



# Протяженные перестройки в генах, ответственных за развитие семейного аденоматоза толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированного полипоза и синдрома Пейтца—Егерса у российских пациентов

А.Н. Логинова\*, Ю.А. Шельгин, В.П. Шубин, А.М. Кузьминов, Д.Ю. Пикунов, Т.А. Савельева, А.С. Цуканов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

**Цель исследования:** поиск протяженных перестроек в генах, ответственных за развитие семейного аденоматоза толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированного полипоза и синдрома Пейтца—Егерса.

**Материалы и методы.** Для исследования крупных перестроек использовали метод MLPA. Общее число пациентов составило 135 человек (83 — пациенты с клиническим диагнозом «семейный аденоматоз толстой кишки», 18 — с подозрением на *MUTYH*-ассоциированный полипоз, 34 — с клиническим диагнозом «синдром Пейтца—Егерса»).

**Результаты.** Среди 83 пациентов с диагнозом классической формы семейного аденоматоза толстой кишки в гене *APC* обнаружено 7 крупных делеций и 1 крупная дупликация, что составило 9,6 % (8/83). У 18 пациентов с подозрением на наличие *MUTYH*-ассоциированного полипоза крупных перестроек в гене *MUTYH* не обнаружено. Среди 34 пациентов, страдающих синдромом Пейтца—Егерса, выявлены 4 крупные делеции, что составило 12 % (4/34).

**Выводы.** Впервые показана целесообразность включения в рутинную ДНК-диагностику российских пациентов с различными наследственными полипозными синдромами метода детекции крупных перестроек, что позволит поднять суммарную частоту обнаруженных патогенных вариантов в генах *APC* и *STK11* выше 90 %. При этом необходимость поиска протяженных делеций/дупликаций в гене *MUTYH* неоправдана.

**Ключевые слова:** семейный аденоматоз толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированный полипоз, синдром Пейтца—Егерса, крупные генные перестройки, метод MLPA

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Логинова А.Н., Шельгин Ю.А., Шубин В.П., Кузьминов А.М., Пикунов Д.Ю., Савельева Т.А., Цуканов А.С. Протяженные перестройки в генах, ответственных за развитие семейного аденоматоза толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированного полипоза и синдрома Пейтца—Егерса у российских пациентов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(1):59–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-59-67>

## Large Rearrangements in Genes Responsible for Familial Adenomatous Polyposis, *MUTYH*-Associated Polyposis and Peutz–Jeghers Syndrome in Russian Patients

Anna N. Loginova\*, Yuriy A. Shelygin, Vitaly P. Shubin, Alexandr M. Kuzminov, Dmitry Yu. Pikunov, Tatijana A. Saveleva, Alexey S. Tsukanov

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology

**Aim:** to reveal the rate of large rearrangements in the genes responsible for familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis and Peutz–Jeghers syndrome.

**Materials and methods.** The MLPA method was used for identification of large rearrangements. A total number of 135 patients was included in the study: 83 patients with a clinical diagnosis of “familial adenomatous polyposis”, 18 — with suspected *MUTYH*-associated polyposis, and 34 — with a clinical diagnosis of “Peutz–Jeghers syndrome”.

**Results.** Seven large deletions and one large duplication in the *APC* gene were identified in 83 patients with classic familial adenomatous polyposis, with rate of large rearrangements 9.6 % (8/83). In 18 patients with suspected *MUTYH*-associated polyposis, no large rearrangements were found in the *MUTYH* gene. Four large deletions in the *STK11* gene (12 %, 4/34) were detected in 34 patients with Peutz–Jeghers syndrome.

**Conclusion.** For the first time, the expediency of including the method of detecting large rearrangements in routine DNA test list for Russian patients with various hereditary polyposis syndromes is demonstrated. Routine use of MLPA method makes it possible to increase the total frequency of detection of pathogenic variants in the *APC* and *STK11* genes above 90 %. At the same time, the need for searching of large rearrangements in the *MUTYH* gene were not justified.

**Keywords:** familial adenomatous polyposis, *MUTYH*-associated polyposis, Peutz–Jeghers syndrome, large gene rearrangements, MLPA method

**Conflict of interests:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Loginova A.N., Shelygin Yu.A., Shubin V.P., Kuzminov A.M., Pikunov D.Yu., Saveleva T.A., Tsukanov A.S. Large Rearrangements in Genes Responsible for Familial Adenomatous Polyposis, *MUTYH*-Associated Polyposis and Peutz–Jeghers Syndrome in Russian Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(1):59–67. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-1-59-67>

## Введение

Колоректальный рак (КРР) в настоящее время в мире занимает третье место по распространенности (у мужчин – второе) и второе место по смертности [1, 2]. В последние годы наблюдается значительное «омоложение» КРР, что вызывает обоснованное опасение ученых [3]. Примерно 90 % случаев КРР развивается спорадически, и только небольшая часть (<10 %) генетически обусловлена [4]. К наиболее распространенным наследственным полипозным синдромам относятся семейный аденоматоз толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированный полипоз и синдром Пейтца – Егерса.

