

4. Arash N, Marc AA, Baptiste B, Alexandre D, Adrian K, Khaled M, Charles R, Frédéric D, Thierry M, Lambros T. The pearl approach for ct-guided lung biopsy: assessment of complication rate. *Radiology*. 2022; 302:473–480. DOI: 10.1148/radiol.2021210360

5. Borelli C, Vergar D, Simeone A, Pazienza L, Castorani G, Graziano P, Di Micco C, Quarato C.M.I, Sperandeo M. CT-Guided Transthoracic Biopsy of Pulmonary Lesions: Diagnostic versus Nondiagnostic Results. *Diagnostics*. 2022; 12:1–13. DOI:10.3390/diagnostics12020359

6. Elshafee AS, Karch A, Ringe KI, Shin HO, Raatschen HJ, Soliman NY. Complications of CT-guided lung biopsy with a non-coaxial semi-automated 18 gauge biopsy system: frequency, severity and risk factors. *PLOS ONE*. 2019; 14:121–134. DOI:10.1007/s11604-019-00880-w

7. Hanran Wu, Chang-qing Liu, Mei-qing Xu, Guang-Wen Xu, R. Xiong, Caiwei Li, M. Xie. Systematic mediastinal lymph node dissection outcomes and conversion rates of uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy for lung cancer. *ANZ J Surg*. 2019;89(9):1056–60.

8. Heerink WJ, Bock GH, Jonge GJ, Groen H J, Vliegthart R, Oudkerk M. Complication rates of CT-guided transthoracic lung biopsy: meta-analysis. *European Radiology*. 2017;27:138–148. DOI: 10.1007/s00330-016-4357-8

9. Kim DY, Sung SJ, Young KE, Park Kyung JS. Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous lung biopsy with a coaxial cutting needle for the diagnosis of lung cancer in patients with UIP pattern. *Scientific Reports*. 2022;12:1–10. DOI:10.1038/s41598-022-20030-z

10. Lee DS, Bak SH, Jeon YH, Kwon SO, Kim WJ. Perilesional emphysema as a predictor of risk of complications from computed tomography-guided transthoracic lung biopsy. *Japanese Journal of Radiology*. 2019;37:808–816. DOI:10.1007/s11604-019-00880-w

11. Portela OE, Souza CA, Inacio JR, Abdelzarak M, Dennie C, Gupta A. Imaging-guided percutaneous biopsy of nodules ≤ 1 cm: study of diagnostic performance and risk factors associated with biopsy failure. *Journal of Thoracic Imaging*. 2020; 35:123–128. DOI:10.1097/RTI.0000000000000427

12. Tipaldi, MA, Ronconi E, Krokidis ME, Zolovkins A, Orgera G, Laurino F, Daffina J, Caruso D, Laghi A, Rossi M. Diagnostic yield of CT-guided lung biopsies: How can we limit negative sampling?. *The British Journal of Radiology*. 2022;95: 1130. DOI: 10.1259/bjr.20210434

13. Xiaohong X, Liqiang W, Na L, Xinqing L, Yinyin Q, Ming L, Ming O, Qian H, Qun L, Shiyue L, Chunyan L, Xiaoqian W, Shuangyong Y, Wei H, Mei L, Ping W, Chengzhi Z. Management and Prognosis of Interstitial Lung Disease With Lung Cancer (ILD-LC): A Real-World Cohort From Three Medical Centers in China. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2021;31(8): 1–10. DOI:10.3389/fmolb.2021.660800

14. Zhang L, Shi L, Xiao Z, Qiu H, Peng P, Zhang M. Coaxial technique promoted diagnostic accuracy of CT-guided percutaneous cutting needle biopsy for small and deep lung lesions. *PLOS ONE* 2018; 13:1–19. DOI: 10.1371/journal.pone.0192920

DOI 10.25789/YMJ.2023.82.12

УДК 616–006.66

В.П. Шубин, Д.Ю. Пикунов, А.Н. Логинова, А.А. Баринов,
Ю.А. Шелыгин, А.С. Цуканов

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО ПОЛИПОЗНОГО СИНДРОМА

С целью определения молекулярно-генетической причины заболевания у пациента с олигополипозом толстой кишки проведено полноэкзомное секвенирование. В гене *BMPR1A* выявлен вариант с.333+5G/C. Проведено выяснение функционального значения найденного варианта, продемонстрировавшее на уровне мРНК удлинение экзона. Это позволило подтвердить диагноз ювенильного полипоза у пациента.

