CCC	c.548T→C	p.L183P	CM117768
72	GGG-AGG	c.550G→A	p.G184R	BM1165483
73	GGG-CGG	c.550G→C	p.G184R	CM161338
74	GGG-GAG	c.551G→A	p.G184E	CM004902
75	GCT-CCT	c.553G→C	p.A185P	CM153622
76	ACC-AAC	c.566C→A	p.T189N	CM083104
77	AAA-GAA	c.568A→G	p.K190E	CM1210630
78	AAA-TAA	c.568A→T	p.K190*	CM087098
79	ACA-CCA	c.571A→C	p.T191P	CM973239
80	CTG-CCG	c.578T→C	p.L193P	CM053408
81	ATC-AAC	c.587T→A	p.I196N	CM174834
82	CTC-CCC	c.590T→C	p.L197P	CM2034821
83	CTC-GTC	c.589C→G	p.L197V	CM2034820
84	TAC-AAC	c.595T→A	p.Y199N	CM053414
85	TAC-TAA	c.597C→A	p.Y199*	CM2034822
86	TAC-TAG	c.597C→G	p.Y199*	CM141815
87	AAG-TAG	c.601A→T	p.K201*	CM087099
88	TGT-CGT	c.613T→C	p.C205R	CM2034823
89	TGT-TCT	c.614G→C	p.C205S	BM1149977
90	TGT-TAT	c.614G→A	p.C205Y	CM004569
91	CAC-TAC	c.619C→T	p.H207Y	CM2034824
92	CAG-CTG	c.623A→T	p.Q208L	CM1210631

Продолжение таблицы Б.1

№	Кодон	Аллельный вариант		dbSNP ID
		По кодирующей последовательности	По белку	
93	CAG-TAG	c.622C→T	p.Q208*	CM187622
94	CTG-CCG	c.629T→C	p.L210P	CM1612243
95	ACG-ATG	c.641C→T	p.T214M	CM2034825
96	GTC-GAC	c.653T→A	p.V218D	CM004570
97	TCA-TAA	c.659C→A	p.S220*	CM2034826
98	TCT-CCT	c.664T→C	p.S222P	CM2034827
99	CAG-CCG	c.668A→C	p.Q223P	CM2034828
100	CAG-TAG	c.667C→T	p.Q223*	CM033456
101	ATC-AAC	c.671T→A	p.I224N	CM087073
102	ATC-AGC	c.671T→G	p.I224S	CM053403
103	TTC-TCC	c.674T→C	p.F225S	CM087074
104	CAC-GAC	c.676C→G	p.H226D	CM2034829
105	GAC-TAC	c.685G→T	p.D229Y	CM2034830
106	CTG-CCG	c.689T→C	p.L230P	CM117770
107	ATA-AGA	c.695T→G	p.I232R	CM159361
108	ATA-AAA	c.695T→A	p.I232K	CM128688
109	TTT-TCT	c.707T→C	p.F236S	CM960218
110	TTT-GTT	c.706T→G	p.F236V	CM178833
111	CGG-CCG	c.722G→C	p.R241P	CM143215
112	CTG-CCG	c.728T→C	p.L243P	CM083119
113	TAC-GAC	c.730T→G	p.Y244D	CM164164
114	AGC-AGA	c.738C→A	p.S246R	CM973240
115	CCC-CGC	c.743C→G	p.P248R	CM053405
116	CTA-CGA	c.752T→G	p.L251R	CM153832
117	CTA-TTA	c.751C→T	p.L251=	CM058480
118	CTA-CCA	c.752T→C	p.L251P	CM161339
119	AGT-ACT	c.764G→C	p.S255T	CM087075
120	AAC-ATC	c.773A→T	p.N258I	CM087076
121	TTG-TAG	c.776T→A	p.L259*	CM2034831
122	GAG-TAG	c.778G→T	p.E260*	CM053409
123	ATC-ACC	c.785T→C	p.I262T	CM2034832
124	TGG-CGG	c.793T→C	p.W265R	CM141814
125	TGG-GGG	c.793T→G	p.W265G	CM178884
126	TGG-TAG	c.794G→A	p.W265*	CM2026434
127	TGG-TGA	c.795G→A	p.W265*	CM053413
128	GCC-GTC	c.800C→T	p.A267V	CM1621324
129	ATC-GTC	c.820A→G	p.I274V	CM004571
130	CGC-TGC	c.856C→T	p.R286C	CM096506
131	CTT-CAT	c.860T→A	p.L287H	CM2034833
132	CTT-CCT	c.860T→C	p.L287P	CM187624
133	CTC-CAC	c.869T→A	p.L290H	CM2115593
134	AAT-CAT	c.871A→C	p.N291H	CM087077
135	AAT-TAT	c.871A→T	p.N291Y	CM164165
136	ATC-ACC	c.878T→C	p.I293T	CM004903
137	TAC-AAC	c.880T→A	p.Y294N	CM1210632
138	TAC-TAA	c.882C→A	p.Y294*	CM128689
139	GCC-ACC	c.889G→A	p.A297T	CM1210633
140	AAG-TAG	c.892A→T	p.K298*	CM083109