**Семейный аденоматоз толстой кишки** – синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующийся развитием большого количества колоректальных полипов (от 100 до нескольких тысяч). Первые признаки заболевания проявляются в возрасте до 20 лет [5]. Распространенность семейного аденоматоза толстой кишки составляет менее 1 % от всех случаев колоректального рака [4]. Полипы возникают по всей толстой кишке, что неизбежно приводит к развитию рака при отсутствии своевременно хирургического лечения. Различают классическую и ослабленную форму семейного аденоматоза толстой кишки. Ослабленная форма заболевания отличается более мягким течением и меньшим количеством полипов (менее 100) [4]. Причиной семейного аденоматоза толстой кишки в большинстве случаев становится наличие герминального патогенного варианта в гене *APC*, который является геном-супрессором опухоли и участвует в регуляции Wnt-пути [6, 7]. К настоящему моменту в базе данных HGMD [8] в гене *APC* описано 2099 различных наследственных вариантов, из которых основную долю составляют небольшие делеции – 799 (38 %), миссенс/нонсенс – 587 (28 %), небольшие вставки/дубликации – 343 (16 %), протяженные делеции – 146 (7 %), варианты сайта сплайсинга – 125 (6 %), протяженные дубликации – 20 (1 %) и др.

***MUTYH*-ассоциированный полипоз** – синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, характеризующийся образованием существенного

количества (от 20 до нескольких сотен) аденоматозных полипов в толстой кишке [9]. Кроме аденоматозных полипов при *MUTYH*-ассоциированном полипозе могут встречаться зубчатые, гиперпластические и смешанные полипы [10]. Также описаны случаи с большим количеством полипов либо их полным отсутствием. Средний возраст диагностирования колоректального рака у пациентов составляет 48 лет, также возможны случаи развития рака двенадцатиперстной кишки, яичников, мочевого пузыря, молочных желез и эндометрия [10–12]. Причиной *MUTYH*-ассоциированного полипоза являются биаллельные патогенные варианты в гене *MUTYH*. Этот ген кодирует ДНК-гликозилазу, участвующую в репарации окислительных повреждений ДНК [13]. В настоящее время описано 220 патогенных вариантов. Из них 145 (66 %) составляют миссенс/нонсенс варианты, 32 (15 %) – мутации сайта сплайсинга, 18 (8 %) – небольшие делеции, 8 (4 %) – протяженные делеции, 5 (2 %) – замены, вызывающие регуляторные нарушения, 5 (2 %) – небольшие вставки/дубликации, 1 (0,5 %) – протяженная вставка/дубликация и др. [8].

**Синдром Пейтца–Егерса** – синдром с аутосомно-доминантным типом наследования, для которого характерно сочетание полипоза желудочно-кишечного тракта с пигментацией кожи и слизистых оболочек, а также предрасположенность к развитию рака [14, 15]. Гамартомные полипы, которые развиваются при синдроме Пейтца–Егерса, чаще всего встречаются в тонкой кишке, но также могут возникать в желудке, толстой кишке и в других полых органах [14]. Полипы могут вызывать серьезные осложнения, включая инвагинацию, кишечную непроходимость, выпадение прямой кишки, а также тяжелое желудочно-кишечное кровотечение с вторичной анемией. Возраст появления симптомов варьируется, у некоторых детей жалобы появляются уже в течение первых нескольких лет жизни [14, 15]. Диагноз «синдром Пейтца–Егерса» основывается на клинических данных, а выявление гетерозиготного патогенного варианта в гене *STK11* с помощью молекулярно-генетического тестирования подтверждает данный диагноз. Ген *STK11* является геном-супрессором опухоли и кодирует белок серин-треонин киназу 11, который принимает

участие в регуляции клеточной полярности, апоптозе и ангиогенезе [14, 16]. К настоящему моменту в гене *STK11* известно 577 патогенных вариантов. Основную долю составляют миссенс/нонсенс варианты — 245 (42 %), также небольшие делеции — 103 (18 %), протяженные делеции — 98 (17 %), небольшие вставки/дубликации — 60 (10 %), варианты сайта сплайсинга — 45 (8 %), протяженные дубликации — 4 (0,7 %) и др. [8].

