

Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» для выявления взаимосвязи фенотипических и генетических данных пациентов с наследственными заболеваниями

А.Н. Путинцев, В.Ю. Воинова, М.А. Школьникова, Е.А. Николаева, Д.А. Никольский,
А.Ю. Разживайкин, Д.Ю. Грицевская, Р.Г. Курамагомедова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева» (Институт Вельтищева) ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Information and analytical platform “Digital Phenotype” to identify the relationship between phenotypic and genetic data of patients with hereditary diseases

A.N. Putintsev, V.Yu. Voinova, M.A. Shkolnikova, E.A. Nikolaeva, D.A. Nikolsky,
A.Yu. Razzhivaikin, D.Yu. Gritsevskaya, R.G. Kuramagomedova

Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Представлены возможности применения информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип» для формализованного количественного описания клинических проявлений наследственных заболеваний у детей на основе глубокого фенотипирования с целью анализа и выявления генофенотипических корреляций, формирования регистров наследственных заболеваний и повышения надежности прогнозирования течения этих болезней. Платформа разработана на основе сочетанного применения экспертного глубокого фенотипирования ряда редких наследственных инвалидизирующих заболеваний, манифестирующих в детском возрасте, и современных информационных технологий для построения веб-приложений, позволяющих осуществлять ввод и оценку степени выраженности фенотипических признаков, проверку корректности вводимых данных, формировать поисковые запросы, осуществлять вывод и экспорт выборочных цифровых данных. В основу технологии проектирования программного обеспечения положена архитектура реляционной модели данных с использованием кроссплатформенного решения на базе стека Laravel–AngularJS–MySQL. Представлены результаты применения статистических методов анализа генофенотипических корреляций на примере выявления связи дислокации хрусталика с наличием миссенс-мутации при синдроме Марфана. Показано, что у детей с мутациями на С-конце белка MECP2 уровень фосфатов в крови ниже, чем у больных с мутациями на N-конце белка.

Ключевые слова: дети, редкие болезни, наследственные заболевания, генотип, глубокое фенотипирование, цифровизация фенотипа.

Для цитирования: Путинцев А.Н., Воинова В.Ю., Школьникова М.А., Николаева Е.А., Никольский Д.А., Разживайкин А.Ю., Грицевская Д.Ю., Курамагомедова Р.Г. Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» для выявления взаимосвязи фенотипических и генетических данных пациентов с наследственными заболеваниями. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(3): 92–98. DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–92–98

This paper presents the possibilities of using the Information and Analytical Platform “Digital Phenotype” for a formalized quantitative description of the clinical manifestations of hereditary diseases in children based on deep phenotyping in order to analyze and identify geno-phenotypic correlations, form registers of hereditary diseases and improve the reliability of predicting the course of these diseases. The platform was developed on the basis of the combined use of expert deep phenotyping of a number of rare hereditary disabling diseases manifesting in childhood and modern information technologies for building web applications that allow entering and assessing the severity of phenotypic features, checking the correctness of the input data, forming search queries, exporting chosen digital data. The software design technology is based on the architecture of a relational data model using a cross-platform solution based on the Laravel-AngularJS-MySQL stack. The results of the application of statistical methods for the analysis of geno-phenotypic correlations are presented on the example of identifying the connection of lens dislocation with the presence of a missense mutation in Marfan syndrome. It was shown that in children with mutations at the C-terminus of the MECP2 protein, the level of blood phosphates is lower than in patients with mutations at the N-terminus of the protein.

Key words: children, rare diseases, hereditary diseases, genotype, deep phenotyping, phenotype digitalization.

For citation: Putintsev A.N., Voinova V.Yu., Shkolnikova M.A., Nikolaeva E.A., Nikolsky D.A., Razzhivaikin A.Yu., Gritsevskaya D.Yu., Kuramagomedova R.G. Information and analytical platform “Digital Phenotype” to identify the relationship between phenotypic and genetic data of patients with hereditary diseases. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2023; 68:(3): 92–98 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2023–68–3–92–98

Дифференциальная диагностика наследственных заболеваний, манифестирующих в детском возрасте, нередко очень сложна. Это объясняется многообразием нозологических форм при возможном совпадении их фенотипических признаков, их низкой распространенностью, высокой вероятностью сочетанной патологии при недостаточном клиническом опыте большинства специалистов и медицин-