Продолжение таблицы Б.1

№	Кодон	Аллельный вариант		dbSNP ID
		По кодирующей последовательности	По белку	
141	TGG-CGG	c.895T→C	p.W299R	CM128690
142	TGG-GGG	c.895T→G	p.W299G	CM122206
143	TGG-TAG	c.896G→A	p.W299*	CM083130
144	TGG-TGA	c.897G→A	p.W299*	CM178834
145	AAG-TAG	c.898A→T	p.K300*	CM2034834
146	ACA-ATA	c.902C→T	p.T301I	CM973241
147	ACA-AAA	c.902C→A	p.T301K	CM973242
148	TTT-TGT	c.908T→G	p.F303C	CM960219
149	TTT-TCT	c.908T→C	p.F303S	CM087078
150	GAT-GGT	c.911A→G	p.D304G	CM153628
151	ACC-GCC	c.922A→G	p.T308A	CM032672
152	GAA-GCA	c.932A→C	p.E311A	CM1210634
153	TTT-CTT	c.937T→C	p.F313L	CM952254
154	TTT-TTG	c.939T→G	p.F313L	CM164166
155	TTT-TCT	c.938T→C	p.F313S	CM2034835
156	TCA-CCA	c.952T→C	p.S318P	CM2034836
157	TCA-TGA	c.953C→G	p.S318*	CM133510
158	AAA-TAA	c.961A→T	p.K321*	CM2034837
159	GTG-GAG	c.965T→A	p.V322E	CM2034838
160	ATG-AGG	c.971T→G	p.M324R	CM083107
161	ATG-ACG	c.974T→C	p.M325T	CM960220
162	ATG-GTG	c.973A→G	p.M325V	CM2034839
163	TAC-AAC	c.988T→A	p.Y330N	CM083129
164	TAC-GAC	c.988T→G	p.Y330D	CM188017
165	TAC-TAA	c.990C→A	p.Y330*	CM2034840
166	TAC-TAG	c.990C→G	p.Y330*	CM960221
167	CCT-TCT	c.991C→T	p.P331S	CM2034841
168	GCC-GAC	c.998C→A	p.A333D	CM119864
169	GCC-GGC	c.998C→G	p.A333G	CM083127
170	CAT-GAT	c.1000C→G	p.H334D	CM2034842
171	TTC-TGC	c.1004T→G	p.F335C	CM083131
172	GAC-GGC	c.1010A→G	p.D337G	CM083124
173	CAA-TAA	c.1012C→T	p.Q338*	CM127893
174	GCC-CCC	c.1024G→C	p.A342P	CM087079
175	GGG-AGG	c.1033G→A	p.G345R	CM053410
176	GGG-CGG	c.1033G→C	p.G345R	CM2034843
177	GGG-GAG	c.1034G→A	p.G345E	CM160766
178	GGG-TGG	c.1033G→T	p.G345W	CM1919143
179	CAG-TAG	c.1036C→T	p.Q346*	CM960222
180	CAG-TAG	c.1042C→T	p.Q348*	CM083126
181	CTC-TTC	c.1045C→T	p.L349F	CM1823969
182	CTC-CCC	c.1046T→C	p.L349P	CM178885
183	TCC-CCC	c.1048T→C	p.S350P	CM117771
184	AAT-ATT	c.1055A→T	p.N352I	CM087080
185	CTG-CCG	c.1058T→C	p.L353P	CM087081
186	TTG-TCG	c.1064T→C	p.L355S	CM2115594
187	ATC-AAC	c.1070T→A	p.I357N	CM083105
188	ATC-AGC	c.1070T→G	p.I357S	CM2034844

Продолжение таблицы Б.1

№	Кодон	Аллельный вариант		dbSNP ID
		По кодирующей последовательности	По белку	
189	CCC-CAC	c.1079C→A	p.P360H	CM2034845
190	CCC-CTC	c.1079C→T	p.P360L	CM1920298
191	CAG-TAG	c.1081C→T	p.Q361*	CM960223
192	CTT-CAT	c.1100T→A	p.L367H	CM2115595
193	CTT-CCT	c.1100T→C	p.L367P	CM2034846
194	GAA-TAA	c.1102G→T	p.E368*	CM973243
195	ATG-AGG	c.1109T→G	p.M370R	CM077632
196	CAG-TAG	c.1114C→T	p.Q372*	CM053402
197	TCT-CCT	c.1129T→C	p.S377P	CM117772
198	TTC-TCC	c.1136T→C	p.F379S	CM053415
199	GCC-GTC	c.1142C→T	p.A381V	CM083128
200	TCC-CCC	c.1165T→C	p.S389P	CM087082
201	CAG-TAG	c.1174C→T	p.Q392*	CM083111
202	ACT-CCT	c.1180A→C	p.T394P	CM960224
203	CTA-CCA	c.1187T→C	p.L396P	CM087083
204	CTA-CAA	c.1193T→A	p.L398Q	CM087085
205	CTA-CCA	c.1193T→C	p.L398P	CM087084
206	CCC-GCC	c.1195C→G	p.P399A	CM2034847
207	CCC-CGC	c.1196C→G	p.P399R	CM053406
208	CCC-CAC	c.1196C→A	p.P399H	CM2018623
209	CCC-CTC	c.1196C→T	p.P399L	CM053407
210	CCC-TCC	c.1195C→T	p.P399S	CM973244
211	CGC-TGC	c.1198C→T	p.R400C	CM083113
212	ATC-AGC	c.1202T→G	p.I401S	CM2034848
213	ATC-ACC	c.1202T→C	p.I401T	CM1920289
214	AAA-ATA	c.1205A→T	p.K402I	CM973245
215	GAT-GGT	c.1223A→G	p.D408G	CM1210635
216	GAT-GTT	c.1223A→T	p.D408V	CM033457
217	ATG-AGG	c.1226T→G	p.M409R	CM087086
218	ATG-ACG	c.1226T→C	p.M409T	CM053404
219	CTC-CCC	c.1229T→C	p.L410P	CM087087
220	TCA-TAA	c.1232C→A	p.S411*	CM004904
221	TCA-TGA	c.1232C→G	p.S411*	CM159362
222	ATC-AAC	c.1235T→A	p.I412N	CM1912304
223	TTG-TAG	c.1247T→A	p.L416*	CM083132
224	GAA-TAA	c.1249G→T	p.E417*	CM2034849
225	TTC-TTA	c.1257C→A	p.F419L	CM2034850
226	TCT-TTT	c.1265C→T	p.S422F	CM1210636
227	TAT-TAG	c.1269T→G	p.Y423*	CM117775
228	AAC-ATC	c.1277A→T	p.N426I	CM1920295
229	TGT-CGT	c.1282T→C	p.C428R	CM087088
230	TGT-TGA	c.1284T→A	p.C428*	CM2115597
231	TGT-TAT	c.1283G→A	p.C428Y	CM117773
232	CTG-CAG	c.1289T→A	p.L430Q	CM1213826
233	CTG-CCG	c.1289T→C	p.L430P	CM083120
234	CAG-TAG	c.1309C→T	p.Q437*	CM141817
235	GCG-GTG	c.1319C→T	p.A440V	CM2034851
236	ATG-ACG	c.1322T→C	p.M441T	CM087089