На данный момент в России практически отсутствуют научные работы, посвященные поиску протяженных делеций/дубликаций у пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки, *MUTYH*-ассоциированным полипозом, а также синдромом Пейтца—Егерса. В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка необходимости включения в протокол ДНК-диагностики пациентов с разными полипозными синдромами дополнительного изучения крупных перестроек генов *APC*, *MUTYH* и *STK11*.

## Материалы и методы

### Пациенты

Общее количество пациентов, вошедших в данное исследование, составило 135 человек (83 — пациенты с клиническим диагнозом «семейный аденоматоз толстой кишки», 18 — с подозрением на *MUTYH*-ассоциированный полипоз, 34 — с клиническим диагнозом «синдром Пейтца—Егерса»).

Пациенты с направительным диагнозом «семейный аденоматоз толстой кишки» проходили лечение с января 2020 по апрель 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России. Критерии отбора для данных пациентов составили: молодой возраст (до 45 лет) и наличие более 100 полипов в толстой кишке [17].

Пациенты с подозрением на *MUTYH*-ассоциированный полипоз и синдром Пейтца—Егерса проходили лечение с января 2013 по апрель 2022 г. в этом же учреждении. Критерии отбора для пациентов с подозрением на *MUTYH*-ассоциированный полипоз составили: количество колоректальных полипов 20 и более [17], а также отсутствие патогенных вариантов в гене *APC*. При этом у 4 пациентов имелась ранее выявленная моноаллельная мутация в гене *MUTYH*.

Критерии отбора для пациентов с синдромом Пейтца—Егерса: наличие гамартонных полипов в ЖКТ в количестве 2 штук и более, наличие семейной истории и/или наличие характерной пигментации [15].

Всем пациентам проведено полное клиническое обследование, которое включало изучение семейного анамнеза и истории заболевания, эзофагогастродуоденоскопию, эндоскопическое обследование толстой кишки, УЗИ и компьютерную томографию грудной клетки и брюшной полости, а также

капсульную эндоскопию тонкой кишки для пациентов с синдромом Пейтца—Егерса. От всех пациентов, включенных в исследование, получено информированное согласие (выписка из протокола заседания локального независимого этического комитета при ФГБУ «ГНЦК» Минздрава России № 4а/14 от 04.04.2014 года).

### Выделение ДНК

ДНК была получена из периферической крови пациентов с помощью набора для выделения Promega (Wizard(R) Genomic DNA Purification Kit 500 Isolations), процедура выполнена согласно протоколу производителя. Концентрацию ДНК измеряли с помощью прибора DeNovix QFX (Denovix, США), используя набор для определения концентрации ДНК Qubit dsDNA HS assay Kit (ThermoFisher Scientific, США). Для работы использовали концентрацию ДНК не менее 10 нг/мкл.

### Метод MLPA

Крупные делеции/дубликации ДНК не выявляются традиционным методом секвенирования по Сэнгеру. В данной работе мы использовали наиболее распространенный метод для выявления крупных перестроек — MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

Поиск протяженных делеций/дубликаций генов *APC*, *MUTYH*, *STK11* выполняли с использованием смеси зондов MRC-Holland (Netherlands) SALSA MLPA Probemix P043 — *APC*, P378 — *MUTYH* и P101 — *STK11*, соответственно, согласно рекомендациям производителя [18].

Продукты амплификации разделяли с помощью фрагментного анализа на секвенаторе ABI PRISM 3500 (ThermoFisher Scientific, США), используя размерный стандарт GeneScan™ 600 LIZ™ dye Size Standard v2.0 (ThermoFisher Scientific, США). Полученные результаты анализировали с помощью программного обеспечения Coffalyser.Net v.140721.1958 (MRC-Holland, Netherlands).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0.

## Результаты и обсуждение

### Семейный аденоматоз толстой кишки

Первоначально у всех 83 пациентов были исследованы точковые патогенные варианты в гене *APC* методом секвенирования по Сэнгеру. Они были выявлены у 68 (82 %) больных. Далее у оставшихся 15 пациентов методом MLPA осуществлялся поиск крупных перестроек, которые были обнаружены у 8 человек. Таким образом, частота выявления протяженных делеций/дубликаций у российских пациентов, страдающих семейным аденоматозом толстой кишки, составила 9,6 % (8/83). При этом общая частота всех патогенных вариантов в гене *APC* достигла 91,5 % (76/83).