ских учреждений в отсутствие формализованного подхода к анализу клинико-генетических ассоциаций для большинства редких наследственных заболеваний. Несвоевременная диагностика и начало патогенетического лечения детей с редкими (орфанными) болезнями приводят к развитию осложнений, ранней инвалидизации и нередко преждевременной смерти. Около 30% детей с редкими

заболеваниями не доживают до 5-летнего возраста [1]. Причинами наследственных заболеваний служат генетические нарушения, для выявления которых эффективно используются современные методы молекулярной биологии, такие как высокопроизводительное секвенирование и биоинформатический анализ. Создание содержащих результаты генетических исследований баз данных нескольких сотен и тысяч пациентов детского возраста позволяет ставить и решать задачи выявления взаимосвязей генетических изменений с фенотипическими проявлениями наследственных заболеваний. Установление генофенотипических корреляций позволяет выявлять генетические варианты, ассоциирующиеся с тяжелым течением болезни, служит основой для прогнозирования ухудшения состояния пациента и назначения персонализированной терапии, в том числе пациентам с выявленными каузативными мутациями, у которых тяжелые последствия еще не наступили (или в доклинической стадии). Детальный анализ формализованных фенотипических данных оптимизирует и облегчает поиск наиболее вероятных генетических дефектов, позволяет обосновать целенаправленный поиск патогенных мутаций, избежав неоправданных временных и экономических потерь, а главное, потерь здоровья и качества жизни пациентов с наследственными заболеваниями.

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Путинцев Александр Николаевич — к.т.н., вед. науч. сотр. отдела информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-6080-7445

e-mail: pa@pedklin.ru

Воинова Виктория Юрьевна — д.м.н., гл. науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-8491-0228,

Школьников Мария Александровна — д.м.н., проф., гл. внештатный специалист — детский кардиолог Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7115-0186

Николаева Екатерина Александровна — д.м.н., рук. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7146-7220

Никольский Дмитрий Анатольевич — вед. инженер-программист Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0001-7352-7338

Разживайкин Алексей Юрьевич — вед. инженер-программист Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0009-0005-0246-1315

Грицевская Дарья Юрьевна — асп., науч. сотр. отдела клинической генетики Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0002-4628-5086

Курамагомедова Рабиат Газимагомедовна — врач-педиатр педиатрического отделения врожденных и наследственных заболеваний Научно-исследовательского клинического института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева, ORCID: 0000-0003-0198-2053

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Обзор публикаций по исследованиям генофенотипических корреляций

Результаты исследований по выявлению генофенотипических корреляций у пациентов с наследственными заболеваниями представляют область особого интереса [2–6]. Материалом для исследований нередко, помимо собственных данных специализированных центров по изучению редких заболеваний, служат также результаты анализа генофенотипических взаимосвязей, опубликованные в научных журналах. Так, Р.Н. Мустафин [7] анализировал источники, представленные в системах Scopus, Web of Science и PubMed, с описанием ряда генофенотипических корреляций атипичных форм нейрофиброматоза 1-го типа, с помощью которых была обоснована специфическая таргетная терапия. В работе М.А. Амелиной и соавт. [8] в рамках генетико-эпидемиологического исследования у 131 пациента с фенилкетонурией из Ростовской области представлены результаты анализа генофенотипических корреляций, изучена взаимосвязь генотипов и содержания фенилаланина до начала лечения и на фоне диетотерапии. Как правило, больные, включаемые в анализируемые базы данных, отбираются специально в рамках поисковых работ исследователя, а набор генофенотипических признаков пациента ограничивается диагностическими возможностями и экспертным опытом лечебного учреждения. Так, в Институте Вельтищева проведено исследование связи тяжести клинических признаков синдрома Ретта с типом и позицией мутации в гене *MECP2*. В ходе этого исследования установлено наиболее тяжелое течение заболевания при нонсенс-мутациях и мутациях со сдвигом рамки считывания, а также при рекуррентных мутациях следующей локализации: R255*, R270*, T158M [9]. Число пациентов, включенных в генетико-эпидемиологические исследования, ограничено также низкой частотой редких болезней и затруднениями в длительном мониторинге пациентов. Так, в исследование И.В. Зольниковой и соавт. [10] клинико-генетических корреляций при офтальмологических заболеваниях был включен лишь 21 пациент, что ограничило применение статистических методов анализа данных. Вместе с тем в последние годы активно развивается более эффективный инструмент оценки генофенотипических взаимосвязей — создание реестров и регистров наследственных заболеваний, включающих информацию по широкому спектру показателей. Одной из наиболее развитых разработок в нашей стране в данном направлении является Национальный регистр больных муковисцидозом, включающий данные о пациентах из 81 региона Российской Федерации [11]. В регистре отражены параметры, характеризующие диагностику заболевания, включая результаты генетического исследования, антропоме-

трические данные, показатели респираторной функции, а также параметры, характеризующие течение заболевания, развитие осложнений и объем лечения. Данный регистр позволил провести анализ между «мягкими/легкими» и «тяжелыми» генотипами в отношении важнейших параметров, характеризующих течение и лечение муковисцидоза.

