

Метилирование промотора гена *ABCA1* и внезапная сердечная смерть

Иванова А.А.¹, Гуражева А.А.¹, Акиншина Е.И.¹, Максимова С.В.², Малютина С.К.¹, Новоселов В.П.³, Родина И.А.³, Хамович О.В.³, Максимов В.Н.¹

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины (НИИТПМ) – филиал Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ ИЦиГ СО РАН)
Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

² Новосибирский государственный медицинский университет (НГМУ)
Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

³ Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы (НОКБСМЭ)
Россия, 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 134

РЕЗЮМЕ

Цель. Исследование ассоциации метилирования промотора гена *ABCA1* с внезапной сердечной смертью (ВСС).

Материалы и методы. Дизайн исследования построен по принципу «случай – контроль». Группа ВСС включала 150 мужчин (средний возраст $(46,7 \pm 9,2)$ года), умерших внезапной сердечной смертью согласно данным судебно-медицинской экспертизы (основные патологоанатомические диагнозы – острая недостаточность кровообращения, острая коронарная недостаточность). Контрольная группа включает 150 мужчин (средний возраст $(42,6 \pm 1,2)$ года), умерших внезапно, но не вследствие сердечно-сосудистой патологии. ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда. Оценка статуса метилирования промотора гена *ABCA1* проведена методом метил-специфической полимеразной цепной реакции. Полученные результаты статистически обработаны в SPSS 16.0 с применением критерия Пирсона, критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. В качестве уровня значимости использован $p < 0,05$.

Результаты. При сравнении групп выявлены статистически значимые различия по статусу метилирования промотора гена *ABCA1* между группами ($p = 0,015$). В группе ВСС доля лиц, у которых промотор гена *ABCA1* метилирован, статистически значимо больше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,020$; ОШ = 5,86; 95%-й доверительный интервал $(1,28-26,89)$).

Заключение. Метилирование промотора гена *ABCA1* ассоциировано с внезапной сердечной смертью.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, метилирование, *ABCA1*, промотор.

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

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Новосибирской области (проект № 19-415-543001).

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиалом ФИЦ ИЦиГ СО РАН (протокол № 77 от 04.06.2019).

Для цитирования: Иванова А.А., Гуражева А.А., Акиншина Е.И., Максимова С.В., Малютина С.К., Новоселов В.П., Родина И.А., Хамович О.В., Максимов В.Н. Метилирование промотора гена *ABCA1* и внезапная сердечная смерть. *Бюллетень сибирской медицины*. 2020; 19 (4): 80–85. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-80-85>.

✉ Иванова Анастасия Андреевна, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru.

ABCA1 gene promoter methylation and sudden cardiac death

Ivanova A.A.¹, Gurazheva A.A.¹, Akinshina E.I.¹, Maksimova S.V.², Malyutina S.K.¹,
Novoselov V.P.³, Rodina I.A.³, Khamovich O.V.³, Maksimov V.N.¹

¹ *Institution of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
175/1, B. Bogatkova Str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation*

² *Novosibirsk State Medical University
52, Krasny Av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation*

³ *Novosibirsk Regional Office of Forensic Medical Examination
134, Nemirovicha-Danchenko Str., Novosibirsk, 630087, Russian Federation*

ABSTRACT

Aim. A study of the association of the methylation of the promoter of the *ABCA1* gene with sudden cardiac death (SCD).

Materials and methods. The study design is based on the case-control principle. The SCD group included 150 men (mean age (46.7 ± 9.2) years) who died of sudden cardiac death according to forensic medical examination data (the main pathological diagnoses are acute circulatory failure, acute coronary insufficiency). The control group included 150 men (mean age (42.6 ± 1.2) years) who died suddenly, but not due to cardiovascular pathology. DNA was isolated by phenol-chloroform extraction from myocardial tissue. The methylation status of the *ABCA1* gene promoter was assessed by methyl-specific polymerase chain reaction. The results obtained were statistically processed in SPSS 16.0 using Pearson's test and Fisher's test with Yates' correction for continuity. $P < 0.05$ was used as a level of significance.