Продолжение таблицы Б.1

№	Кодон	Аллельный вариант		dbSNP ID
		По кодирующей последовательности	По белку	
237	CAG-TAG	c.1324C→T	p.Q442*	CM087108
238	CAC-CGC	c.1328A→G	p.H443R	CM004572
239	CAG-TAG	c.1330C→T	p.Q444*	HM080038
240	ACA-AGA	c.1334C→G	p.T445R	CM2034852
241	ACA-CCA	c.1333A→C	p.T445P	CM187625
242	CTG-CCG	c.1340T→C	p.L447P	CM0910087
243	GAA-CAA	c.1342G→C	p.E448Q	CM087090
244	GAA-TAA	c.1342G→T	p.E448*	CM128691
245	CTG-CGG	c.1346T→G	p.L449R	CM083122
246	CTG-CCG	c.1346T→C	p.L449P	CM083121
247	GAG-AAG	c.1351G→A	p.E451K	CM131151
248	GTG-GAG	c.1361T→A	p.V454E	CM920132
249	GCG-GAG	c.1367C→A	p.A456E	CM910065
250	GCT-CCT	c.1369G→C	p.A457P	CM160839
251	GCA-ACA	c.1372G→A	p.A458T	CM900040
252	GCA-GTA	c.1373C→T	p.A458V	CM920133
253	GCC-GAC	c.1376C→A	p.A459D	CM161340
254	GCC-CCC	c.1375G→C	p.A459P	CM1210637
255	TCC-TTC	c.1379C→T	p.S460F	CM1920290
256	TCC-CCC	c.1378T→C	p.S460P	CM022840
257	GCC-CCC	c.1381G→C	p.A461P	CM105962
258	GCC-GTC	c.1382C→T	p.A461V	CM973246
259	ATC-AGC	c.1385T→G	p.I462S	CM067026
260	GCC-GTC	c.1394C→T	p.A465V	CM950179
261	CGC-TGC	c.1396C→T	p.R466C	CM890026
262	CGC-GGC	c.1396C→G	p.R466G	CM087091
263	CGC-CAC	c.1397G→A	p.R466H	CM890025
264	CGC-CTC	c.1397G→T	p.R466L	CM920134
265	CGC-CCC	c.1397G→C	p.R466P	CM022841
266	CGC-AGC	c.1396C→A	p.R466S	CM900041
267	ACC-CCC	c.1399A→C	p.T467P	CM950180
268	GTG-GAG	c.1418T→A	p.V473E	CM033458
269	GTG-GGG	c.1418T→G	p.V473G	CM022842
270	GTG-ATG	c.1417G→A	p.V473M	CM960225
271	CAG-GAG	c.1420C→G	p.Q474E	CM960226
272	CAG-TAG	c.1420C→T	p.Q474*	CM153634
273	CAG-TAG	c.1423C→T	p.Q475*	CM153635
274	CCC-CTC	c.1427C→T	p.P476L	CM087092
275	TTC-TTA	c.1431C→A	p.F477L	CM161341
276	TTC-TTG	c.1431C→G	p.F477L	CM1925825
277	TTC-TCC	c.1430T→C	p.F477S	CM960227
278	TTC-GTC	c.1429T→G	p.F477V	CM2115598
279	TTC-CTC	c.1435T→C	p.F479L	CM015376
280	GTG-GGG	c.1439T→G	p.V480G	CM087093
281	CTC-CGC	c.1442T→G	p.L481R	CM950182
282	CTC-CCC	c.1442T→C	p.L481P	CM950181
283	TGG-TGA	c.1446G→A	p.W482*	CM022843
284	CAG-TAG	c.1450C→T	p.Q484*	CM921030

Продолжение таблицы Б.1

№	Кодон	Аллельный вариант		dbSNP ID
		По кодирующей последовательности	По белку	
285	CAG-TAG	c.1453C→T	p.Q485*	CM2034853
286	AAG-TAG	c.1459A→T	p.K487*	CM1210638
287	CCT-CGT	c.1466C→G	p.P489R	CM950183
288	GTC-GAC	c.1469T→A	p.V490D	CM022844
289	ATG-AAG	c.1475T→A	p.M492K	CM015377
290	ATG-ACG	c.1475T→C	p.M492T	CM2034854
291	ATG-GTG	c.1474A→G	p.M492V	CM1815967
292	GGG-AGG	c.1477G→A	p.G493R	CM013036
293	GGG-CGG	c.1477G→C	p.G493R	CM1417882
294	GGG-GAG	c.1478G→A	p.G493E	CM022845
295	CGA-CAA	c.1481G→A	p.R494Q	CM083114
296	CGA-CTA	c.1481G→T	p.R494L	CM083115
297	CGA-TGA	c.1480C→T	p.R494*	CM960228
298	TAT-TAG	c.1488T→G	p.Y496*	CM185223
299	GAC-GGC	c.1490A→G	p.D497G	CM128692
300	CCC-CGC	c.1493C→G	p.P498R	CM033459
301	CCC-CAC	c.1493C→A	p.P498H	CM122207
302	CCC-CTC	c.1493C→T	p.P498L	CM083112
303	CCC-TCC	c.1492C→T	p.P498S	CM960229
304	TGA-AGA	c.1501T→A	p.*501R	CM022846
305	TGA-CGA	c.1501T→C	p.*501R	CM174841

Таблица Б.2 – Варианты в регионах сплайс-сайтов гена *SERPING1*, ассоциированные с наследственным ангионевротическим отеком

№	Вариант	dbSNP ID
1	c.-22-155G→T	CS201674
2	c.-22-2A→C	CS172953
3	c.-22-2A→G	CS105963
4	c.-22-2A→T	CS2034916
5	c.-22-1G→A	CS963044
6	c.-21T→C	CS131171
7	c.-23+5G→A	CS2034915
8	c.52-10T→A	CS2221350
9	c.52-2A→G	CS083979
10	c.52-1G→A	CS087138
11	c.51+1G→A	CS033511
12	c.51+1G→T	CS122540
13	c.51+2T→A	CS2034921
14	c.51+2T→C	CS161347
15	c.51+3A→C	CS1825770
16	c.51+3A→G	CS053487
17	c.51+3A→T	CS1920296
18	c.51+5G→A	CS963018
19	c.51+5G→T	CS2030521
20	c.51+6T→G	CS117776
21	c.551-5T→A	CS083980