Сотрудники медико-генетического научного центра им. академика Н.П. Бочкова совместно с профессиональной НКО «Ассоциация медицинских генетиков» ведут разработку регистра больных с рядом редких заболеваний, включая фенилкетонурию и другие формы гиперфенилаланиемии. В работе Е.А. Шестопаловой и соавт. [12] представлена описательная характеристика эпидемиологических, социально-демографических, генетических и клинических данных о пациентах из 78 субъектов РФ. Первая попытка их анализа позволяет сделать вывод об эффективности неонатального скрининга и ДНК-диагностики, а в дальнейшем применение статистических методов позволит изучить течение болезни с учетом применения терапии, а также оценивать и прогнозировать потребность в объемах и методах диагностики и специализированной медицинской помощи больным в России.

Некоторые международные регистры редких заболеваний повлияли на формирование опыта анализа генофенотипических взаимосвязей авторов настоящего исследования [13]. Очевидно, что по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями работы, выполненные на базе больших регистров, максимально полно отражают все многообразие клинических проявлений редких заболеваний, течение болезни, эффекты терапии и результаты лечения. Это обусловлено возможностями включения большего числа пациентов, более длительным периодом наблюдения и широким спектром клинических характеристик. К сожалению, в настоящее время разрабатываемые регистры охватывают лишь небольшую часть редких болезней, в то время как многие наследственные заболевания, манифестирующие в детском возрасте, не включены.

Информационно-аналитическая платформа: используемые технологии

В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии и детской хирургии им. Ю.Е. Вельтищева (в дальнейшем — Институт Вельтищева) по инициативе проф. М.А. Школьниковой и акад. К.Г. Скрябина в 2018 г. начаты работы по созданию информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип» для формирования массивов данных со стандартизованным описанием клинических проявлений у каждого пациента с целью анализа временных рядов и выявления генофенотипических корреляций. Были разработаны уникальные экс-

пертные шкалы оценки фенотипических признаков для целого ряда наследственных заболеваний, манифестирующих в детском возрасте, включая эпилептические энцефалопатии, первичные цилиарные дискинезии, первичные электрические заболевания сердца, синдромы Марфана, Ангельмана, Ретта и другие редкие болезни. Для описания фенотипов мы использовали так называемый принцип глубокого фенотипирования, включающий в зависимости от вида патологии анализ сотен формализованных признаков, по которым следует оценить пациента, причем описание степени выраженности фенотипических признаков пациентов формировалось с использованием номинальных, порядковых и количественных шкал.

Институт Вельтищева — ведущее лечебное учреждение федерального уровня, в которое направляются дети из разных регионов России с редкими заболеваниями, сложными с точки зрения постановки диагноза. Ежегодно в институте проходит стационарное лечение от 9 тыс. до 14 тыс. детей, информация о которых фиксируется в автоматизированной истории болезни и доступна врачам, участвующим в проекте «Цифровой фенотип». На рис. 1 представлена структурная схема информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип».

При работе с платформой врач-эксперт — участник проекта выбирает пациента для формирования базы данных регистра по определенной нозологии. Интеграция с автоматизированной историей болезни позволяет использовать ранее введенную структурированную информацию о пациенте, включая данные антропометрии, результаты обследований физическими методами, результаты инструментальных и лабораторных исследований, а также сформировать формализованное представление семейного анамнеза (рис. 2). Затем осуществляется ввод фенотипических признаков по ранее разработанной шкале цифрового фенотипа для каждого наследственного заболевания. Результаты молекулярно-генетических исследований при их наличии вводятся сразу или по мере их получения после биоинформатического анализа (рис. 3).

Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» разработана на основе использования современных информационных технологий для построения веб-приложений, позволяет осуществлять ввод и оценку степени выраженности фенотипических признаков, проверку корректности вводимых данных, формирование поискового запроса, вывод выборочных данных на экран и экспорт в программу Excel. В основу технологии проектирования программы «Цифровой фенотип» (Свидетельство Роспатента о регистрации программы для ЭВМ N-2021666837, 20.10.2021) положена архитектура реляционной модели данных с использованием кроссплатформенного решения на базе стека

Laravel—AngularJS—mySQL. Экранные формы структурированы для удобства визуализации, предусмотрены также динамические формы для ввода данных об имеющейся патологии у ближайших родственников ребенка (отец, мать, сибсы). В процессе введения данных пациента база пополняется визито-зависимыми данными, включая вычисленные отклонения от нормы параметров физического развития ребенка с использованием центильных таблиц. Это позволяет анализировать динамику состояния пациентов, разрабатывать и верифицировать математические модели прогнозирования тяжести течения изучаемых заболеваний. Информационно-аналитическая платформа размещена на веб-сервере Института. Универсальность веб-интерфейса обеспечивает корректную работу при использовании браузеров Google Chrome, Opera, Яндекс, Safari, Edge, Firefox.

Результаты анализа генофенотипических взаимосвязей

Как известно, развитие большинства наследственных форм патологии обусловлено генными мутациями. Нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания, мутации сайтов сплайсинга, делеции нескольких экзонов и другие ведут к нарушению синтеза соответствующего белка и потере его функции — Loss of Function (LoF). Миссенс-мутации не нарушают процесс синтеза белка, но негативно влияют на молекулярные процессы в клетках, нередко вызывая фенотипические проявления болезни. Цель генофенотипического анализа заключалась в выявлении взаимосвязи фенотипических проявлений моногенных наследственных заболеваний и типа мутаций. Из базы данных информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип» была выделена выборка пациентов с генетически подтвержденным синдромом Марфана. Она включала 51 пациента: у 31 ребенка генетический дефект связан с полной потерей функции белка

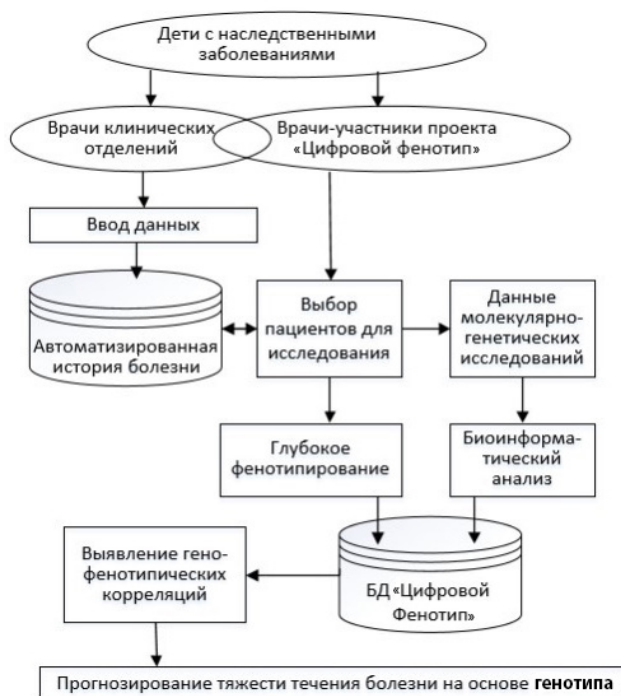


Рис. 1. Структурная схема информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип».

Fig. 1. Block diagram of the Information and Analytical Platform «Digital Phenotype».

(LoF=1), а у 20 детей изменения в нуклеотидной последовательности ДНК были вызваны миссенс-мутацией (LoF=0). Чтобы получить статистически значимые результаты взаимосвязи сроков манифестации и тяжести течения болезни от типа мутаций, для генофенотипического анализа был использован статистический пакет SPSS. В результате применения непараметрического критерия Манна—Уитни показано, что при LoF=1 у детей с синдромом Марфана патология органов зрения (миопия, дислокация хрусталика) манифестирует раньше (уровень значимости 0,016), чем у больных с миссенс-вари-