Results. Comparing the groups revealed statistically significant differences in the methylation status of the gene promoter ($p = 0.015$). In the SCD group, the proportion of individuals whose *ABCA1* gene promoter is methylated is statistically significantly higher compared to the control group ($p = 0.020$; OR = 5.86; 95% CI (1.28–26.89)).

Conclusion. Methylation of the promoter of the *ABCA1* gene is associated with sudden cardiac death.

Key words: sudden cardiac death, methylation, *ABCA1*, promoter.

Conflict of interest. Authors declare no actual or potential conflict of interest related to publication of this article.

Source of financing. The study was carried out with the financial support of the Russian Foundation for Basic Research and the Government of the Novosibirsk Region (project No. 19-415-543001).

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee of IIPM (Protocol No. 77 of 04.06.2019).

For citation: Ivanova A.A., Gurazheva A.A., Akinshina E.I., Maksimova S.V., Malyutina S.K., Novoselov V.P., Rodina I.A., Khamovich O.V., Maksimov V.N. *ABCA1* gene promoter methylation and sudden cardiac death. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2020; 19 (4): 80–85. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2020-4-80-85>.

ВВЕДЕНИЕ

Термин «внезапная сердечная смерть» (ВСС), согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов, используется, когда летальный исход развился в течение 1 ч с момента возникновения острых симптомов в случае известной при жизни фатальной кардиальной патологии/найденной на аутопсии фатальной кардиальной патологии/не найденных на аутопсии причин развития внезапной смерти (внезапная аритмическая смерть). При отсут-

ствии свидетелей смерти временной критерий ВСС увеличивается до 24 ч.

Считается, что в этиологии ВСС в молодом возрасте преобладают нарушения ритма сердца, кардиомиопатии, миокардиты и другие более редкие заболевания, вклад которых в возникновение ВСС на популяционном уровне невелик. В более старшем возрасте на первое место выходят ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, клапанные пороки, вторичные нарушения ритма сердца. В молодом возрасте даже после проведения

качественного судебно-медицинского исследования причина развития внезапного летального исхода может остаться неизвестной [1].

В настоящее время смертность по причине сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает ведущую позицию в структуре смертности населения России (583,1 человека на 100 тыс. населения в год по данным Федеральной службы государственной статистики за 2018 г.) [2]. В почти половине случаев ВСС развивается у условно здорового человека, который не имел ранее каких-либо проявлений сердечно-сосудистой патологии. Выживаемость пациентов после эпизода ВСС, даже при нахождении в лечебном учреждении, все еще остается низкой [1].

В связи с этим идентификация биомаркеров, которые помогут определить предрасположенность к развитию ВСС, особенно у пациента без симптомов сердечной патологии, является важной задачей современного здравоохранения, поскольку имеющиеся клинико-диагностические критерии для стратификации риска ВСС играют значимую роль только для пациентов с уже выявленной патологией сердца, перенесенным инфарктом миокарда и внезапной сердечной смертью в анамнезе. Таким образом, новые биомаркеры крайне необходимы для проведения ранней первичной профилактики развития ВСС.

ВСС – мультифакторная нозология, вклад в развитие которой вносят генетические факторы и факторы окружающей среды. На сегодняшний день идентифицировано огромное количество полиморфизмов и мутаций генов, ассоциированных с ВСС. Однако до сих пор остается неясным, как гены с критической ролью в патогенезе ВСС взаимодействуют на клеточном уровне. Использовать отдельные однонуклеотидные варианты генов в качестве диагностических маркеров ВСС пока не представляется возможным. Полученные в ходе исследования метилирования ДНК данные могут помочь понять механизмы реализации генетической информации в патогенезе ВСС.