№	Вариант	dbSNP ID
22	c.551-3C→G	CS087141
23	c.551-2A→G	CS087139
24	c.551-1G→A	CS153621
25	c.551-1G→C	CS2034917
26	c.550+1G→A	CS033512
27	c.550+2T→C	CS053490
28	c.550+5G→A	CS961499
29	c.550+5G→C	CS053488
30	c.686-12A→G	CS083983
31	c.686-7C→G	CS2034920
32	c.686-3C→G	CS053491
33	c.685+1G→A	CS087140
34	c.685+1G→T	CS083981
35	c.685+2T→A	CS1313350
36	c.685+2T→G	CS083982
37	c.685+5G→A	CS2034918
38	c.685+5G→T	CS2034919
39	c.685+31G→A	CS143219
40	c.890-14C→G	CS153627
41	c.890-8C→G	CS2034922
42	c.890-2A→G	CS015381

Продолжение таблицы Б.2

№	Вариант	dbSNP ID
43	c.890-1G→A	CS044769
44	c.889+1G→T	CS087142
45	c.889+2T→C	CS053493
46	c.889+3A→T	CS159364
47	c.1030-1G→A	CS153629
48	c.1030-1G→C	CS961500
49	c.1030-1G→T	CS2034924
50	c.1029+1G→A	CS087143
51	c.1029+1G→T	CS910418
52	c.1029+2T→G	CS2034923
53	c.1029+84G→A	CS083984

№	Вариант	dbSNP ID
54	c.1029+384A→G	CS200467
55	c.1250-13G→A	HS080008
56	c.1250-2A→G	CS087145
57	c.1250-1G→A	CS172954
58	c.1249+1G→A	CS087144
59	c.1249+1G→C	CS117779
60	c.1249+1G→T	CS2034925
61	c.1249+2T→A	CS982103
62	c.1249+4A→G	CS068837
63	c.1249+5G→A	CS145926
64	c.1249+5G→T	CS083985

Таблица Б.3 – Варианты в регуляторном регионе, малые делеции и/или вставки в гене *SERPING1*, ассоциированные с наследственным ангионевротическим отеком

№	Аллельный вариант		dbSNP ID
	По кодирующей последовательности	По белку	
1	c.-163C→T	689 нуклеотидов до инициаторного кодона	CR961722
2	c.-161A→G	687 нуклеотидов до инициаторного кодона	HR080001
3	c.-100C→G	626 нуклеотидов до инициаторного кодона	CR961721
4	c.-22-10 -22-7delGGCT	NA	CD2034929
5	c.-22-19 -22-4del16	NA	CD2034928
6	c.-22-7 -22-3delTCCGC	NA	CD2034930
7	c.-22-25 -22-9del17	NA	CD2034927
8	c.-23+5delG	NA	CD2034926
9	c.40 49del10	p.(Leu14Glyfs*62)	CD087109
10	c.44delT	p.(Leu15Argfs*64)	CD2026431
11	c.49 51+13del16	NA	CD2034932
12	c.51+3 51+6delATGT	NA	CD2034933
13	c.52-2delA	NA	CD004912
14	c.58delG	p.(Ala20Profs*59)	CD2034886
15	c.74 75delAT	p.(Asn25Serfs*32)	CD166274
16	c.94delC	p.(Gln32Argfs*47)	CD187629
17	c.97 115del19	p.(Asp33Thrfs*40)	CD161342
18	c.106 107delAG	p.(Ser36Phefs*21)	CD961868
19	c.120delA	p.(Gly41Alafs*38)	CD053616
20	c.120 121delAG	p.(Gly41Argfs*16)	CD020870
21	c.122delG	p.(Gly41Alafs*38)	CD153609
22	c.143 144delCA	p.(Thr48Serfs*9)	CD084221
23	c.157delA	p.(Met53Cysfs*26)	CD2034887
24	c.159delG	p.(Met53Ilefs*26)	CD2034888
25	c.160delC	p.(Leu54Tyrfs*25)	CD020871
26	c.164delT	p.(Phe55Serfs*24)	CD053607

Продолжение таблицы Б.3

№	Аллельный вариант		dbSNP ID
	По кодирующей последовательности	По белку	
27	c.178delC	p.(Leu60Trpfs*19)	CD2034889
28	c.187delT	p.(Ser63Profs*16)	CD053615
29	c.187_194delTCCAGCTT	p.(Ser63Alafs*16)	CD141819
30	c.197delC	p.(Pro66Argfs*13)	CD087110
31	c.206delA	p.(Asn69Thrfs*10)	CD128710
32	c.208_211delTCAA	p.(Ser70Glnfs*8)	CD2034890
33	c.218delA	p.(Asn73Ilefs*6)	CD187630
34	c.235delA	p.(Thr79Glnfs*69)	CD153610
35	c.249delT	p.(Asp84Metfs*64)	CD072488
36	c.267delA	p.(Gln89Hisfs*59)	CD117785
37	c.270delC	p.(Thr91Profs*57)	CD053608
38	c.275delC	p.(Thr92Lysfs*56)	CD087111
39	c.291_295delACCCA	p.(Gln97Hisfs*34)	CD053610
40	c.298_305delATCCAACC	p.(Ile100Hisfs*30)	CD128711
41	c.301delC	p.(Gln101Asnfs*47)	CD2034891
42	c.306delC	p.(Thr103Profs*45)	CD084216
43	c.314delC	p.(Pro105Glnfs*43)	CD141821
44	c.314_317delCAAC	p.(Pro105Leufs*42)	CD032759
45	c.316delA	p.(Thr106Leufs*42)	CD141820
46	c.329_341delI3	p.(Pro110Leufs*34)	CD087112
47	c.347delA	p.(Gln116Argfs*32)	CD153616
48	c.351delC	p.(Thr118Leufs*30)	CD114619
49	c.360delG	p.(Ser121Profs*27)	CD159369
50	c.387_388delCT	p.(Cys130Leufs*2)	CD087113
51	c.392_393delCT	p.(Ser131*)	CD033555
52	c.400delG	p.(Glu134Argfs*14)	CD072489
53	c.403_404delAG	p.(His136Phefs*120)	CD2034892
54	c.430delG	p.(Asp144Metfs*4)	CD053614
55	c.431delA	p.(Asp144Valfs*4)	CD1920293
56	c.437delT	p.(Leu146Trpfs*2)	CD105967
57	c.444_454delI11	p.(Asp148Glufs*105)	CD087114
58	c.443_444delAT	p.(Asp148Valfs*108)	CD2034893
59	c.459delC	p.(Tyr154Thrfs*7)	CD087115
60	c.508delT	p.(Ser170Profs*41)	CD153620
61	c.551-2delA	NA	CD053611
62	c.553delG	p.(Ala185Leufs*26)	CD161343
63	c.551-8_558delI6	NA	CD2034934
64	c.571delA	p.(Thr191Glnfs*20)	CD004587
65	c.574_586delI3	p.(Asn192Serfs*15)	CD087116
66	c.575_586delI2	p.(Asn192_Ser195del)	CD1210645
67	c.586_589delATCC	p.(Ile196Serfs*14)	CD153623
68	c.587_596delI0	p.(Ile196Thrfs*12)	CD1210644
69	c.593_594delCT	p.(Ser198Leufs*58)	CD131165
70	c.595delT	p.(Tyr199Thrfs*12)	CD973251
71	c.600delC	p.(Lys201Argfs*10)	CD961869
72	c.605_620delI6	p.(Asp202Alafs*4)	CD1210641
73	c.622delC	p.(Gln208Argfs*3)	CD053612
74	c.628delC	p.(Leu210*)	CD004588

