

УДК 616.127-007.61-07:575.224
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-183-189>

Функциональный анализ новой мутации сплайсинга с.2067+2Т>G в гене *MYBP3* при гипертрофической кардиомиопатии

Салахов Р.Р.¹, Голубенко М.В.¹, Скоблов М.Ю.², Савченко Р.¹, Валиахметов Н.Р.¹, Павлюкова Е.Н.³, Назаренко М.С.¹

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики (НИИ МГ), Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10

² Медико-генетический научный центр (МГНЦ) им. акад. Н.П. Бочкова
Россия, 115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1

³ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а

РЕЗЮМЕ

Цель – исследование патогенного эффекта варианта в сайте сплайсинга *MYBP3* у пациента с гипертрофической кардиомиопатией.

Материалы и методы. Исследование проведено с использованием образца ДНК пациентки с гипертрофической кардиомиопатией, у которой был выявлен ранее не описанный вариант в донорном сайте сплайсинга интрона 21. Применены методы конструирования и клонирования мини-генов (вектор pSpl3-Flu2-TKdel), трансфекции культуры клеток человека (HEK293T), с последующим выделением мРНК, получением кДНК, ПЦР участка мини-гена, содержащего анализируемый фрагмент, электрофореза в агарозном геле, секвенирования по Сэнгеру.

Результаты. Вариант chr11:47339649-A-C (hg38), нарушающий донорный сайт сплайсинга в интроне 21 (NM_000256.3: c.2067+2T>G), был выявлен у пациентки 23 лет с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии. Для прямого анализа влияния этого варианта на сплайсинг был получен вектор, содержащий экзон 21, интрон 21, экзон 22, частично интроны 20 и 22 *MYBP3*. Сравнение мРНК, полученных для мини-генов, содержащих или несодержащих исследуемый вариант, показало, что замена chr11:47339649-A-C приводит к пропуску экзонов 21 и 22 в процессе сплайсинга.

Заключение. В результате исследования установлена функциональная значимость ранее не описанного варианта с.2067+2Т>G в гене *MYBP3*, приводящего к нарушению механизма сплайсинга мРНК у пациента с гипертрофической кардиомиопатией. Данный вариант может быть классифицирован как патогенный.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, *MYBP3*, мини-гены, сплайсинг

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-24-01164, <https://rscf.ru/project/22-24-01164/>

Для цитирования: Салахов Р.Р., Голубенко М.В., Скоблов М.Ю., Савченко Р., Валиахметов Н.Р., Павлюкова Е.Н., Назаренко М.С. Функциональный анализ новой мутации сплайсинга с.2067+2Т>G в гене *MYBP3* при гипертрофической кардиомиопатии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(2):183–189. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-183-189>.

✉ Салахов Рамиль Ринатович, ramil.salakhov@medgenetics.ru

Functional analysis of a new splicing mutation in the *MYBPC3* gene in hypertrophic cardiomyopathy

Salakhov R.R.¹, Golubenko M.V.¹, Skoblov M.Y.², Savchenko R.R.¹, Valiakhmetov N.R.¹, Pavlyukova E.N.³, Nazarenko M.S.¹

¹ *Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences*
10, Ushayka Embankment, Tomsk, 634050, Russian Federation

² *Research Center of Medical Genetics*
1, Moskvorechye Str., Moscow 115522, Russian Federation

³ *Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences*
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

ABSTRACT

Aim. To study the pathogenic effect in the *MYBPC3* splice-site variant in the patient with hypertrophic cardiomyopathy.

Materials and methods. The study was conducted using a DNA sample obtained from a patient with hypertrophic cardiomyopathy, in whom a previously undescribed variant was identified in the splice donor site of intron 21. The methods used included constructing and cloning of minigenes (vector pSpl3-Flu2-TKdel) and transfection of a human cell culture (HEK293T), followed by isolation of mRNA, production of cDNA, PCR of the minigene region containing the analyzed fragment, agarose gel electrophoresis, and Sanger sequencing.