В ряде исследований показано, что оценка метилирования отдельных генов, как и результаты полногеномного метилирования, могут быть использованы в качестве диагностических маркеров риска развития заболевания (например, атеросклероза, ИБС), тяжести симптомов, прогноза течения. Если для многих ССЗ проводятся такого рода эпигенетические исследования, то, по данным мировой литературы, для ВСС исследований метилирования ДНК до сих пор проведено не было.

Ген *ABCA1* (ATP binding cassette subfamily A member 1, 9q31.1) кодирует белок, который необходим для выведения холестерина из периферических тканей. Показано, что инактивация гена путем мети-

лирования его промотора ассоциирована с развитием ИБС, которая является наиболее частым субстратом ВСС среди лиц среднего и старшего возраста [3].

Таким образом, цель проекта – исследование ассоциации метилирования промотора гена *ABCA1* с ВСС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования построен по принципу «случай – контроль». Группа ВСС включала 150 мужчин (средний возраст $46,7 \pm 9,2$ года), умерших внезапной сердечной смертью согласно данным судебно-медицинской экспертизы (основные патологоанатомические диагнозы – острая недостаточность кровообращения, острая коронарная недостаточность). Критерии исключения из группы внезапной сердечной смерти: наличие морфологических изменений ткани сердца, характерных для инфаркта миокарда, кардиомиопатий. Кроме того, из группы исключены лица, находившиеся в состоянии алкогольного и наркотического опьянения. Контрольная группа включала 150 мужчин (средний возраст $42,6 \pm 1,2$ года), умерших внезапно (методика подбора 1 : 1), но не вследствие сердечно-сосудистой патологии. ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции из ткани миокарда в группе внезапной сердечной смерти и в группе контроля.

Подбор контрольной группы из банка ДНК лиц, умерших внезапно, и использование ДНК, выделенной из ткани миокарда, как в группе ВСС, так и в группе контроля, продиктованы доказанной тканеспецифичностью метилирования ДНК.

Оценка статуса метилирования промотора гена *ABCA1* проведена методом метил-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) на бисульфит-конвертированной ДНК. Для бисульфитной конверсии образцов ДНК использованы наборы EZ DNA Methylation Kit (Zymo Research, США). Метил-специфическая ПЦР проведена в двух пробирках: с праймерами, специфичными к метилированному и неметилированному аллелю, согласно методикам, описанным в исследовании Н. Ghaznavi и соавт. [3].

Полученные результаты статистически обработаны в SPSS 16.0 с применением критерия Пирсона, критерия Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. В качестве уровня значимости использован $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе ВСС у 22% (33/150) промотор гена *ABCA1* полностью метилирован (ММ); у 1,3% (2/150) полностью неметилирован (UU); у 76,7% (115/150) обнаружен как метилированный, так и неметилиро-

ванный промотор гена (MU). В контрольной группе у 27,3% (41/150) промотор гена *ABCA1* полностью метилирован; у 7,4% (11/150) полностью неметилирован; у 65,3% (98/150) обнаружен как метилированный, так и неметилированный промотор гена. При сравнении групп выявлены статистически значимые различия по статусу метилирования промотора гена *ABCA1* между группами ($p = 0,015$). В группе ВСС доля лиц, у которых промотор гена *ABCA1* метилирован, статистически значимо больше по сравнению с контрольной группой (ММ + МУ vs УУ: $p = 0,020$; ОШ = 5,86; 95%-й доверительный интервал (1,28–26,89)).