Продолжение таблицы Б.3

№	Аллельный вариант		dbSNP ID
	По кодирующей последовательности	По белку	
75	c.629_645del17	p.(Leu210Glnfs*41)	CD128712
76	c.650delG	p.(Gly217Valfs*16)	CD178883
77	c.652_653delGT	p.(Val218Hisfs*38)	CD153624
78	c.666_667delTC	p.(Gln223Aspfs*33)	CD084218
79	c.669_670delGA	p.(Gln223Hisfs*33)	CD117786
80	c.668delA	p.(Gln223Argfs*10)	CD105968
81	c.694delA	p.(Ile232*)	CD078001
82	c.701_705delACACC	p.(Asp234Valfs*21)	CD203489
83	c.703_705delACC	p.(Thr235del)	CD084219
84	c.705delC	p.(Phe236Leufs*2)	CD153625
85	c.727delC	p.(Leu243Cysfs*9)	CD077701
86	c.727_728delCT	p.(Leu243Valfs*13)	CD128713
87	c.744delC	p.(Arg249Glufs*3)	CD961870
88	c.751delC	p.(Leu251*)	CD961871
89	c.762delC	p.(Asn254Lysfs*25)	CD2034895
90	c.762_763delCA	p.(Asn254Lysfs*2)	CD105969
91	c.766delG	p.(Asp256Thrfs*23)	CD127895
92	c.776_782delTGGAGCT	p.(Leu259Serfs*18)	CD161344
93	c.785_787delTCA	p.(Ile262del)	CD117787
94	c.804delG	p.(Asn269Thrfs*10)	CD077702
95	c.804delG	p.(Asn269Thrfs*10)	CD077702
96	c.816_818delCAA	p.(Asn272del)	CD941626
97	c.813_818delCAACAA	p.(Asn271_Asn272del)	CD185222
98	c.818_820delAGA	p.(Lys273del)	CD941627
99	c.822_837del16	p.(Ser275Valfs*16)	CD1210643
100	c.835_840delGACAGT	p.(Asp279_Ser280del)	CD1210642
101	c.838_846delAGTCTGCC	p.(Leu281_Ser283del)	CD105970
102	c.856delC	p.(Arg286Alafs*10)	CD1920297
103	c.855_856delCC	p.(Arg286Profs*18)	CD020872
104	c.868_870delCTC	p.(Leu290del)	CD087117
105	c.875_876delCT	p.(Ala292Aspfs*12)	CD2034897
106	c.878_881delTCTA	p.(Ile293Thrfs*2)	CD065791
107	c.889+4_889+8delAGGGT	NA	CD153626
108	c.889+1delG	NA	CD2034935
109	c.904delA	p.(Thr302Hisfs*19)	CD084222
110	c.904_906delACA	p.(Thr302del)	CD004913
111	c.921_928delAACCAGAA	p.(Lys307Asnfs*18)	CD117789
112	c.924delC	p.(Arg309Glufs*12)	CD2034898
113	c.939delT	p.(His314Thrfs*7)	CD2026435
114	c.944delT	p.(Phe315Serfs*6)	CD2034899
115	c.945delC	p.(Phe315Leufs*6)	CD143216
116	c.946_951delAAAAAC	p.(Lys316_Asn317del)	CD973252
117	c.950delA	p.(Asn317Thrfs*4)	CD087118
118	c.964delG	p.(Val322Cysfs*3)	CD087119
119	c.965_967delTGC	p.(Val322_Pro323delinsAla)	CD2034900
120	c.974_976delTGA	p.(Met325del)	CD2034901
121	c.981_982delCA	p.(Ser327Argfs*10)	CD961872
122	c.987delG	p.(Lys329Asnfs*12)	CD122541