Общие сведения	Анамнез	Жалобы	Результаты обследования	ЭКГ критерии	Холтер-тест	Тредмил-тест	Функциональная диагностика
Дата дебюта заболевания: 37 месяцев		Возраст установления диагноза: 84 месяцев		деформация грудной клетки: 48 месяцев		деформация позвоночника: 84 месяцев	
годы: 3 месяцы: 1 Возраст дебюта отдельных признаков болезни: <input type="checkbox"/> сердечно-сосудистые нарушения <input checked="" type="checkbox"/> высокорослость: 36 месяцев годы: 3 месяцы: 0 <input type="checkbox"/> нарушение походки <input type="checkbox"/> утомляемость		годы: 7 месяцы: 0 <input checked="" type="checkbox"/> боли в ногах <input checked="" type="checkbox"/> нарушение зрения: 1 месяцев годы: 0 месяцы: 1		годы: 4 месяцы: 0 годы: 7 месяцы: 0			
Анамнез семейный: <input type="radio"/> нет данных <input checked="" type="radio"/> подтвержден		Член семьи:		Патология:			
двоюродный брат по м/л		носитель		• высокорослость		Удалить	
тетя по м/л		носитель		• деформация позвоночника		Удалить	
				• ВСС в семье до 40 лет			

Рис. 2. Формализованное представление данных анамнеза при синдроме Марфана.

Fig. 2. Formalized presentation of medical history data in Marfan syndrome.

антами. В то же время вывих/подвывих хрусталика отмечается преимущественно у детей с миссенс-мутациями (уровень значимости 0,001), при этом лишь у 20% детей из этой группы указанный признак отсутствует (рис. 4). Полученные данные позволяют прогнозировать раннюю манифестацию дислокации хрусталика у больных с синдромом Марфана с миссенс-мутациями гена *FBN1* [15].

Проиллюстрируем также анализ корреляций клинических и генетических данных пациентов на примере другого моногенного наследственного заболева-

ния — синдрома Ретта. Это заболевание встречается в основном у девочек и характеризуется регрессом психомоторного развития. Причина патологии — мутации гена *MECP2*. Применение корреляционного анализа позволило выявить взаимосвязь фенотипического признака — концентрации неорганического фосфора в крови с генетическим — позицией мутации в гене *MECP2*. Выявлена статистически значимая отрицательная корреляция ($r=-0,35$, уровень значимости 0,01) концентрации фосфора и позиции мутации (рис. 5).

Рис. 3. Ввод результатов биоинформатического анализа.
Fig. 3. Entering bioinformatic analysis results.