Results. The chr11:47339649-A-C (hg38) variant, disrupting the splice donor site in intron 21 (NM_000256.3: c.2067+2T>G), was identified in the 23-year-old patient with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. To directly analyze the effect of this variant on splicing, a vector containing exon 21, intron 21, exon 22, and partially introns 20 and 22 of the *MYBPC3* gene was obtained. A comparison of mRNAs from the minigenes containing / not containing the variant showed that the chr11:47339649-A-C substitution led to exon 21 and exon 22 skipping during splicing.

Conclusion. The study established the functional significance of the previously undescribed variant c.2067+2T>G in the *MYBPC3* gene, resulting in disruption of the mRNA splicing mechanism in the patient with hypertrophic cardiomyopathy. This variant can be classified as pathogenic.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, *MYBPC3*, minigene, splicing

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was supported by the Russian Science Foundation Grant No. 22-24-01164, <https://rscf.ru/project/22-24-01164/>

For citation: Salakhov R.R., Golubenko M.V., Skoblov M.Y., Savchenko R.R., Valiakhmetov N.R., Pavlyukova E.N., Nazarenko M.S. Functional analysis of a new splicing mutation in the *MYBPC3* gene in hypertrophic cardiomyopathy. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(2):183–189. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-183-189>.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – самое частое наследственное сердечно-сосудистое заболевание с частотой в популяции 1 : 500 [1], а по некоторым данным – 1 : 200 [2]. Заболевание характеризуется гипертрофией левого желудочка, диастолической дисфункцией, аритмиями и случаями внезапной смерти. Среди причин, лежащих в основе

развития заболевания, выделяют прежде всего мутации генов саркомерных белков [3].

Наиболее частой причиной развития заболевания являются патогенные варианты, обнаруживаемые в гене миозинсвязывающего белка С (*MYBPC3*) [4]. При этом более 60% от общего числа вариантов данного гена являются нонсенс-мутациями и мутациями сплайсинга, что ведет к нонсенс-опосредованной деградации укороченных транскриптов [5].

В течение последних лет неуклонно растет как число выявляемых генетических вариантов, так и число биоинформатических инструментов по предсказанию их патогенности. Однако несмотря на все успехи в развитии алгоритмов предсказания эффекта вариантов *in silico*, классическим подтверждением патогенности варианта остается функциональный анализ с моделированием эффекта на транскрипционном или посттранскрипционном уровне. Согласно рекомендациям по интерпретации вариантов последовательности ДНК [6], функциональные исследования, подтверждающие влияние генетического варианта на структуру и функцию белка или на структуру мРНК, являются одним из решающих критериев для оценки патогенности варианта (критерий категории PS – Pathogenic - Strong).

В тех случаях, когда для изучения эффекта выявленных генетических вариантов на сплайсинг не удается получить мРНК из пораженной ткани пациента с целью проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией (ОТ), для функционального анализа можно использовать систему мини-генов. Она позволяет исследовать эффект варианта, используя геномную ДНК в качестве исходного материала. Данный подход очень удобен для изучения предполагаемых мутаций сплайсинга; существенным преимуществом этого метода является возможность параллельного анализа как варианта, так и последовательности «дикого типа» на идентичной клеточной линии. Данная особенность позволяет исключить влияние эксперимента *in vitro* по отношению к происходящим событиям *in vivo*. Кроме того, использование данного подхода позволяет интерпретировать влияние варианта на сам процесс сплайсинга [7, 8].

В ходе исследования генов саркомерных белков у пациентов с ГКМП нами был выявлен ранее не описанный вариант в каноническом сайте сплайсинга в гене *MYBPC3*, оцененный онлайн-ресурсом Var Some [9] как «вероятно патогенный». Вариант представлял собой замену chr11:47339649-A-C (hg38), нарушающую донорный сайт сплайсинга в экзоне 21 (NM_000256.3: c.2067+2T>G). Вариант был идентифицирован у пациентки 23 лет с признаками обструкции выходного тракта левого желудочка и индексом массы миокарда левого желудочка 144,9 г/м² согласно результатам эхокардиографического обследования. Семейный анамнез пациентки неизвестен. Поскольку вариант c.2067+2T>G не был описан в литературе ранее, цель исследования заключалась в функциональном анализе с помощью мини-генной конструкции для подтверждения его эффекта на сплайсинг мРНК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для амплификации и последующего клонирования в векторе геномного фрагмента, содержащего экзоны 21 и 22 гена миозинсвязывающего белка С (*MYBPC3*), и фланкирующие их интронные участки протяженностью не менее 100 пар нуклеотидов (п.н.), были подобраны праймеры с линкерными последовательностями вектора на концах (рис. 1): F: 5'-accagaattctggagctcgagTGACCTGAATATTACAAGCCTCCC-3' и R: 5'-attaaggagtgtattaagcttAGCACACTTCACAGAGACCC-3'.