Ключевые слова: олигополипоз, NGS, ген *BMPR1A*, мРНК, кДНК, обратная транскрипция.

To determine the molecular genetic cause of the disease in a patient with colon oligopolyposis, whole exome sequencing was performed. The c.333+5G/C variant was detected in the *BMPR1A* gene. The functional significance of the found variant was elucidated, which demonstrated exon elongation at the mRNA level. This made it possible to confirm the diagnosis of juvenile polyposis in the patient.

Keywords: oligopolyposis, NGS, *BMPR1A* gene, mRNA, cDNA, reverse transcription.

Введение. Около 3–5% всех случаев рака толстой кишки обусловлены наследственными онкологическими синдромами, включающими синдром Линча (OMIM:120435) [12], семейный аденоматоз толстой кишки (OMIM:175100)

[14], *MutYH*-ассоциированный полипоз (OMIM:608456) [16], синдром Пейтца-Егерса (OMIM:175200) [15] и ювенильный полипоз (OMIM:174900) [3, 13]. Эти синдромы различаются по клинической картине, течению заболевания, а также по молекулярно-генетическим характеристикам [11]. В связи с этим зачастую клиническая картина помогает в первоначальном выборе объекта для молекулярно-генетического исследования – гена, патогенные варианты в котором вызывают заболевание. Однако в ряде случаев клинические проявления болезни бывают стёртыми, а в некоторых – характерны одновременно для нескольких наследственных синдромов. При этом если молекулярная диагностика генов, в ко-

торых наиболее часто обнаруживают патогенные варианты, безрезультатна, то вариантом выбора становится высокопроизводительное секвенирование, позволяющее проводить исследование целого экзона или генома [4]. Особенностью полноэкзомного или полногеномного секвенирования является выявление множества вариантов, при этом возникают трудности в интерпретации не описанных ранее вариантов и отнюдь не всегда удаётся верифицировать их как патогенные (в таких случаях их называют вариантами неясного значения) [6]. И лишь применение расширенного молекулярно-генетического анализа, позволяет выяснить функциональное значение таких вариантов.

НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих: ШУБИН Виталий Павлович – к.б.н., с.н.с., shwit@mail.ru, ПИКУНОВ Дмитрий Юрьевич – к.м.н., с.н.с., ЛОГИНОВА Анна Николаевна – к.м.н., н.с., БАРИНОВ Алексей Андреевич – м.н.с., ШЕЛЫГИН Юрий Анатольевич – д.м.н., акад. РАН, проф., научн. руковод. НМИЦ; зав. кафедрой ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; гл. внештат. спец. колопроктолог МЗ РФ, ЦУКАНОВ Алексей Сергеевич – д.м.н., гл.н.с.

Материал и методы исследования. Пациент К. 28 лет с жалобами на периодическое выделение крови из заднего прохода при дефекации обследован по месту жительства. Выявлено наличие множества полипов в толстой кишке, направлен в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России с диагнозом «семейный аденоматоз толстой кишки». Пациент консультирован врачом-генетиком. По этнической принадлежности считает себя русским. Из особенностей семейного анамнеза стоит отметить выявленный у матери в возрасте 45 лет инфильтративно-язвенный рак желудка, ставший причиной её гибели, а также указания на наличие онкологических заболеваний у некоторых родственников по материнской линии, однако без точных данных о локализации опухолей и времени их возникновения, степени родства. Пациенту выполнена колоноскопия, при которой на всем протяжении толстой кишки обнаружено 19 полипов разных размеров и форм (на широких основаниях, на тонкой длинной ножке) от 0,3 до 3,5 см в диаметре, при этом только 6 из них были более 1 см в диаметре. Эндоскопическая картина соответствовала аденоматозным полипам, при гистологическом исследовании биоптата из наиболее крупных полипов выявлены фрагменты тубулярных и ворсинчатых аденоматозных структур с дисплазией эпителия низкой степени. Пациенту в плановом порядке произведено эндоскопическое удаление наиболее крупных полипов толстой кишки (>1 см в диаметре), при гистологическом исследовании удалённых полипов обнаружены тубулярные аденомы с дисплазией эпителия низкой степени, ворсинчатая аденома с дисплазией эпителия низкой степени, а также 2 полипа, имеющих строение ювенильных. Таким образом, клиническая картина заболевания у пациента могла соответствовать как аденоматозному полипозному синдрому (ослабленная форма семейного аденоматоза толстой кишки или *MutYH*-ассоциированный полипоз), так и «смешанному» полипозу, при котором в толстой кишке обнаруживают и аденоматозные полипы и ювенильные [19]. Для верификации диагноза было принято решение о проведении молекулярно-генетического исследования, материалом для которого послужила венозная кровь. Пациент находился под врачебным контролем в соответствии с протоколами наблюдения и дал письменное информированное согласие на проведение