Необходимо отметить, что в сравнении с показателями частоты встречаемости крупных перестроек у пациентов из других стран наши результаты наиболее схожи с данными больных с семейным аденоматозом толстой кишки из Венгрии (10 %) [19], Бразилии (8,7 %) [20], Испании (7,3 %) [21] и Швеции (8,3 %) [22] (табл. 1). Максимальная частота встречаемости крупных перестроек зафиксирована в Китае (14 %) [23], а наиболее низкая описана в Бельгии (4,7 %) [24] и США (2 %) [25]. Более того, в Греции [26] не обнаружено ни одной протяженной делеции/дупликации (табл. 1). При этом важно отметить, что статистически значимая разница наших результатов имела лишь в сравнении с данными, полученными по больным с семейным аденоматозом толстой кишки из США ( $p < 0,05$ ), что обусловлено очень большой выборкой обследованных у них пациентов (1421) [25].

Интересно, что по сравнению с нашей более ранней работой [27] процент выявления крупных перестроек стал выше (9,6 и 4,8 %), что может быть обусловлено как увеличением выборки обследованных пациентов, так и их клинико-генетическими особенностями, однако данные результаты статистически не различались ( $p > 0,05$ ).

Основные характеристики пациентов, у которых обнаружены крупные перестройки, перечислены в таблице 2. Количество полипов у всех пациентов было более 100, а средний возраст возникновения заболевания составил 32 года,

что не отличалось от показателей пациентов с наличием точковых мутаций в гене *APC*. При этом размер протяженной делеции/дупликации также не влиял на тяжесть заболевания. Так, у пациента А855 с делецией только одного экзона возраст диагноза составил 24 года, а у больного А846 с делецией сразу трех экзонов — 36 лет. Таким образом, по клиническим характеристикам у всех пациентов с крупными перестройками картина заболевания соответствует классической форме семейного аденоматоза толстой кишки и не отличается от пациентов, у которых обнаружены точковые мутации.

На рисунке 1 схематически представлены все обнаруженные протяженные перестройки в гене *APC*. Всего было найдено 7 крупных делеций и 1 крупная дупликация. Среди обнаруженных вариантов самым частым оказалась делеция промотора В (del pгВ), которая выявлена у трех пациентов.

### **MUTYH-ассоциированный полипоз**

Среди обследованной нами выборки пациентов (18 человек) с подозрением на *MUTYH*-ассоциированный полипоз не обнаружено ни одной протяженной делеции/дупликации. В большинстве тех стран, чьи данные мы проанализировали, у пациентов получены аналогичные результаты; при этом только в Бразилии [20] выявлена единственная крупная перестройка (табл. 1).

К настоящему моменту в мире описано всего 9 протяженных делеций/дупликаций, что составляет

*Таблица 1.* Частота выявления протяженных генных перестроек в различных странах у больных с семейным аденоматозом толстой кишки и *MUTYH*-ассоциированным полипозом

*Table 1.* Rate of large gene rearrangements detection in different countries in patients with familial adenomatous polyposis and *MUTYH*-associated polyposis

Ссылка Rreference	Страна Country	Протяженные перестройки Large del/dup <i>APC</i>	Протяженные перестройки Large del/dup <i>MUTYH</i>
[19]	Венгрия Hungary	10 % (9/87)	0 %
[20]	Бразилия Brazil	8,7 % (2/23)	4,3 % (1/23)
[21]	Испания Spain	7,3 % (6/82)	0 %
[22]	Швеция Sweden	8,3 % (2/24)	н/д n/d
[24]	Бельгия Belgium	4,7 % (4/85)	н/д n/d
[23]	Китай China	14 % (2/14)	н/д n/d
[28]	Иран Iran	5,8 % (2/34)	н/д n/d
[25]	США USA	2 % (28/1421)	0 %
[26]	Греция Greece	0 % (0/25)	0 % (0/25)

Примечание. н/д — нет данных.

Note. n/d — no data.

**Таблица 2.** Клинические характеристики пациентов с семейным аденоматозом толстой кишки и крупными перестройками в гене *APC*

**Table 2.** Clinical characteristics of patients with familial adenomatous polyposis and large alterations in the *APC* gene

№ пациента Patient number	Возраст диагноза Age of diagnosis	Протяженные перестройки Large del/dup
A747	33	del 4, 8–15
A834	41	dup 1–10
A836	36	del prB
A846	36	del 8–10
A853	29	del prB
A855	24	del 14
A875	33	del prB
A903	24	del <i>APC</i>