С помощью этих праймеров указанный регион был амплифицирован из геномной ДНК пациента с использованием набора Q5® High-Fidelity 2X Master Mix (New England Biolabs, США) со следующими условиями ПЦР. Первый шаг: денатурация при 98 °C – 30 с; 2-й шаг (35 циклов): денатурация при 98 °C – 10 с, отжиг праймеров при 60 °C – 15 с, элонгация при 72 °C – 30 с; 3-й шаг: финальная элонгация при 72 °C – 2 мин.

Используемый вектор pSpl3-Flu2-TKdel был подвергнут действию рестриктаз XhoI и HindIII (New England Biolabs, США). ПЦР-продукт и рестрицированный фрагмент плазмиды очищали с помощью набора CleanUp (компания «Евроген», Россия). Далее ПЦР-продукт общей протяженностью 946 п.н. был клонирован в вектор с использованием набора Gibson Assembly® Cloning Kit (New England Biolabs, США), как было описано ранее [10]. Полученные рекомбинантные векторы были трансформированы в культуру клеток NEB® 5-alpha Competent *E. coli* путем химической трансформации согласно протоколу производителя (New England Biolabs, США).

Отбор колоний, содержащих рекомбинантные векторы, проводили путем высевания культуры на чашки Петри, содержащей твердую среду LB с канамицином (маркер селекции, 50 мкг/мл), с последующим пересевом выросших колоний в жидкую среду LB. Из ночной культуры NEB® 5-alpha Competent *E. coli* была выделена плазмидная ДНК. Проверка на наличие вставки, содержащей или не содержащей вариант c.2067+2T>G, проводилась с помощью секвенирования по Сэнгеру.

Клетки HEK293 FT (6 × 10⁵ клеток) высевали в 6-луночный планшет в среде DMEM (НПП «ПанЭко», Россия) с 10%-й средой FBS (Caprico Scientific, Германия) при 37 °C в атмосфере с 5%-м CO₂. Трансфекцию плазмид, несущих мини-генные конструкции, а также «пустых» плазмид проводили в 6-луночных планшетах с использованием реагента Gen Ject-39 (компания «Молекта», Россия) согласно протоколу производителя.