Продолжение таблицы Б.3

№	Аллельный вариант		dbSNP ID
	По кодирующей последовательности	По белку	
123	c.989_1001del13	p.(Tyr330Phefs*7)	CD1920301
124	c.995delT	p.(Val332Glyfs*9)	CD164167
125	c.1029+3_1029+6delAAGT	NA	CD087146
126	c.1029+4delA	NA	CD105972
127	c.1030delG	p.(Val344Trpfs*10)	CD128714
128	c.1036delC	p.(Gln346Serfs*8)	CD2034904
129	c.1038_1052del15	p.(Gln346_Ser350del)	CD153630
130	c.1037delA	p.(Gln346Argfs*8)	CD2034905
131	c.1069delA	p.(Ile357Serfs*7)	CD004914
132	c.1075_1089del15	p.(Val359_Leu363del)	CD161345
133	c.1078_1084delCCCCAGA	p.(Pro360Thrfs*2)	CD087120
134	c.1085delA	p.(Asn362Thrfs*2)	CD2034902
135	c.1093delC	p.(His365Ilefs*32)	CD105971
136	c.1097delG	p.(Arg366Leufs*31)	CD087121
137	c.1104delA	p.(Asp369Thrfs*28)	CD1934582
138	c.1106delA	p.(Asp369Alafs*28)	CD033556
139	c.1111delG	p.(Glu371Asnfs*26)	CD128715
140	c.1114delC	p.(Gln372Argfs*25)	CD2034903
141	c.1115delA	p.(Gln372Argfs*25)	CD178886
142	c.1143delC	p.(Ile382Serfs*15)	CD096508
143	c.1155delA	p.(Lys385Asnfs*12)	CD084217
144	c.1157delT	c.1157delT	CD122208
145	c.1172delT	p.(Phe391Serfs*6)	CD2035681
146	c.1180delA	p.(Thr394Leufs*3)	CD153632
147	c.1184delT	p.(Leu395Profs*2)	CD087122
148	c.1183delC	p.(Leu395Serfs*2)	CD084220
149	c.1206delA	p.(Val403*)	CD2034906
150	c.1207delG	p.(Val403*)	CD2034907
151	c.1212_1215delGACC	p.(Thr405Alafs*25)	CD087123
152	c.1214_1223del10	p.(Thr405Ilefs*23)	CD2026436
153	c.1216delA	p.(Ser406Alafs*25)	CD087124
154	c.1220delA	p.(Gln407Argfs*24)	CD087125
155	c.1227delG	p.(Met409Ilefs*22)	CD053613
156	c.1245delA	p.(Lys415Asnfs*16)	CD087126
157	c.1249+2delT	NA	CD053609
158	c.1256delT	p.(Phe419Serfs*12)	CD2034908
159	c.1264delT	p.(Ser422Leufs*9)	CD910486
160	c.1265delC	p.(Ser422Phefs*9)	CD035068
161	c.1265_1266delCT	p.(Ser422Leufs*2)	CD2034909
162	c.1281delG	p.(Cys428Valfs*3)	CD143213
163	c.1279delC	p.(Leu427Cysfs*4)	CD084223
164	c.1284_1285delTG	p.(Cys428Trpfs*44)	CD020873
165	c.1283delG	p.(Cys428Leufs*3)	CD178890
166	c.1296_1304delGGACCCAGA	p.(Glu432_Pro434del)	CD116781
167	c.1297delG	p.(Asp433Thrfs*17)	CD159370
168	c.1306delC	p.(Leu436Phefs*14)	CD921031
169	c.1312delG	p.(Val438Phefs*12)	CD2034911
170	c.1315delT	p.(Ser439Leufs*11)	CD022907

Продолжение таблицы Б.3

№	Аллельный вариант		dbSNP ID
	По кодирующей последовательности	По белку	
171	c.1316delC	p.(Ser439Leufs*11)	CD004915
172	c.1334delC	p.(Thr445Lysfs*5)	CD164168
173	c.1336delG	p.(Val446Cysfs*4)	CD141822
174	c.1350delA	p.(Glu451Argfs*125)	CD084224
175	c.1350_1355delAGAGAC	p.(Glu451_Thr452del)	CD2034912
176	c.1353_1354delGA	p.(Glu451Aspfs*21)	CD072487
177	c.1356_1357delTG	p.(Val454Glyfs*18)	CD1212166
178	c.1391_1392delTG	p.(Val464Glyfs*8)	CD1212167
179	c.1396delC	p.(Arg466Alafs*110)	CD072490
180	c.1402delC	p.(Leu468Cysfs*108)	CD087127
181	c.1410delC	p.(Phe471Leufs*105)	CD119234
182	c.1432delC	p.(Leu478Serfs*98)	CD087128
183	c.1439delT	p.(Val480Glyfs*96)	CD2034913
184	c.1466delC	p.(Pro489Leufs*87)	CD1212168
185	c.1479delG	p.(Arg494Glyfs*82)	CD128716
186	c.1483_1487delGTATA	p.(Val495*)	CD153636
187	c.1503_*6delAGACCTG	p.(*501Cysext*72)	CD1517097
188	c.6_13dupCTCCAGGC	p.(Leu5Profs*4)	CI962234
189	c.15_16dupGA	p.(Thr6Argfs*4)	CI004601
190	c.19dupC	p.(Leu7Profs*13)	CI159368
191	c.23dupT	p.(Thr9Aspfs*11)	CI105964
192	c.33dupG	p.(Leu12Alafs*8)	CI084324
193	c.36dupG	p.(Leu13Alafs*7)	CI141823
194	c.118dupA	p.(Arg40Lysfs*18)	CI127896
181	c.1410delC	p.(Phe471Leufs*105)	CD119234
182	c.1432delC	p.(Leu478Serfs*98)	CD087128
183	c.1439delT	p.(Val480Glyfs*96)	CD2034913
184	c.1466delC	p.(Pro489Leufs*87)	CD1212168
185	c.1479delG	p.(Arg494Glyfs*82)	CD128716
186	c.1483_1487delGTATA	p.(Val495*)	CD153636
187	c.1503_*6delAGACCTG	p.(*501Cysext*72)	CD1517097
188	c.6_13dupCTCCAGGC	p.(Leu5Profs*4)	CI962234
189	c.15_16dupGA	p.(Thr6Argfs*4)	CI004601
190	c.19dupC	p.(Leu7Profs*13)	CI159368
191	c.23dupT	p.(Thr9Aspfs*11)	CI105964
192	c.33dupG	p.(Leu12Alafs*8)	CI084324
193	c.36dupG	p.(Leu13Alafs*7)	CI141823
194	c.118dupA	p.(Arg40Lysfs*18)	CI127896
195	c.157dupA	p.(Met53Asnfs*5)	CI117791
196	c.189_190insG	p.(Ser64Glyfs*18)	CI2115592
197	c.234_235ins10	p.(Thr79Profs*6)	CI2034868
198	c.267dupA	p.(Pro90Thrfs*43)	CI117792
199	c.291dupA	p.(Pro98Thrfs*35)	CI1920294
200	c.312dupA	p.(Pro105Thrfs*28)	CI2034869
201	c.314_317dupCAAC	p.(Thr107Asnfs*27)	CI1925824
202	c.323dupA	p.(Leu109Alafs*24)	CI015385
203	c.344_345insGC	p.(Gln116Profs*33)	CI119232
204	c.366_367dupCT	p.(Cys123Serfs*26)	CI2034870