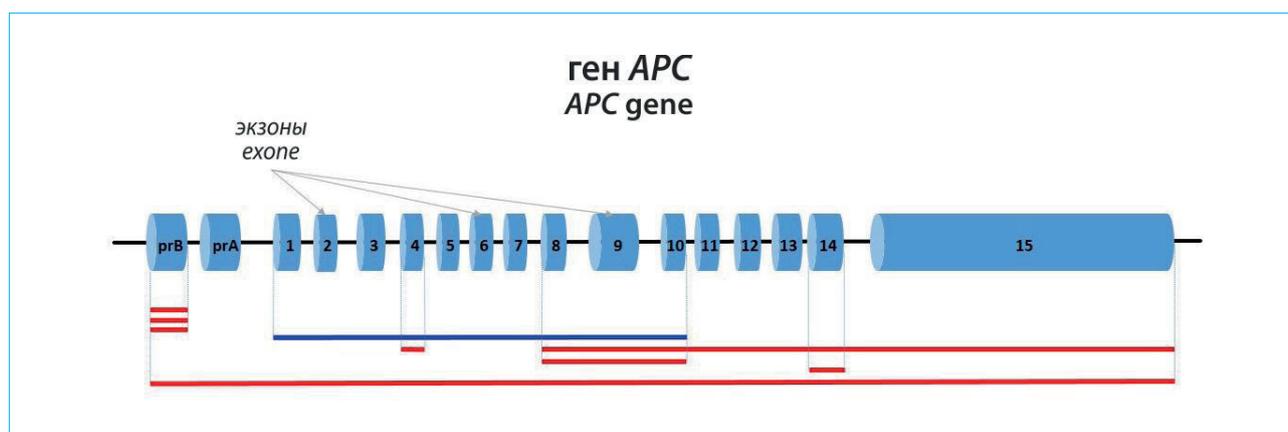


Рис. 1. Схема расположения протяженных делеций/дупликаций в гене *APC*, обнаруженных в исследуемой выборке. Делеции представлены красным цветом, дупликация — синим

Fig. 1. The layout of large deletions/duplications in the *APC* gene found in the study sample. Deletions represented in red, duplication — in blue

**Таблица 3.** Частота выявления протяженных делеций/дупликаций у пациентов с синдромом Пейтца–Егерса в различных странах

**Table 3.** Rate of detection of large deletions/duplications in patients with Peutz–Jeghers syndrome in various countries

Ссылка Reference	Страна Country	Протяженные перестройки Large del/dup <i>STK11</i>
[32]	Германия Germany	24 % (17/71)
[33]	Австралия Australia	30 % (10/33)
[29]	Англия England	14 % (11/76)
[31]	Китай China	45 % (5/11)
[34]	Венгрия Hungary	38 % (5/13)
[35]	Чили Chile	31 % (4/13)
[30]	Нидерланды Netherlands	13 % (3/23)

лишь 4 % от полного спектра обнаруженных патогенных вариантов в гене *MUTYH* [8].

### Синдром Пейтца–Егерса

Из 34 обследованных нами пациентов у 27 (79 %) были выявлены точечные мутации в гене *STK11*. Среди оставшихся 7 пациентов у 4 обнаружены протяженные делеции данного гена. Таким образом, частота протяженных перестроек у российских пациентов с синдромом Пейтца–Егерса составила 12 % (4/34), а суммарная частота всех патогенных вариантов в гене *STK11* – 91 %.

При анализе данных из других стран видно, что результаты, наиболее близкие к нашим,

получены в Англии (14 %) [29] и Нидерландах (13 %) [30]. Самая высокая частота выявления крупных перестроек, которая статистически значимо отличалась от нашей ( $p < 0,05$ ), описана в Китае (45 %) [31] (табл. 3).

По клинической картине пациенты с синдромом Пейтца–Егерса, у которых обнаружены протяженные делеции/дупликации, не отличались от больных с точечными мутациями. При этом сам размер делеции также не влиял на тяжесть течения заболевания (табл. 4).

На рисунке 2 представлена схема расположения протяженных делеций/дупликаций, обнаруженных в исследуемой выборке пациентов в гене

Таблица 4. Клинические характеристики пациентов с протяженными делециями/дупликациями в гене *STK11*

Table 4. Clinical characteristics of patients with large deletions/duplications in the *STK11* gene

№ пациента Patient number	Возраст диагноза Age of diagnosis	Клинические особенности Clinical features	Протяженные перестройки Large del/dup
Stk11	6	Тотальный полипоз желудочно-кишечного тракта. Кожа губ пигментирована Total polyposis of the gastrointestinal tract. The skin of the lips is pigmented	del 2–10
Stk16	16	Множественные полипы тощей и толстой кишки. Пигментация до 40 лет Multiple polyps of the jejunum and colon. Pigmentation at the age younger than 40 years	del 2–8
Stk26	5	Тотальный полипоз желудочно-кишечного тракта. Кожа губ пигментирована Total polyposis of the gastrointestinal tract. The skin of the lips is pigmented	del 1
Stk40	28	Тотальный полипоз желудочно-кишечного тракта. Характерная пигментация слизистой оболочки губ, щеки и др. Total polyposis of the gastrointestinal tract. Characteristic pigmentation of the mucous membrane of the lips, cheeks, etc.	del 1