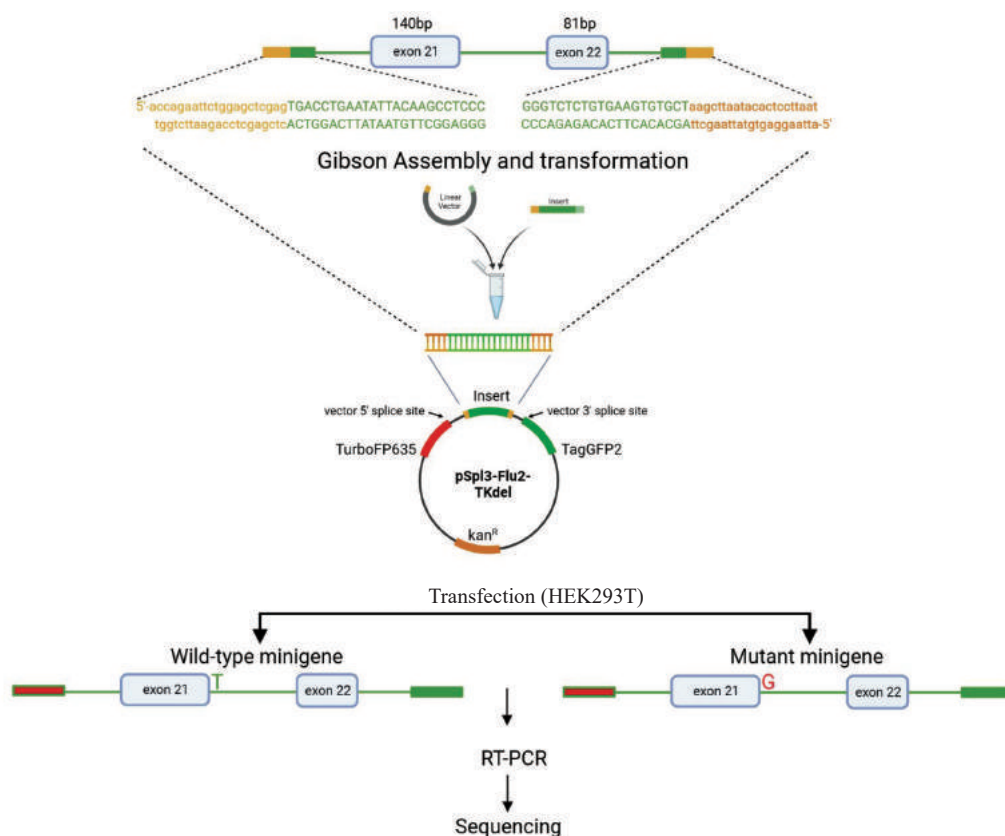


Рис. 1. Схематическое изображение вектора pSpl3-Flu2-TKdel и протокола анализа мини-гена: оранжевые прямоугольники соответствуют векторным интронным последовательностям, ограничивающим вставку; красный и зеленый прямоугольники – экзонным последовательностям вектора; серые прямоугольники – эксонам гена *MYBPC3*, а тонкая зеленая линия – интронным последовательностям

Спустя 48 ч после трансфекции клетки собирали для экстракции общей РНК с использованием набора «Лири» (компания «Биолабмикс», Россия). Полученные образцы РНК использовали для проведения обратной транскрипции с последующей ПЦР с праймерами, фланкирующими мини-генную конструкцию. Визуализацию продуктов ПЦР проводили с помощью 1,5%-го агарозного геля с бромистым этидием.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования нами был сконструирован вектор pSpl3-Flu2-TKdel, содержащий фрагмент гена *MYBPC3*, ограниченный интронами 20 и 22 (chr11:47360694-47361598, hg38) (см. рис. 1). После сборки конструкции и трансформации в *E. coli* нами был проведен скрининг колоний, содержащих вставку дикого типа и вероятно патогенный вариант (рис. 2, а). Далее выделенные плазмиды были трансфицированы в культуру клеток HEK293T. Спустя 2 сут была выделена общая РНК и проведена обратная транскрипция с ДНК-азной обработкой. Далее была поставлена ПЦР с праймерами, подобранными к фланкирующим регионам вектора, кодирующим

флуоресцентные белки (TurboFP365 и TagGFP2).

Электрофорез ПЦР-фрагментов, полученных с использованием кДНК в качестве матрицы, показал, что при наличии варианта с.2067+2Т>G длина ПЦР-продукта была на 140 п.н. меньше, чем в случае референсной последовательности в этом участке. При этом в случае «дикого типа» наблюдалось наличие преимущественно транскрипта, содержащего только экзон 21, и небольшое количество транскрипта, содержащего экзоны 21 и 22 (см. рис. 2, b, c). Секвенирование данных продуктов показало, что в случае варианта с.2067+2Т>G из мРНК выпадают оба экзона 21 и 22, а два транскрипта, наблюдаемых в случае аллеля с.2067+2Т, содержат либо оба экзона, либо только экзон 21 (см. рис. 2, c).