исследования. Данное исследование соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

ДНК пациента была выделена из венозной крови с помощью автоматической станции MagNaPure Compact («Roche», Швейцария), с использованием набора MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I («Roche», Швейцария), согласно протоколу производителя.

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) и секвенирование по методу Сэнгера генов *APC* и *MutYH* проводили согласно методике, представленной в ранее опубликованных работах [2, 18].

Выявление протяжённых перестроек проводили методом мультиплексной проба-зависимой лигазной реакции с последующей амплификацией (MLPA), используя наборы реактивов: 1. SALSA MLPA P043-APC v.D1; 2. SALSA MLPA Probemix P158 JPS; SALSA MLPA Probemix P378 MUTYH («MRC-Holland», Нидерланды) по протоколу производителя.

Проведено массовое параллельное секвенирование. Для приготовления парно-концевых библиотек использовали 100 нг тотальной геномной ДНК. Этапы пробоподготовки проведены с последующим обогащением экзомных регионов по протоколу Illumina TruSeq Exome и секвенированием на платформе NextSeq550 с длиной прочтения 2*75 нкд («Illumina», США).

мРНК была выделена из крови пациента с использованием набора MagNa Pure Compact RNA Nucleic Acid Isolation Kit («Roche», Швейцария), с помощью автоматической станции MagNaPure Compact («Roche», Швейцария).

Реакцию обратной транскрипции проводили, используя набор Thermo Scientific RevertAid Reverse Transcriptase («Thermo Scientific», Латвия).

Фрагменты ДНК амплифицировали с помощью ПЦР. Праймеры гена *BMPR1A* были подобраны с помощью программы Primer3Plus (<https://www.primer3plus.com/>): 4F – AGCACAGAGGATACCTTG; 7R – AATGAGCAAAACCAGCCATC; 5F – aacatgctagctacaattatgtga 5R – ggtgtacacatcgctgtatgttc (большие прописные – экзон, малые прописные – интрон).

Результаты. Последовательное молекулярно-генетическое исследование генов *APC* и *MutYH*, включая поиск протяжённых делеций/инсерций, не выявило наличия патогенных вариантов. В качестве дальнейшего

диагностического поиска было принято решение о проведении полноэкзомного секвенирования. В результате выявлен вариант с.333+5G/C в гетерозиготном состоянии, расположенный в интроне (между 5-м и 6-м экзоном) гена *BMPR1A* NM_004329.3, который был подтверждён секвенированием по Сэнгеру.

Для предсказания патогенности был проведен *in silico* анализ с помощью программы предсказания сайта сплайсинга NetGene2 (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetGene2>). Было установлено, что вариант с.333+5G/C приводит к потере донорного сайта сплайсинга и, соответственно, вариант может быть функционально значимым (рис. 1).

Вторым этапом проведено выделение мРНК (концентрация составила 15 нг/мкл) из крови пациента, выполнена реакция обратной транскрипции, и осуществлена амплификация фрагмента кДНК с 4-го по 7-й экзон гена *BMPR1A* (рис. 2).

Согласно нашей первой гипотезе, в случае функциональной значимости найденного варианта, могло быть, возможно, выпадение целого экзона и при секвенировании этого участка должно было быть зарегистрировано данное изменение. По результатам анализа полученного фрагмента секвенирования было установлено, что изменений в кДНК нет, и фрагмент соответствует референсному участку кДНК (рис. 3).