ОБСУЖДЕНИЕ

Эпигенетические изменения образуют границу между генотипом и окружающей средой. Считается, что эпигенетическая изменчивость может вносить существенный вклад в развитие ССЗ. В последние два десятилетия проведено множество исследований по поиску связи между метилированием ДНК и сердечно-сосудистыми заболеваниями. ДНК-метилирование обычно рассматривается в контексте CpG-динуклеотидной последовательности (CpG-сайтов). В соматических клетках млекопитающих большинство CpG-сайтов метилированы. Но CpG-сайты в регионах повышенной CpG плотности (CpG-островки) обычно описаны как сайты со сниженным уровнем метилирования. ДНК-метилирование промотора гена является важным фактором для регуляции транскрипции [4]. Известно, что гипометилирование промотора гена увеличивает его экспрессию, тогда как гиперметилирование – снижает. Важно отметить, что уровень метилирования отдельных генов является тканеспецифичным [5]. Накопленные знания позволяют предполагать, что эпигенетические изменения, такие как нарушения метилирования ДНК, могут помочь найти альтернативное объяснение патофизиологии ССЗ [6].

В отношении метилирования отдельных генов для каждого сердечно-сосудистого фенотипа изучено множество локусов. Исследований уровня метилирования при ВСС по данным доступной мировой литературы не проведено. Однако проведены исследования по изучению метилирования при других ССЗ, которые лежат в основе ВСС или имеют схожую с ней патофизиологическую основу. Наиболее изученной нозологией в отношении метилирования является ишемическая болезнь сердца и ее разновидности.

Ген *ABCA1* (ATP binding cassette subfamily A member 1, 9q31.1) кодирует транспортер молекул через вне- и внутриклеточные мембраны. Используя

холестерин в качестве субстрата, протеин функционирует как эффлюксный насос в обратном транспорте липидов в клетках. Мутации гена связывают с развитием семейного дефицита альфа-липопротеинов (гипоальфалипопротеинемия) и семейного дефицита липопротеинов высокой плотности [7]. Экспрессия гена *ABCA1* идентифицирована как независимый предиктор развития ИБС, атеросклеротических бляшек, в том числе некальцифицированных [8]. Метилирование промотора гена *ABCA1* выявлено как значимый фактор риска развития, но не тяжести ИБС: частота метилирования промотора выше в группе лиц с ИБС по сравнению с контрольной группой, а также в более старшей возрастной группе [3]. Уровень метилирования промотора гена *ABCA1* негативно коррелирует с концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности у лиц с семейной гиперхолестеринемией. Также метилирование гена *ABCA1* связано с анамнезом ИБС [7].

В пилотном исследовании показано, что метилирование промотора гена *ABCA1* может быть использовано в качестве значимого биомаркера ранней диагностики атеросклероза [9]. У женщин в Японии подтверждена обратная зависимость между метилированием промотора гена и уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и найдена связь между уровнем метилирования промотора гена *ABCA1* и диетой: у женщин с диетой, обогащенной овощами, витаминами, уровень метилирования промотора гена значимо ниже [10, 11]. Полиморфизмы гена *ABCA1* ассоциированы с уровнем ряда показателей липидного обмена: rs363717, rs2230806, rs4149313, rs9282541 – с риском ИБС, rs2230808 – с уровнем общего холестерина в крови, rs363717, rs4149339, rs4149338 – с повышенным уровнем триглицеридов в крови [9, 12, 13]. Полиморфизм rs2230806 связан с уровнем триглицеридов у пациентов с тяжелой дислипидемией [14]. По данным проведенного метаанализа, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ассоциирован с полиморфизмом rs2246293 [15].

Согласно полученным нами данным, метилирование промотора гена *ABCA1* ассоциировано с риском ВСС. В группе ВСС доля лиц, у которых промотор гена *ABCA1* метилирован, статистически значимо больше по сравнению с контрольной группой. Согласно данным мировой научной литературы, исследования по поиску связи метилирования промотора гена *ABCA1* с ВСС не проводились. Тем не менее в зарубежных исследованиях показано, что метилирование промотора гена ассоциировано с риском ИБС, нарушениями липидного гомеостаза. Так как ИБС является наиболее распространенным субстратом