Известно, что на точность и эффективность сплайсинга влияет много факторов: эффективность распознавания сайтов сплайсинга, маскировка сайтов сплайсинга и точек ветвления вторичными структурами РНК, интрон-экзонная архитектура гена, экзонные и интронные сайленсеры и энхансеры сплайсинга [11]. Учитывая, что в мини-ген не вошли полностью интроны 20 и 22, можно предположить,

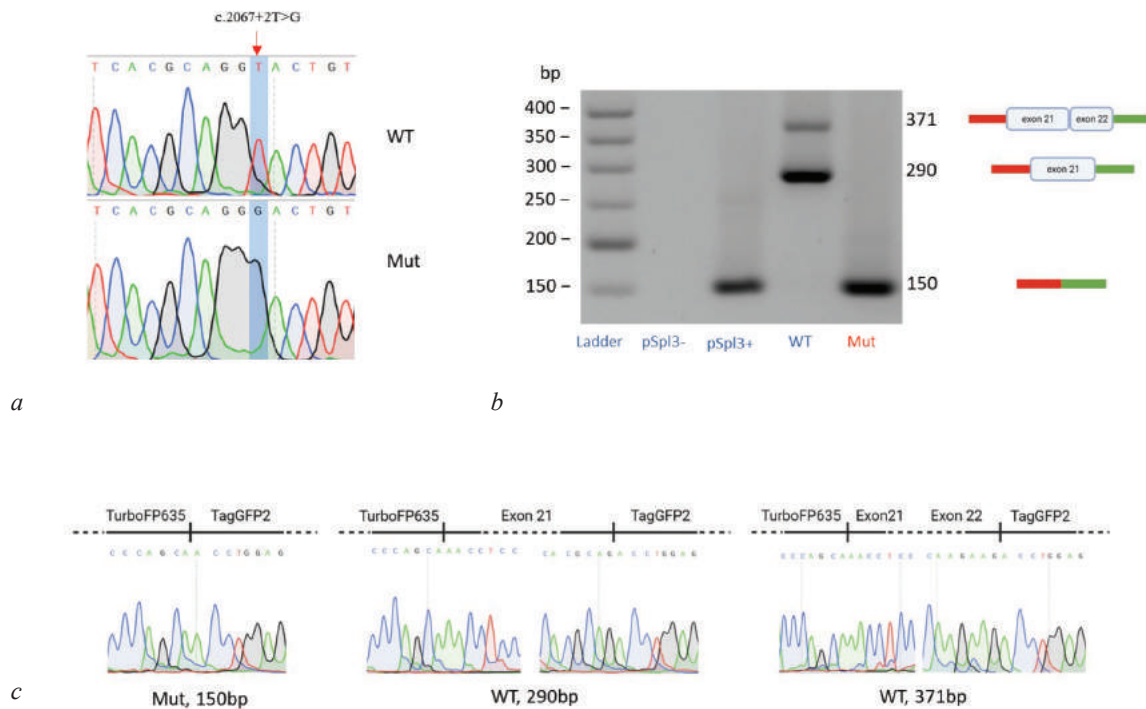


Рис. 2. Анализ варианта c.2067+2T>G гена *MYBPC3*: *a* – результаты секвенирования плазмид на наличие мутантного варианта и варианта дикого типа; *b* – результаты электрофоретического разделения продуктов RT-PCR в линиях клеток HEK293T: линия клеток без плазмид (pSpl3-), линия клеток с пустой плазмидой (pSpl3+), линия клеток с плазмидой, содержащей вариант «дикого типа» (WT), линия клеток с плазмидой содержащей мутантный вариант (Mut); красный и зеленый прямоугольники соответствуют экзонным последовательностям вектора; серый прямоугольник – экзоны гена *MYBPC3*; *c* – результаты секвенирования продуктов RT-PCR полученных из линий, содержащих мутантный вариант и вариант дикого типа

что в этих регионах могут быть расположены энхансеры сплайсинга, влияющие на эффективность вырезания интронов 21, 22 и на сохранение в транскрипте экзона 22.

Таким образом, проведенный эксперимент показал, что изучаемый вариант приводит к потере донорного сайта и пропуску целого экзона 21. Данный факт позволяет отнести вариант c.2067+2T>G к патогенным вариантам, лежащим в основе развития гипертрофической кардиомиопатии, и идентифицировать его как причину развития ГКМП у данного пациента.

Сплайсинг РНК – это посттранскрипционный процесс, направленный на удаление некодирующих последовательностей интронов из исходных транскриптов и соединение экзонов для создания матричной РНК (мРНК). Значительное число патогенных вариантов в гене *MYBPC3* приводит к сдвигу рамки считывания и возникновению преждевременного стоп-кодона в мРНК либо нарушениям сплайсинга и, как следствие, к пропуску отдельных экзонов (и также в некоторых случаях к сдвигу рамки считывания). Также сообщается, что варианты, локализованные в экзонах генов, могут изменять экзонные энхансеры

сплайсинга и также приводить к нарушениям этого процесса [12].