Продолжение таблицы Б.3

№	Аллельный вариант		dbSNP ID
	По кодирующей последовательности	По белку	
205	c.358_377dup20	p.(Val127Glyfs*28)	CI087129
206	c.377_378ins20	p.(Thr128Leufs*27)	CI153840
207	c.423_424dupGT	p.(Leu142Cysfs*7)	CI188021
208	c.516_517insT	p.(Ser173*)	CI2034871
209	c.535dupA	p.(Thr179Asnfs*78)	CI119233
210	c.533_534dupTT	p.(Thr179Leufs*33)	CI962232
211	c.550+2dupT	NA	CI033581
212	c.553dupG	p.(Ala185Glyfs*72)	CI188022
213	c.571dupA	p.(Thr191Asnfs*66)	CI962233
214	c.600dupC	p.(Lys201Glnfs*56)	CI084327
215	c.602_603insC	p.(Lys201Asnfs*56)	CI178882
216	c.615dupT	p.(Val206Cysfs*51)	CI1915963
217	c.660dupA	p.(Val221Serfs*36)	CI004600
218	c.786_787insT	p.(Asn263*)	CI2026433
219	c.806dupA	p.(Asn269Lysfs*36)	CI2034872
220	c.805_809dupAACAC	p.(Asn271Thrfs*10)	CI942350
221	c.809_811dupCCA	p.(Thr270dup)	CI128717
222	c.807dupC	p.(Thr270Hisfs*35)	CI2034873
223	c.810dupC	p.(Asn271Glnfs*34)	CI2034874
224	c.816_818dupCAA	p.(Asn272dup)	CI2034875
225	c.816dupC	p.(Lys273Glnfs*32)	CI2034876
226	c.867_868insT	p.(Leu290Serfs*15)	CI084325
227	c.868_870dupCTC	p.(Leu290dup)	CI2034896
228	c.936dupC	p.(Phe313Leufs*15)	CI1920292
229	c.941dupA	p.(His314Glnfs*14)	CI2034877
230	c.950dupA	p.(Asn317Lysfs*11)	CI084329
231	c.978_979dupTA	p.(Ser327Ilefs*15)	CI053670
232	c.1026dupC	p.(Lys343Glnfs*26)	CI188023
233	c.1053_1054dupCA	p.(Asn352Thrfs*3)	CI2034878
234	c.1056dupT	p.(Leu353Serfs*16)	CI084326
235	c.1075_1076insA	p.(Val359Aspfs*10)	CI2034879
236	c.1108dupA	p.(Met370Asnfs*55)	CI2034880
237	c.1122_1123dupCA	p.(Ser375Thrfs*23)	CI2034881
238	c.1127dupC	p.(Ser377Phefs*48)	CI1212165
239	c.1128_1129insA	p.(Ser377Ilefs*48)	CI084330
240	c.1147dupA	p.(Met383Asnfs*42)	CI153631
241	c.1184_1185insTA	p.(Leu396Thrfs*2)	CI1516567
242	c.1189dupA	p.(Thr397Asnfs*28)	CI087130
243	c.1200_1201insCC	p.(Ile401Profs*4)	CI128768
244	c.1203dupC	p.(Lys402Glnfs*23)	CI053669
245	c.1219dupC	p.(Gln407Profs*18)	CI2034882
246	c.1264dupT	p.(Ser422Phefs*3)	CI1920302
247	c.1268dupA	p.(Tyr423*)	CI910564
248	c.1335dupA	p.(Val446Serfs*27)	CI1925826
249	c.1343_1344insTGTA	p.(Glu448Aspfs*26)	CI2115600
250	c.1346dupT	p.(Thr450Aspfs*23)	CI2034883
251	c.1350dupA	p.(Glu451Argfs*22)	CI022932
252	c.1344_1352dupACTGACAGA	p.(Leu449_Glu451dup)	CI153833

Продолжение таблицы Б.3

№	Аллельный вариант		dbSNP ID
	По кодирующей последовательности	По белку	
253	c.1357_1358insTGT	p.(Gly453delinsValTrp)	CI931068
254	c.1360dupG	p.(Val454Glyfs*19)	CI2034884
255	c.1383dupC	p.(Ile462Hisfs*11)	CI022933
256	c.1379_1398dup20	p.(Thr467Profs*116)	CI941846
257	c.1409_1410insG	p.(Phe471Leufs*2)	CI153633
258	c.1420dupC	p.(Gln474Profs*24)	CI087131
259	c.1424dupA	p.(Pro476Alafs*22)	CI2034885
260	c.1455_1457dupGCA	p.(Gln485dup)	CI2034910
261	c.1463dupT	p.(Val490Cysfs*8)	CI2036206
262	c.1466dupC	p.(Val490Cysfs*8)	CI119235
263	c.1488dupT	p.(Asp497*)	CI084328
264	c.49delGinsTT	p.(Gly17Leufs*3)	CX131160
265	c.485_498del14insTGCTGAGA	p.(Lys162_Asn166delinsMetLeuArg)	CX187634
266	c.646delAins11	p.(Lys216Serfs*4)	CX135121
267	c.674_675delTCinsAA	p.(Phe225*)	CX097067
268	c.691_697delGCCATAAinsTCCCTTAT	p.(Ala231Serfs*26)	CX087132
269	c.731_732delACinsT	p.(Tyr244Leufs*8)	CX004919
270	c.863_864delTCinsAA	p.(Val288Glu)	CP053742
271	c.963_964delAGinsT	p.(Lys321Asnfs*4)	CX087133
272	c.1030-2_1031delAGGTinsGCA	NA	CX962372
273	c.1310_1315delAGGTTTinsTG	p.(Gln437Leufs*12)	CX084353
274	c.1343_1345delAACinsT	p.(Glu448Valfs*24)	CX004920
275	c.1366_1369delGCGinsA	p.(Ala456_Ala457delinsThr)	CX087134
276	c.1460_1463delAGTTins10	p.(Lys487_Phe488delinsMetGlyLeuAla)	CX084352