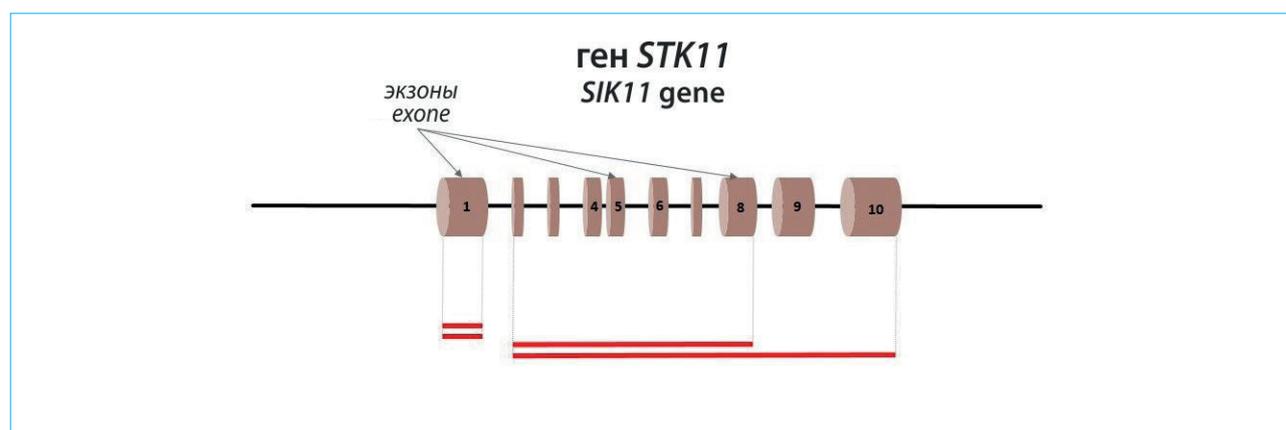


Рис. 2. Схема расположения протяженных делеций/дупликаций в гене *STK11*, обнаруженных в исследуемой выборке

Fig. 2. Layout of large deletions/duplications in the *STK11* gene

*STK11*. Всего обнаружено 4 протяженные делеции. Из них делеция первого экзона встретилась в нашей выборке у 2 пациентов.

## Выводы

Проведенное нами исследование продемонстрировало целесообразность включения в рутинную

ДНК-диагностику российских пациентов, страдающих семейным аденоматозом толстой кишки и синдромом Пейтца—Егерса, метода детекции крупных перестроек. Это позволит поднять суммарную частоту обнаруженных патогенных вариантов в генах *APC* и *STK11* выше 90 %. При этом необходимость поиска протяженных делеций/дупликаций в гене *MUTYH* не оправдана.