Получающаяся в результате укороченная мРНК подвергается нонсенс-опосредованной деградации, что приводит к гаплонедостаточности (недостаточному количеству белка, синтезированного с одного аллеля) как механизму действия патогенных вариантов в этом гене при развитии ГКМП [13]. Однако недавно было показано, что кардиомиоциты, полученные из плюрипотентных стволовых клеток (iPSC-СМ) с LoF-мутациями в гене *MYBPC3*, не всегда демонстрируют снижение содержания миозин-связывающего белка С (МуВР-С) [14]. Аналогичным образом другое исследование показало, что iPSC-СМ, содержащие мутации, приводящие к возникновению преждевременного стоп-кодона *MYBPC3*, демонстрируют аномальную передачу сигналов кальция и молекулярную дисрегуляцию даже при нормальном количестве МуВР-С, что вызывает активацию пути нонсенс-опосредованной деградации и в итоге развитие фенотипа ГКМП [15]. Таким образом, сам факт активации этого пути запускает патогенетический механизм развития заболевания для вариантов *MYBPC3*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вариации в канонических сайтах сплайсинга почти всегда приводят к ошибкам сплайсинга. Однако этот тип нарушений должен быть подтвержден изучением последовательности мРНК, поскольку ее структура пока не может быть точно предсказана с использованием методов биоинформатики *in silico* [16–18]. Несмотря на то что некоторые генетические эффекты тканеспецифичны, цис-регуляторные эффекты на сплайсинг обычно присутствуют в различных тканях и типах клеток [19]. Эффекты, которые патогенный вариант сплайсинга может иметь в одной ткани, вероятно, будут очень похожи на эффекты в других тканях. Следовательно, исследования с использованием клеточных линий *in vitro* являются хорошим представлением ситуации *in vivo*. Полученные нами результаты показали, что вариант с.2067+2Т>G в донорном сайте сплайсинга в интроне 21 приводит к пропуску экзона 21 и более того – к пропуску экзона 22, по крайней мере при использовании данной мини-генной конструкции. Таким образом, результаты исследования доказывают патогенный эффект варианта chr11:47339649-A-C (NM_000256.3: с.2067+2Т>G).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G., Antzelevitch C., Corrado D., Arnett D. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807–1816. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287.
2. Semsarian C., Ingles J., Maron M.S., Maron B.J. New perspectives on the prevalence of hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(12):1249–1254. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.01.019
3. Ingles J., Goldstein J., Thaxton C., Caleshu C., Corty E.W., Crowley S.B. et al. Evaluating the Clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2019;12(2):e002460. DOI: 10.1161/CIRCGEN.119.002460.
4. Carrier L. Targeting the population for gene therapy with MYBPC3. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2021;150:101–108. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.10.003.
5. Behrens-Gawlik V., Mearini G., Gedicke-Hornung C., Richard P., Carrier L. MYBPC3 in hypertrophic cardiomyopathy: from mutation identification to RNA-based correction. *Pflugers Arch.* 2014;466(2):215–223. DOI: 10.1007/s00424-013-1409-7.
6. Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 2015;17(5):405–424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
7. Gaildrat P., Killian A., Martins A., Tournier I., Frébourg T., Tosi M. Use of splicing reporter minigene assay to evaluate the effect on splicing of unclassified genetic variants. *Methods Mol. Biol.* 2010;653:249–257. DOI: 10.1007/978-1-60761-759-4_15.
8. Desviat L.R., Pérez B., Ugarte M. Minigenes to confirm exon skipping mutations. *Methods Mol. Biol.* 2012;867:37–47. DOI: 10.1007/978-1-61779-767-5_3.
9. Kopanos C., Tsiolkas V., Kouris A., Chapple C.E., Albarca Aguilera M., Meyer R. et al. Var Some: the human genomic variant search engine. *Bioinformatics*. 2019;35(11):1978–1980. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty897.
10. Filatova A.Y., Vasilyeva T.A., Marakhonov A.V., Voskresenskaya A.A., Zinchenko R.A., Skoblov M.Y. Functional reassessment of PAX6 single nucleotide variants by *in vitro* splicing assay. *Eur. J. Hum. Genet.* 2019;27(3):488–493. DOI: 10.1038/s41431-018-0288-y.
11. Shenasa H., Hertel K.J. Combinatorial regulation of alternative splicing. *Biochim. Biophys. Acta Gene Regul. Mech.* 2019;1862(11–12):194392. DOI: 10.1016/j.bbagr.2019.06.003.
12. Baralle D., Baralle M. Splicing in action: assessing disease causing sequence changes. *J. Med. Genet.* 2005;42(10):737–748. DOI: 10.1136/jmg.2004.029538.
13. Suay-Corredera C., Pricolo M.R., Herrero-Galán E., Velázquez-Carreras D., Sánchez-Ortiz D., García-Giustiniani D. et al. Protein haploinsufficiency drivers identify MYBPC3 variants that cause hypertrophic cardiomyopathy. *J. Biol. Chem.* 2021;297(1):100854. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100854.
14. Helms A.S., Tang V.T., O’Leary T.S., Friedline S., Wauchope M., Arora A. et al. Effects of MYBPC3 loss-of-function mutations preceding hypertrophic cardiomyopathy. *JCI Insight*. 2020;5(2):e133782. DOI: 10.1172/jci.insight.133782.
15. Seeger T., Shrestha R., Lam C.K., Chen C., McKeithan W.L., Lau E. et al. A Premature termination codon mutation in MYBPC3 causes hypertrophic cardiomyopathy via chronic activation of nonsense-mediated decay. *Circulation*. 2019;139(6):799–811. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034624.
16. Singer E.S., Ingles J., Semsarian C., Bagnall R.D. Key Value of RNA analysis of MYBPC3 splice-site variants in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2019;12(1):e002368. DOI: 10.1161/CIRCGEN.118.002368.
17. Lopes L.R., Barbosa P., Torrado M., Quinn E., Merino A., Ochoa J.P. et al. Cryptic splice-altering variants in MYBPC3 are a prevalent cause of hypertrophic cardiomyopathy. *Circ. Genom. Precis. Med.* 2020;13(3):e002905. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.002905.
18. Torrado M., Maneiro E., Lamounier Junior A., Fernández-Burriel M., Sánchez Giralt S., Martínez-Carapeto A. et al. Identification of an elusive spliceogenic MYBPC3 variant in an otherwise genotype-negative hypertrophic cardiomyopathy pedigree. *Sci. Rep.* 2022;12(1):7284. DOI: 10.1038/s41598-022-11159-y.
19. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318–1330. DOI: 10.1126/science.aaz1776.