развития ВСС в старшей возрастной группе, полученные нами результаты являются закономерными. Однако в силу небольшой численности групп, включенных в исследование, требуется дополнительная проверка выявленной ассоциации в группах с большей численностью, с включением в исследование женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метилирование промотора гена *ABCA1* статистически значимо ассоциировано с внезапной сердечной смертью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen K., Kuck K.H., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., van Veldhuisen D.J. The task force for the anagement of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC). *G. Ital. Cardiol.* 2016; 17 (2): 108–170. DOI: 10.1714/2174.23496.
2. Федеральная служба государственной статистики. Информационно-аналитические материалы. Естественное движение населения. URL: <https://gks.ru/compendium/document/13269>.
3. Ghaznavi H., Mahmoodi K., Soltanpour M.S. A preliminary study of the association between the *ABCA1* gene promoter DNA methylation and coronary artery disease risk. *Mol. Biol. Res. Commun.* 2018; 7 (2): 59–65. DOI: 10.22099/mbrc.2018.28910.1312.
4. Nazarenko M.S., Markov A.V., Lebedev I.N., Freidin M.B., Sleptcov A.A., Koroleva I.A., Frolov A.V., Popov V.A., Barbarash O.L., Puzyrev V.P. A comparison of genome-wide DNA methylation patterns between different vascular tissues from patients with coronary heart disease. *PLoS One.* 2015; 10 (4): e0122601. DOI: 10.1371/journal.pone.0122601.
5. Wang X., Liu A.H., Jia Z.W., Pu K., Chen K.Y., Guo H. Genome-wide DNA methylation patterns in coronary heart disease. *Herz.* 2018; 43 (7): 656–662. DOI: 10.1007/s00059-017-4616-8.
6. Banerjee S., Ponde C.K., Rajani R.M., Ashavaid T.F. Differential methylation pattern in patients with coronary artery disease: pilot study. *Mol. Biol. Rep.* 2019; 46 (1): 541–550. DOI: 10.1007/s11033-018-4507-y.
7. Guay S.P., Légaré C., Brisson D., Mathieu P., Bossé Y., Gaudet D., Bouchard L. Epigenetic and genetic variations at the *TNNT1* gene locus are associated with HDL-C levels and coronary artery disease. *Epigenomics.* 2016; 8 (3): 359–371. DOI: 10.2217/epi.15.120.
8. Infante T., Forte E., Schiano C., Punzo B., Cademartiri F., Cavaliere C., Salvatore M., Napoli C. Evidence of association of circulating epigenetic-sensitive biomarkers with suspected coronary heart disease evaluated by cardiac computed tomography. *PLoS One.* 2019; 14 (1): e0210909. DOI: 10.1371/journal.pone.0210909.
9. Ma S.C., Zhang H.P., Kong F.Q., Zhang H., Yang C., He Y.Y., Wang Y.H., Yang A.N., Tian J., Yang X.L., Zhang M.H., Xu H., Jiang Y.D., Yu Z. Integration of gene expression and DNA methylation profiles provides a molecular subtype for risk assessment in atherosclerosis. *Mol. Med. Rep.* 2016; 13 (6): 4791–4799. DOI: 10.3892/mmr.2016.5120.
10. Fujii R., Yamada H., Munetsuna E., Yamazaki M., Mizuno G., Tsuboi Y., Ohashi K., Ishikawa H., Ando Y., Hagiwara C., Maeda K., Hashimoto S., Hamajima N., Suzuki K. Dietary vegetable intake is inversely associated with ATP-binding cassette protein A1 (*ABCA1*) DNA methylation levels among Japanese women. *Nutrition.* 2019; 65: 1–5. DOI: 10.1016/j.nut.2019.02.010.
11. Fujii R., Yamada H., Munetsuna E., Yamazaki M., Ando Y., Mizuno G., Tsuboi Y., Ohashi K., Ishikawa H., Hagiwara C., Maeda K., Hashimoto S., Suzuki K. Associations between dietary vitamin intake, *ABCA1* gene promoter DNA methylation, and lipid profiles in a Japanese population. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 110 (5): 1213–1219. DOI: 10.1093/ajcn/nqz181.
12. Lu Y., Liu Y., Li Y., Zhang H., Yu M., Kanu J.S., Qiao Y., Tang Y., Zhen Q., Cheng Y. Association of ATP-binding cassette transporter A1 gene polymorphisms with plasma lipid variability and coronary heart disease risk. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015; 8 (10): 13441–13449.
13. Wang F., Ji Y., Chen X., Song Y., Huang S., Zhou C., Huang C., Chen Z., Zhang L., Ge J. *ABCA1* variants rs2230806 (R219K), rs4149313 (M8831I), and rs9282541 (R230C) are associated with susceptibility to coronary heart disease. *J. Clin. Lab. Anal.* 2019; 33 (6): e22896. DOI: 10.1002/jcla.22896.
14. Smirnov G.P., Malyshev P.P., Rozhkova T.A., Zubareva M.Y., Shuvalova Y.A., Rebrikov D.V., Titov V.N. The effect of *ABCA1* rs2230806 common gene variant on plasma lipid levels in patients with dyslipidemia. *Klin. Lab. Diagn.* 2018; 63 (7): 410–413. DOI: 10.18821/0869-2084-2018-63-7-410-413.
15. Ma Y., Follis J.L., Smith C.E., Tanaka T., Manichaikul A.W., Chu A.Y., Samieri C., Zhou X., Guan W., Wang L., Biggs M.L., Chen Y.D., Hernandez D.G., Borecki I., Chasman D., Rich S.S., Ferrucci L., Irvin M.R., Aslibekyan S., Zhi D., Tiwari H.K., Claas S.A., Sha J., Kabagambe E.K., Lai C.Q., Parnell L.D., Lee Y.C., Amouyel P., Lambert J.C., Psaty B.M., King I.B., Mozaffarian D., McKnight B., Bandinelli S., Tsai M.Y., Ridker P.M., Ding J., Mstat K.L., Liu Y., Sotoodehnia N., Barberger-Gateau P., Steffen L.M., Siscovick D.S., Absher D., Arnett D.K., Ordovas J.M., Lemaitre R.N. Interaction of methylation-related genetic variants with circulating fatty acids on plasma lipids: a meta-analysis of 7 studies and methylation analysis of 3 studies in the cohorts for heart and aging research in genomic epidemiology consortium. *Am. J. Clin. Nutr.* 2016; 103 (2): 567–578. DOI: 10.3945/ajcn.115.112987.