## Литература / References

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fedewa S.A., Ahnen D.J., Meester R.G.S., Barzi A., et al. Colorectal cancer statistics, 2017. CA: a Cancer Journal for Clinicians. 2017;67(3):177–93. DOI: 10.3322/caac.21387
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
3. Stoffel E.M., Murphy C.C. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology*. 2020;158(2):341–53. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.07.055
4. Ma H., Brosens L.A.A., Offerhaus G.J.A., Giardiello F.M., de Leng W.W.J., Montgomery E.A. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. Review. *Pathology*. 2018;50(1):49–59. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.09.004
5. Ghadamyari F., Heidari M.M., Zeinali S., Khatami M., Merat S., Bagherian H., et al. Mutational screening through comprehensive bioinformatics analysis to detect novel germline mutations in the *APC* gene in patients with familial adenomatous polyposis (FAP). *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021;35(5):e23768. DOI: 10.1002/jcla.23768
6. GeneCards. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=APC>
7. OMIM. <https://omim.org/entry/175100>
8. HGMD Professional 2022.2. <https://digitalinsights.qiagen.com/products-overview/clinical-insights-portfolio/human-gene-mutation-database/>
9. Цуканов А.С., Шубин В.П., Кузьминов А.М., Тобоева М.Х., Савельева Т.А., Кашиников В.Н. и др. Дифференциальный диагноз *MUTYH*-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):51–57. [Tsukanov A.S., Shubin V.P., Kuzminov A.M., Tobeova M.Kh., Savelyeva T.A., Kashnikov V.N., et al. Differential diagnosis of *MUTYH*-associated polyposis from sporadic colon polyps. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2018;28(6):51–57 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57
10. Тобоева М.Х., Шелыгин Ю.А., Фролов С.А., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. *MUTYH*-ассоциированный полипоз толстой кишки. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):97–100. [Тобоева М.Х., Шелыгин Ю.А., Frolov S.A., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. *MUTYH*-associated polyposis. *Therapeutic archive*. 2019;91(2):97–100 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000124
11. OMIM. <https://omim.org/entry/608456>
12. GeneReviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK107219/>
13. GeneCards. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=MUTYH>
14. GeneReviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1266/>
15. Савельева Т.А., Пикун Д.Ю., Кузьминов А.М., Цуканов А.С. Синдром Пейтца—Егерса: что стало известно за 125 лет изучения? (обзор литературы). *Колопроктология*. 2021;20(2):85–96. [Savelyeva T.A., Pkunov D.Yu., Kuzminov A.M., Tsukanov A.S. Peutz—Jeghers syndrome: what has been known for 125 years of research? (review). *Coloproctology*. 2021;20(2):85–96 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-85-96
16. GeneCards. <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=STK11>
17. Цуканов А.С. Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.: ФГБУ «МГНЦ», 2017. 48 с. [Tsukanov A.S. Strategy for a comprehensive molecular genetic study of hereditary forms of colorectal cancer in Russian patients: abstract of the thesis. dis. doc. honey sciences. Moscow: FGBU “MGNTS”, 2017. 48 p. (In Russ.)].
18. MRC Holland. <https://www.mrcholland.com/>
19. Papp J., Kovacs ME., Matrai Z., Orosz E., Kásler M., Borresen-Dale A.-L., et al. Contribution of *APC* and *MUTYH* mutations to familial adenomatous polyposis susceptibility in Hungary. *Fam Cancer*. 2016;15(1):85–97. DOI: 10.1007/s10689-015-9845-5
20. Torrezan G.T., da Silva F.C.C., Santos É.M.M., Krepischi A.C.V., Achatz M.I.W., Junior S.A., et al. Mutational spectrum of the *APC* and *MUTYH* genes and genotype–phenotype correlations in Brazilian FAP, AFAP, and MAP patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:54. DOI: 10.1186/1750-1172-8-54
21. Gómez-Fernández N., Castellvi-Bel S., Fernández-Rozadilla C., Balaguer F., Muñoz J., Madrigal I., et al. Molecular analysis of the *APC* and *MUTYH* genes in Galician and Catalanian FAP families: a different spectrum of mutations? *BMC Med Genet*. 2009;10:57. DOI: 10.1186/1471-2350-10-57
22. Mueller J., Kanter-Smoler G., Nygren A.O.H., Errami A., Grönberg H., Holmberg E., et al. Identification of genomic deletions of the *APC* gene in familial adenomatous polyposis by two independent quantitative techniques. *Genet Test*. 2004;8(3):248–256. DOI: 10.1089/gte.2004.8.248
23. Sheng J.Q., Cui W.J., Fu L., Jin P., Han Y., Li S.-J., et al. *APC* gene mutations in Chinese familial adenomatous polyposis patients. *World J Gastroenterol*. 2010;16(12):1522–1526. DOI: 10.3748/wjg.v16.i12.1522
24. Michils G., Tejpar S., Thoelen R., van Cutsem E., Vermeesch J.R., Fryns J.-P., et al. Large deletions of the *APC* gene in 15 % of mutation-negative patients with classical polyposis (FAP): A Belgian study. *Hum Mutat*. 2005;25(2):125–134. DOI: 10.1002/humu.20122
25. Kerr S.E., Thomas C.B., Thibodeau S.N., Ferber M.J., Halling K.C. *APC* germline mutations in individuals being evaluated for familial adenomatous polyposis: a review of the Mayo Clinic experience with 1591 consecutive tests. *J Mol Diagn*. 2013;15(1):31–43. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2012.07.005
26. Fostira F., Thodi G., Sandaltzopoulos R., Fountzilas G., Yannoukakos D. Mutational spectrum of *APC* and genotype-phenotype correlations in Greek FAP patients. *BMC Cancer*. 2010;10:389.
27. Tsukanov A.S., Zabnenkova V.V., Shubin V.P., Pkunov D.Y., Savelyeva T.A., Kuzminov A.M., et al. Identification of large deletions in the *APC* gene in Russian patients with familial adenomatous polyposis