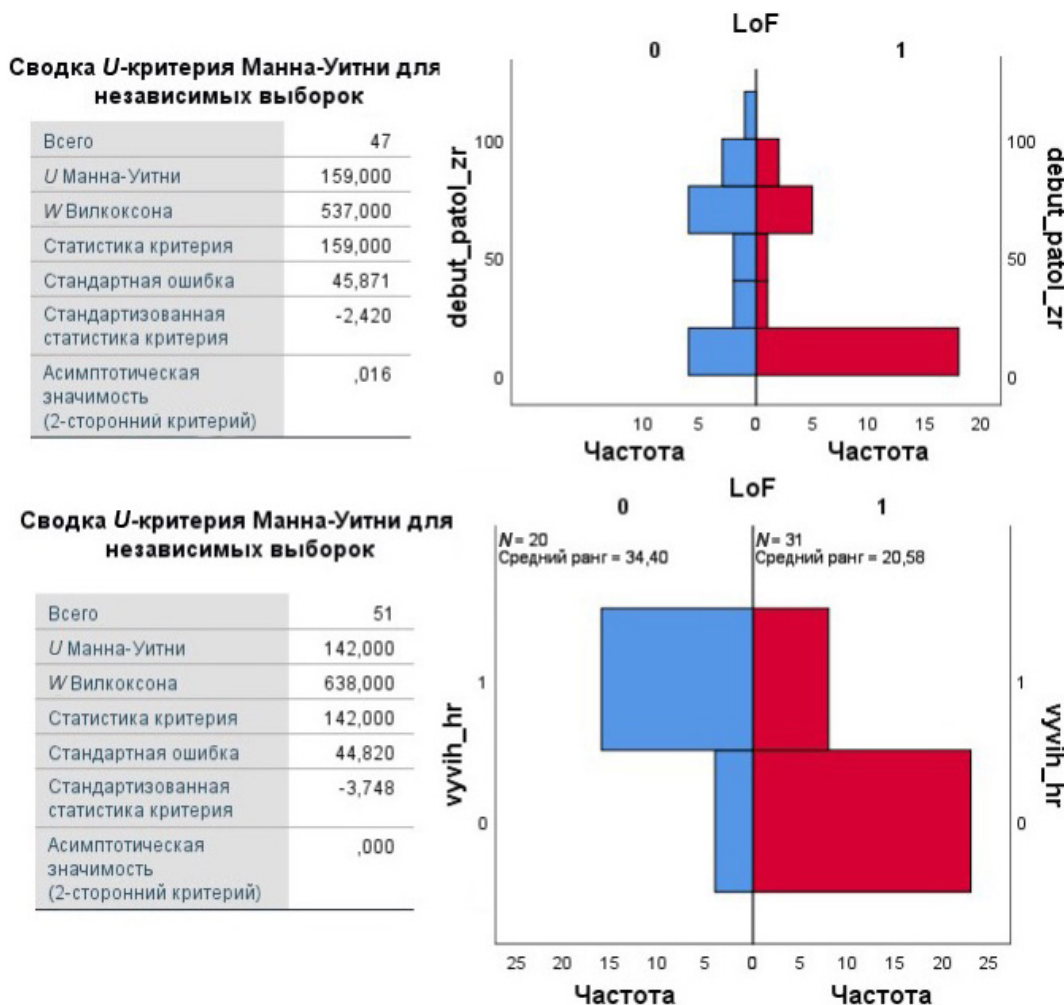


Рис. 4. Анализ корреляции дислокации хрусталика с типом мутации в гене *FBN1*.
Fig. 4. Analysis of the correlation of lens dislocation with the type of mutation in the *FBN1* gene.

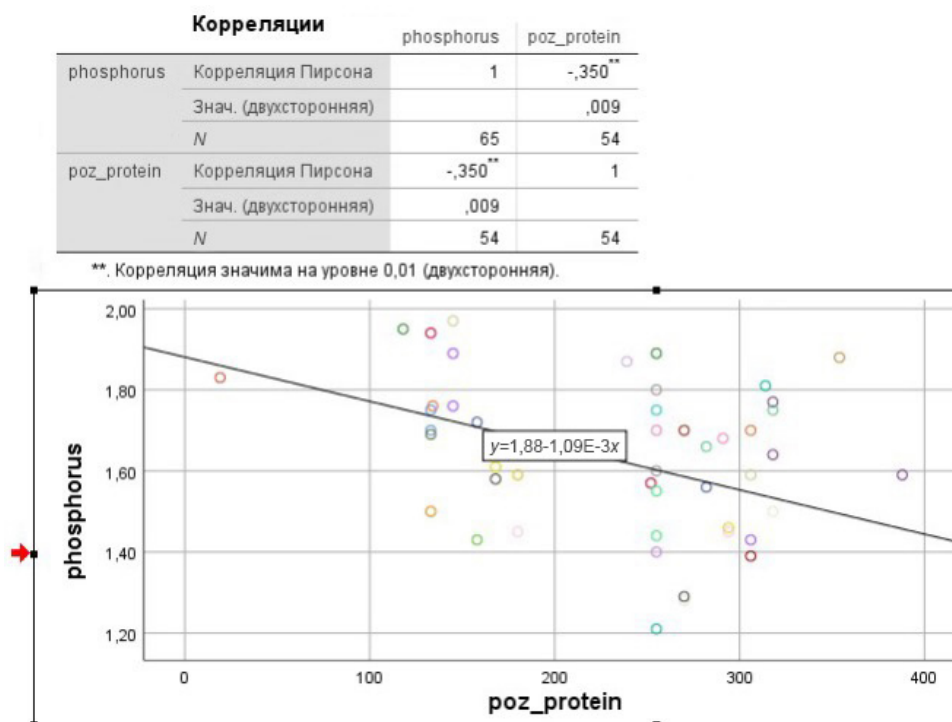


Рис. 5. Корреляция концентрации фосфора в крови и позиции мутации в гене *MECP2*.

Fig. 5. Correlation between the concentration of phosphorus in the blood and the position of the mutation in the *MECP2* gene.

Обсуждение

Разработанная информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» служит средством для создания регистров детей с наследственными заболеваниями с целью анализа генофенотипических взаимосвязей. Показано, что у детей с синдромом Марфана дислокация хрусталика преимущественно имеется при наличии миссенс-мутации. Эту информацию можно использовать в клинической практике для дифференциального диагноза синдрома Марфана с другими наследственными болезнями соединительной ткани. Если перед клиницистом стоит задача установить диагноз пациенту с патологией соединительной ткани и вовлечением сердечно-сосудистой системы, при этом у пациента есть эктопия хрусталика, то можно с большой вероятностью предположить диагноз синдрома Марфана с вероятным миссенс-вариантом в гене *FBNI*. В работе показано также, что у детей с мутациями на С-конце белка *MECP2* уровень фосфатов в крови ниже, чем у больных с мутациями на N-конце белка. Данные об уровне неорганических фосфатов у детей с синдромом Ретта важны для понимания причин остеопороза и переломов костей скелета, наблюдаемых у отдельных больных. При этом отрицательная зависимость концентрации фосфатов от позиции мутации в гене *MECP2* ранее не была описана.

