

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.<sup>1</sup>, Голубенко М.В.<sup>1</sup>, Скоблов М.Ю.<sup>2</sup>, Савченко Р.<sup>1</sup>, Валиахметов Н.Р.<sup>1</sup>, Павлюкова Е.Н.<sup>3</sup>, Назаренко М.С.<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup> 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 (НЕК293Т), 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](mailto:ramil.salakhov@medgenetics.ru)

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

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

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

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

<sup>3</sup> *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/м<sup>2</sup> 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'-accagaattctggagctcagTGACCTGAATATTACAAGCCTCCC-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 × 10<sup>5</sup> 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 CO<sub>2</sub>. 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.

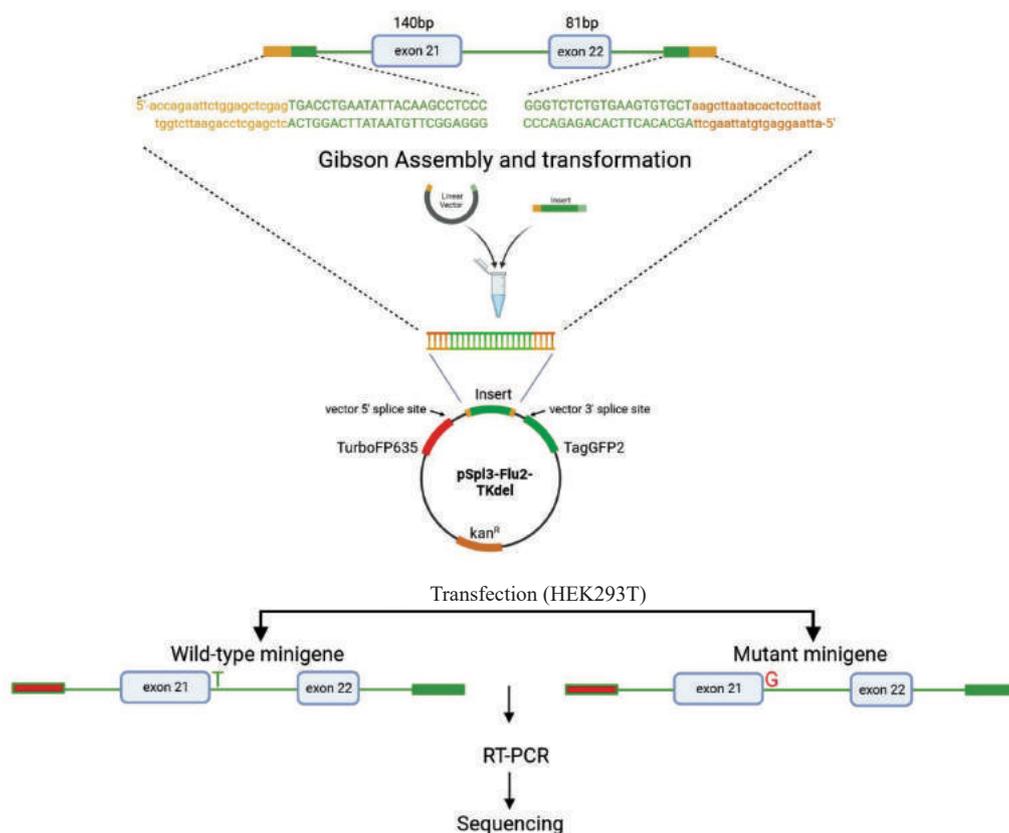


Рис. 1. Схематическое изображение вектора pSpl3-Flu2-TKdel и протокола анализа мини-гена: оранжевые прямоугольники соответствуют векторным интронным последовательностям, ограничивающим вставку; красный и зеленый прямоугольники – экзонным последовательностям вектора; серые прямоугольники – эксонам гена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

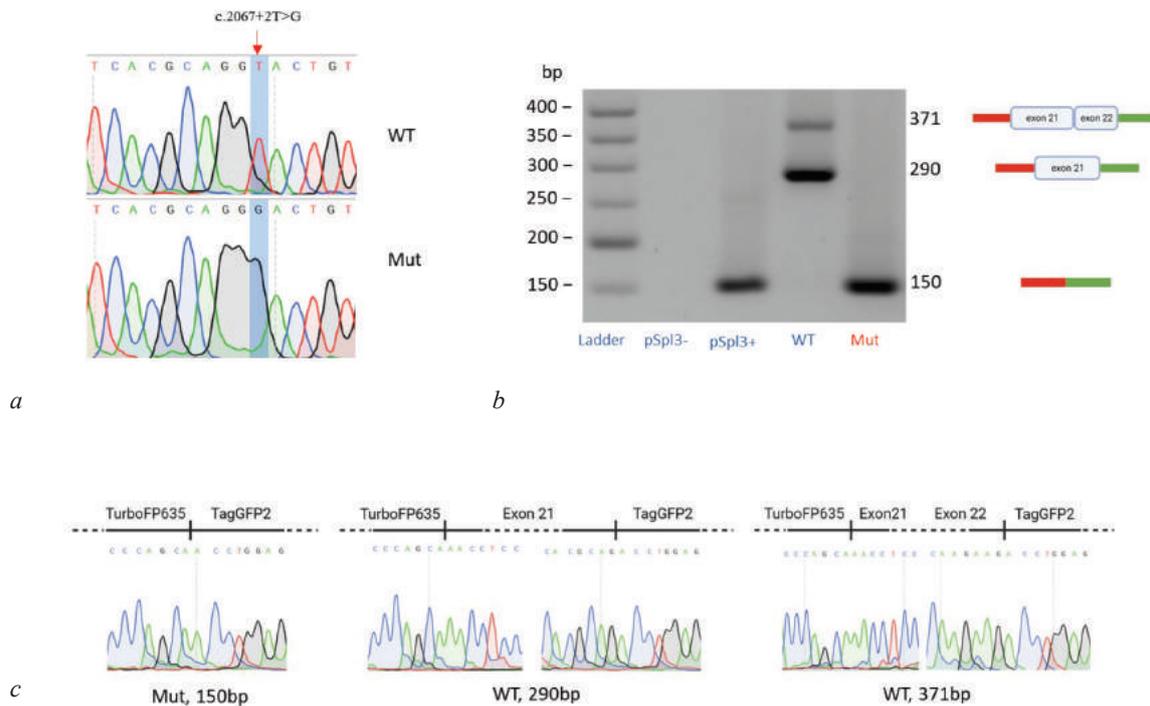


Рис. 2. Анализ варианта c.2067+2T>G гена *MYBPC3*: *a* – результаты секвенирования плазмид на наличие мутантного варианта и варианта дикого типа; *b* – результаты электрофоретического разделения продуктов RT-PCR в линиях клеток HEK293T: линия клеток без плазмид (pSpl3-), линия клеток с пустой плазмидой (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-CM) 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-CM, 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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto: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](mailto:maria.nazarenko@medgenetics.ru), <http://orcid.org/0000-0002-0673-4094>

(✉) **Салахов Рамиль Ринатович**, [ramil.salakhov@medgenetics.ru](mailto:ramil.salakhov@medgenetics.ru)

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