Информация об авторах

Салахов Рамиль Ринатович – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ МГ, Томский НИМЦ, г. Томск, ramil.salakhov@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9789-9555>

Голубенко Мария Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория популяционной генетики, НИИ МГ, Томский НИМЦ, г. Томск, maria-golubenko@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7692-9954>

Скоблов Михаил Юрьевич – канд. биол. наук, зав. лабораторией функциональной геномики, МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, г. Москва, miskoblov@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7293-3438>

Савченко Рената – канд. биол. наук, науч. сотрудник, лаборатория геномики орфанных болезней, НИИ МГ, Томский НИМЦ, г. Томск, renata.savchenko@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3839-3543>

Валиахметов Наиль Раушанович – мл. науч. сотрудник, лаборатория геномики орфанных болезней, НИИ МГ, Томский НИМЦ, г. Томск, valiakmetov.nail@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7969-7020>

Павлюкова Елена Николаевна – д-р мед. наук, профессор, зав. отделением атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, pavluk@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3081-9477>

Назаренко Мария Сергеевна – д-р мед. наук, руководитель лаборатории популяционной генетики, НИИ МГ, Томский НИМЦ, г. Томск, maria.nazarenko@medgenetics.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0673-4094>

(✉) **Салахов Рамиль Ринатович**, ramil.salakhov@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 17.11.2023;
одобрена после рецензирования 04.12.2023;
принята к публикации 26.12.2023