Анализ корреляций клинических и генетических данных пациентов на основе информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип»

позволит разрабатывать модели оценки тяжести и прогнозирования течения заболевания с учетом генотипа больного, а также определять возможные молекулярные мишени для дифференцированной терапии.

Выводы

1. Разработанная информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» является уникальной, поскольку основана на опыте ведущих экспертов в области наследственных заболеваний и информационных технологий в медицине, позволяет формировать наиболее полные в отношении клинико-генетических характеристик регистры ряда редких (орфанных) заболеваний у детей, фиксируя данные осмотров и анализ динамики состояния пациента, в том числе с учетом проводимой терапии.

2. Информационно-аналитическая платформа «Цифровой фенотип» помогает реализовать принцип глубокого фенотипирования в виде формализованного описания нескольких сотен фенотипических признаков пациента, включая оценку степени их выраженности с использованием порядковых и количественных шкал.

3. Первые результаты анализа генофенотипических взаимосвязей с помощью Информационно-аналитической платформы «Цифровой фенотип» показали эффективность применения статистических методов анализа глубокого фенотипирования для анализа генофенотипических корреляций с получением достоверных результатов.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Воинова В.Ю., Школьникова М.А., Найговзина Н.Б. Ресурсы оказания медицинской помощи больным с орфанными заболеваниями в различных странах. Доктор.Ру 2018; 4(148): 6–13. [Voinova V.Yu., Shkol'nikova M.A., Najgovzina N.B. Resources for providing medical care to patients with orphan diseases in various countries. Doktor.Ru 2018; 4(148): 6–13. (in Russ.)]
2. Dingemans A.J.M., Truijten K.M.G., van de Ven S., Bernier R., Bongers E., Bouman A. et al. The phenotypic spectrum and genotype-phenotype correlations in 106 patients with variants in major autism gene *CHD8*. *Transl Psychiatry* 2022; 12: 421. DOI: 10.1038/s41398-022-02189-1
3. Carson L., Merrick D. Genotype-phenotype correlations in alpha-sarcoglycano-pathy: a systematic review. *Irish J Med Sci* 2022; 191(6): 2743–2750. DOI: 10.1007/s11845-021-02855-1
4. Napolitano F., Dell'Aquila M., Terracciano C., Franzese G., Gentile M.T., Piluso G. et al. Genotype-Phenotype Correlations in Neurofibromatosis Type 1: Identification of Novel and Recurrent *NFI* Gene Variants and Correlations with Neurocognitive Phenotype. *Genes* 2022; 13(7): 1130. DOI: org/10.3390/genes13071130
5. Melland H., Bumbak F., Kolesnik-Taylor A., Ng-Cordell E., John A., Constantinou P. et al. Expanding the genotype and phenotype spectrum of SYT1-associated neurodevelopmental disorder. *Genet Med* 2022; 24(4): 880–893. DOI: 10.1016/j.gim.2021.12.002
6. Nisenbaum E., Thielhelm T.P., Nourbakhsh A., Yan D., Blanton S.H., Shu Y. et al. Review of Genotype-Phenotype Correlations in Usher Syndrome. *Ear Hear* 2022; 43(1): 1–8. DOI: 10.1097/AUD.0000000000001066
7. Мустафин Р.Н. Атипичные формы и генофенотипические корреляции нейрофиброматоза 1-го типа. Сибирский онкологический журнал 2022; 21(4): 98–109. [Mustafin R.N. Atypical forms and geno-phenotypic correlations of type 1 neurofibromatosis. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal* 2022; 21(4): 98–109. (in Russ.)]
8. Амелина М.А., Зинченко Р.А., Степанова А.А., Гундорова П., Поляков А.В., Амелина С.С. Изучение взаимосвязи генотипов (РАН) и фенотипов у больных фенилкетонурией Ростовской области. Медицинская генетика 2016; 15(6): 3–10. [Amelina M.A., Zinchenko R.A., Stepanova A.A., Gundorova P., Polyakov A.V., Amelina S.S. Study of the relationship between genotypes (PAH) and phenotypes in patients with phenylketonuria in the Rostov region. *Meditinskaya genetika* 2016; 15(6): 3–10. (in Russ.)]