Вклад авторов

Иванова А.А. – разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных. Гуражева А.А. – выполнение бисульфитной конверсии ДНК. Акиншина Е.И., Максимова С.В. – проведение метилспецифической ПЦР. Малютина С.К. – разработка концепции и дизайна. Новоселов В.П., Родина И.А., Хамович О.В. – проведение судебно-медицинского этапа исследования. Максимов В.Н. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Иванова Анастасия Андреевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-9460-6294.

Гуражева Анна Александровна, мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-1547-624X.

Акиншина Елена Игоревна, мл. науч. сотрудник, лаборатория молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-2924-9147.

Максимова Софья Владимировна, студентка, 3-й курс, педиатрический факультет, НГМУ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-2472-181X.

Малютина Софья Константиновна, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0001-6539-0466.

Новоселов Владимир Павлович, д-р мед. наук, профессор, начальник, НОКБСМЭ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-6312-5543.

Родина Ирина Александровна, канд. мед. наук, врач судебно-медицинский эксперт, НОКБСМЭ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0003-2799-0756.

Хамович Олеся Викторовна, канд. мед. наук, врач судебно-медицинский эксперт, НОКБСМЭ, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-2960-193X.

Максимов Владимир Николаевич, д-р мед. наук, доцент, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, НИИТПМ – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН, г. Новосибирск. ORCID 0000-0002-7165-4496.

(✉) **Иванова Анастасия Андреевна**, e-mail: ivanova_a_a@mail.ru.

Поступила в редакцию 18.03.2019

Подписана в печать 29.09.2019