- sis. *Neoplasma*. 2020;67(6):1343–1348. DOI: 10.4149/neo\_2020\_191230N1351
28. Farahani R.K., Haghighi M.M., Aghdai H.A., Kes-havarzi F., Taleghani M.Y., Goodarzi F., et al. Adenomatous polyposis coli gene large deletions in Iranian patients with familial adenomatous polyposis. *Indian J Cancer*. 2014;51(3):352–7. DOI: 10.4103/0019-509X.146758
  29. Volikos E., Robinson J., Aittomäki K., Mecklin J.-P., Järvinen H., Westerman A.M., et al. LKB1 exonic and whole gene deletions are a common cause of Peutz – Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 2006;43(5):e18. DOI: 10.1136/jmg.2005.039875
  30. De Leng W.W.J., Jansen M., Carvalho R., Polak M., Musler A.R., Milne A.N.A., et al. Genetic defects underlying Peutz-Jeghers syndrome (PJS) and exclusion of the polarity-associated MARK/Par1 gene family as potential PJS candidates. *Clin Genet*. 2007;72(6):568–73. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00907.x
  31. Zheng B., Wang C., Jia Z., Liu Z., Li M., Jin Y., et al. A Clinical and Molecular Genetic Study in 11 Chinese Children With Peutz – Jeghers Syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(4):559–64. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001316
  32. Aretz S., Stienen D., Uhlhaas S., Loff S., Back W., Pagenstecher C., et al. High proportion of large genomic *STK11* deletions in Peutz – Jeghers syndrome. *Hum Mutat*. 2005;26(6):513–9. DOI: 10.1002/humu.20253
  33. Chow E., Meldrum C.J., Crooks R., Macrae F., Spigelman A.D., Scott R.J. An updated mutation spectrum in an Australian series of PJS patients provides further evidence for only one gene locus. *Clin Genet*. 2006;70(5):409–14. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2006.00704.x
  34. Papp J., Kovacs M.E., Solyom S., Kasler M., Borresen-Dale A.-L., Olah E. High prevalence of germline *STK11* mutations in Hungarian Peutz – Jeghers Syndrome patients. *BMC Med Genet*. 2010;11:169. DOI: 10.1186/1471-2350-11-169
  35. Orellana P., López-Köstner F., Heine C., Suazo C., Pinto E., Church J., et al. Large deletions and splicing-site mutations in the *STK11* gene in Peutz – Jeghers Chilean families. *Clin Genet*. 2013;83(4):365–9. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2012.01928.x

### Сведения об авторах

**Логина Анна Николаевна\*** — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: loginova\_an@gnck.ru;  
123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7248-111X>

**Шельгин Юрий Анатольевич** — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, научный руководитель ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: info@gnck.ru;  
123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

**Шубин Виталий Павлович** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: shwit@mail.ru;  
123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3820-7651>

**Кузьминов Александр Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 9249591@mail.ru;  
123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

**Пикун Дмитрий Юрьевич** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pikunov.gnck@mail.ru;  
123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7040-6979>

### Information about the authors

**Anna N. Loginova\*** — Cand. Sci. (Med.), researcher in the department of laboratory genetics of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: loginova\_an@gnck.ru;  
123423, Moscow, Saliyam Adil str., 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7248-111X>

**Yuriy A. Shelygin** — Dr. Sci. (Med.), academician of the RAS, professor, scientific director of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: info@gnck.ru;  
123423, Moscow, Saliyam Adil str., 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

**Vitaliy P. Shubin** — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher in the department of laboratory genetics of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: shwit@mail.ru;  
123423, Moscow, Saliyam Adil str., 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3820-7651>

**Alexandr M. Kuzminov** — Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of general coloproctology of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: 9249591@mail.ru;  
123423, Moscow, Saliyam Adil str., 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

**Dmitry Yu. Pikunov** — Cand. Sci. (Med.), senior researcher in the department of coloproctology of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: pikunov.gnck@mail.ru;  
123423, Moscow, Saliyam Adil str., 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7040-6979>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Савельева Татьяна Александровна** — врач-колопроктолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: saveleva\_tatijana@mail.ru;

123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9934-3596>

**Цуканов Алексей Сергеевич** — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tsukanov81@rambler.ru;

123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>

**Tatijana A. Savelieva** — coloproctologist of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: saveleva\_tatijana@mail.ru;

123423, Moscow, Saliama Adil str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9934-3596>

**Alexey S. Tsukanov** — Dr. Sci. (Med.), chief researcher of department of laboratory genetics of the Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: tsukanov81@rambler.ru;

123423, Moscow, Saliama Adil str., 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8571-7462>

Поступила: 03.10.2022 Принята: 15.12.2022 Опубликована: 27.02.2023

Submitted: 03.10.2022 Accepted: 15.12.2022 Published: 27.02.2023