9. Воинова В.Ю., Ворсанова С.Г., Юров И.Ю., Будилов А.В., Жьунти Л., Демидова И.А. и др. Анализ корреляций генотипа и фенотипа при синдроме Ретта: использование оригинальной клинической шкалы. Медицинская генетика 2009; 8(1): 9–18. [Voinova V.Yu., Vorsanova S.G., Yurov I.Yu., Budilov A.V., Zh'yunti L., Demidova I.A. et al. Analysis of genotype and phenotype correlations in Rett syndrome: using the original clinical scale. *Meditinskaya genetika* 2009; 8(1): 9–18. (in Russ.)]
10. Зольникова И.В., Кадышев В.В., Марахонов А.В., Черняк А.Б., Милаш С.В., Бобровская Ю.А. и др. Клинико-генетические корреляции при наследственных заболеваниях сетчатки с мутациями в гене ABCA4 у пациентов российской популяции. Офтальмология 2021; 18(4): 897–907. [Zol'nikova I.V., Kadyshov V.V., Marakhonov A.V., Chernyak A.B., Milash S.V., Bobrovskaya Yu. A. et al. Clinical and genetic correlations in hereditary retinal diseases with mutations in the ABCA4 gene in Russian patients. *Oftal'mologiya* 2021; 18(4): 897–907. (in Russ.)]
11. Красовский С.А., Кондратьева Е.И., Черняк А.В., Каширская Н.Ю., Адян Т.А., Амелина Е.Л. и др. Генофенотипические взаимосвязи при муковисцидозе на основе данных национального регистра 2017 года. Медицинский вестник Северного Кавказа 2020; 15(2): 153–157. [Krasovskij S.A., Kondrat'eva E.I., SChernyak A.V., Kashirskaya N.Yu., Adyan T.A., Amelina E.L. et al. Geno-phenotypic relationships in cystic fibrosis based on data from the 2017 national registry. *Meditinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2020; 15(2): 153–157. (in Russ.)]
12. Шестопалова Е.А., Аксянова Х.Ф., Алферова И.П., Амелина М.А., Андреева Л.П., Вафина З.И. и др. Регистр больных с фенилкетонурией и другими видами гиперфенилаланиемии в Российской Федерации: 2021 год. Медицинская генетика 2022; 21(3): 3–49. [Shestopalova E.A., Aksyanova Kh.F., Alferova I.P., Amelina M.A., Andreeva L.P., Vafina Z.I. et al. Register of patients with phenylketonuria and other types of hyperphenylalaninemia in the Russian Federation: 2021. *Meditinskaya genetika* 2022; 21(3): 3–49. (in Russ.)]
13. Frullanti E., Papa F.T., Grillo E., Clarke A., Ben-Zeev B., Voinova V. et al. Analysis of the Phenotypes in the Rett Networked Database. *Int J Genomics* 2019; 2019: 6956934. DOI: 10.1155/2019/6956934.
14. Николаева Е.А., Семьякина А.Н., Грицевская Д.Ю., Путинцев А.Н., Никольский Д.А., Куфтина Л.А., Воинова В.Ю. Анализ вариативности клинических проявлений у детей с синдромом Марфана. Росс вестн перинатол и педиатр 2023; 68(3): 27–31 [Nikolaeva E.A., Semyachkina A.N., Gritsevskaya D.Yu., Putintsev A.N., Nikolsky D.A., Kufina L.A., Voinova V.Yu. Analysis of variability of clinical manifestations in children with Marfan syndrome. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics) 2023; 68(3): 27–31]

Поступила: 01.02.23

Received on: 2023.02.01

Благодарности

Авторы благодарят младшего научного сотрудника Лаборатории клинической геномики и биоинформатики Смирнову Анну Викторовну за помощь в интерпретации результатов биоинформатического анализа.

Авторы благодарят доктора биологических наук, члена-корреспондента РАН Егора Борисовича Прохарчука за оказанную в данной работе помощь.

Конфликт интересов:

Авторы подтверждают, что рукопись, направляемая в журнал, не содержит информации, способной привести к конфликту интересов в связи с возможными взаимоотношениями с промышленными и финансовыми организациями.

Conflict of interest:

The authors confirm that the manuscript submitted to the journal does not contain information that could lead to a conflict of interest in connection with possible relationships with industrial and financial organizations.