Таблица Б.4 – Крупные делеции или вставки, комплексные реаранжировки в гене *SERPING1*, ассоциированные с наследственным ангионевротическим отеком

№	Аллельный вариант		dbSNP ID
	По кодирующей последовательности	По белку	
1	gDNA >=1 kb incl. ex. 4	NA	CG122212
2	gDNA >1.6 kb incl. ex. 8	NA	CG053687
3	gDNA >15 kb incl. ex. 1-8	NA	CG053681
4	gDNA >17 kb incl. ex. 1-6	NA	CG910687
5	gDNA >3.3 kb incl. ex. 7-8	NA	CG053686
6	gDNA >9 kb incl. ex. 1-4	NA	CG910688
7	gDNA >9332bp incl. ex. 1-6	NA	CG126019
8	gDNA ~17 kb incl. ex. 5-8	NA	CG931334
9	gDNA ~2.6 kb incl. ex. 4	NA	CG900378
10	gDNA ~3.2 kb incl. ex. 4	NA	CG900379
11	gDNA ~4 kb incl. ex. 1-3	NA	CG910689
12	gDNA 0.79 kb incl. ex. 7	NA	CG188020

Продолжение таблицы Б.4

№	Аллельный вариант		dbSNP ID
	По кодирующей последовательности	По белку	
13	gDNA 0.82 kb incl. ex. 4	NA	CG188025
14	gDNA 1.4 kb incl. ex. 4	NA	CG053683
15	gDNA 1.46 kb incl. ex. 4	NA	CG188024
16	gDNA 1.95 kb incl. ex. 4	NA	CG188026
17	c.890-88_923del122	p.(Lys298Glufs*12)	CG084550
18	gDNA 1356 bp incl. ex. 4	NA	CG190041
19	c.*102_*256del155	NA	CG061612
20	c.252_416del165	p.(Asp84_Thr138del)	CG036166
21	gDNA 1804 bp incl. ex. 4	NA	CG190040
22	c.-23+184_-22-152del192	NA	CG2034931
23	gDNA 2 kb incl. ex. 7	NA	CG890266
24	gDNA 2-4 kb incl. ex. 4	NA	CG035334
25	gDNA 2.6 kb incl. ex. 7	NA	CG053685
26	gDNA 2.7 kb	NA	CG900375
27	gDNA 2.75 kb incl. ex. 4	NA	CG910685
28	gDNA 2.89 kb incl. ex. 8	NA	CG188027
29	c.550+499_685+1594del2888	p.(Gly184_Pro228del)	CG053682
30	c.1407_1427del21	p.(Val470_Pro476del)	CG087136
31	c.791_814del24	p.(Thr264_Asn271del)	CG087135
32	c.780_804 c.780_804del25	p.(Leu261Thrfs*10)	CG1210640
33	c.592_619 c.592_619del28	p.(Ser198Thrfs*4)	CG1210639
34	c.1030-10_1048del29	p.(Val344Profs*4)	CG962942
35	gDNA 3.0 kb	NA	CG900376
36	.550+339_685+1745del3199	p.(Gly184_Pro228del)	CG058455
37	gDNA 3.5 kb incl. ex. 8	NA	CG910686
38	c.1360_1393del34	p.(Val454Profs*111)	CG942308
39	gDNA 4.5 kb incl. ex. 5-6	NA	CG053684
40	c.435_476del42	p.(Leu146_Ala159del)	CG035335
41	c.1391_1445del55	p.(Val464Glyfs*94)	CG127372
42	gDNA 6.8 kb incl. ex. 7-8	NA	CG188019
43	gDNA 650kb incl entire gene	NA	CG1110263
44	c.3_73 c.69_139del71	p.(Pro24Asnfs*10)	CG077815
45	gDNA 8.5 kb incl. 4-6	NA	CG900377
46	gDNA 9 kb incl. ex. 4	NA	CG035336
47	gDNA c.138_207	NA	CG127894
48	gDNA entire gene	NA	CG015646
49	gDNA ex. 1-2	NA	CG117780
50	gDNA ex. 1-4	NA	CG015647
51	gDNA ex. 2	NA	CG117781
52	gDNA ex. 3-4	NA	CG153637
53	gDNA ex. 4	NA	CG015648
54	gDNA ex. 4	NA	CG087061
55	gDNA ex. 5-6	NA	CG087064
56	gDNA ex. 5-8	NA	CG087066
57	gDNA ex. 5+6	NA	CG015649
58	gDNA ex. 6	NA	CG087062
59	gDNA ex. 7-8	NA	CG087065
60	gDNA ex. 8	NA	CG087063

Продолжение таблицы Б.4

№	Аллельный вариант		dbSNP ID
	По кодирующей последовательности	По белку	
61	gDNA incl. ex. 2-3	NA	CG2034938
62	gDNA incl. ex. 2-5	NA	CG2034939
63	gDNA incl. ex. 4	NA	CG174836
64	gDNA incl. ex. 5-7	NA	CG2034940
65	gDNA Duplication 1.2 kb incl. ex. 4	NA	CN053733
66	gDNA Duplication 2 kb incl. ex. 5-6	NA	CN053734
67	gDNA Duplication 25 bp, c.501_525	NA	CN2034914
68	gDNA Duplication 26 bp c.1357_1382	NA	CN035405
69	gDNA Duplication 3.2 kb incl. ex. 4	NA	CN910709
70	gDNA Duplication 3.29 kb incl. ex. 4	NA	CN188028
71	c.119_141dup23	p.Thr26GlufsX39	CN105965
72	gDNA Duplication ex. 5	NA	CN153638
73	gDNA Duplication incl. ex. 4	NA	CN2034941
74	gDNA Duplication incl. ex. 5	NA	CN2034942
75	c.49G>A + c.953C>G	p.Gly17Arg + p.Ser318*	CP1828386
76	c.864_884del21insG	NA	CP087137