Было высказано второе предположение о том, что замена с.333+5G/C может приводить к встраиванию участка интрона, расположенного между 5-м и 6-м экзонами, что ведёт к амплификации фрагмента кДНК только с аллеля дикого типа, так как интрон имеет большие размеры – 7564 нуклеотида. Для установления факта встраивания интрона мы провели амплификацию фрагмента кДНК с 4-го экзона по 5-й интрон, при этом реверсный интронный праймер располагался дальше замены с.333+5G/C на 82 нуклеотида, а длина амплифицируемого фрагмента составила бы 348 нуклеотидов. Необходимо отметить, что если бы данное предположение оправдалось, то фрагмент должен был выглядеть, как участок кДНК с присоединённым интроном и моноаллельным вариантом с.333+5C. В результате проведённое исследование подтвердило данную гипотезу (рис. 4).

Таким образом, даже несмотря на отсутствие данных о количестве встраиваемых нуклеотидов из интрона, с полной уверенностью можно утверждать, что вариант с.333+5G/C

норма

замена

***** NetGene2 v. 2.4 *****

The sequence: sequence1 has the following composition:

Length: 603 nucleotides.

29.4% A, 17.6% C, 18.6% G, 34.5% T, 0.0% X, 36.2% G+C

Donor splice sites, direct strand

pos	5'→3'	phase	strand	confidence	5'	exon	intron	3'
354	0	+	0.71	TCAGTGC	AAA	GTAAGATATA		

Donor splice sites, complement strand

pos	3'→5'	pos	5'→3'	phase	strand	confidence	5'	exon	intron	3'
168		436	0	-	0.41	ATGTGAACAG	GTACAGATGG			

Acceptor splice sites, direct strand

pos	5'→3'	phase	strand	confidence	5'	intron	exon	3'
250	2	+	0.97	TCTGTTT	TAG	AACTAATGGA		
279	1	+	0.56	GCCATCATAG	AAGAAGATGA			

Acceptor splice sites, complement strand

No acceptor site predictions above threshold.

CUTOFF values used for confidence:

Highly confident donor sites (H): 95.0 %
 Nearly all true donor sites: 50.0 %

Highly confident acceptor sites (H): 95.0 %
 Nearly all true acceptor sites: 20.0 %

***** NetGene2 v. 2.4 *****

The sequence: sequence1 has the following composition:

Length: 603 nucleotides.

29.4% A, 17.7% C, 18.4% G, 34.5% T, 0.0% X, 36.2% G+C

Donor splice sites, direct strand

No donor site predictions above threshold.

Donor splice sites, complement strand

pos	3'→5'	pos	5'→3'	phase	strand	confidence	5'	exon	intron	3'
168		436	0	-	0.41	ATGTGAACAG	GTACAGATGG			

Acceptor splice sites, direct strand

pos	5'→3'	phase	strand	confidence	5'	intron	exon	3'
250	2	+	0.97	TCTGTTT	TAG	AACTAATGGA		
279	1	+	0.53	GCCATCATAG	AAGAAGATGA			

Acceptor splice sites, complement strand

No acceptor site predictions above threshold.

CUTOFF values used for confidence:

Highly confident donor sites (H): 95.0 %
 Nearly all true donor sites: 50.0 %

Highly confident acceptor sites (H): 95.0 %
 Nearly all true acceptor sites: 20.0 %

Рис. 1. Результат анализа возможных последствий при варианте с.333+5G/C с помощью программы предсказания сайта сплайсинга NetGene2: предсказание варианта с.333+5G – зелёная рамка, варианта с.333+5C – красная рамка

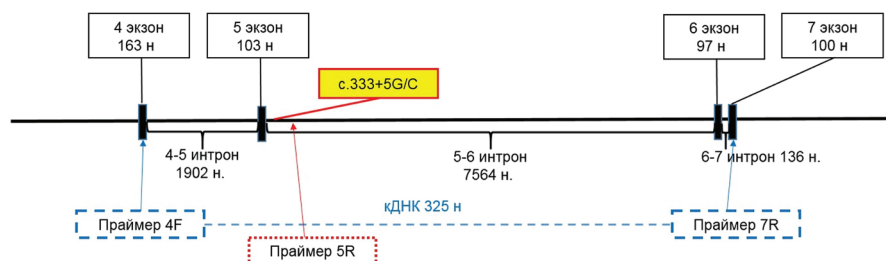


Рис. 2. Экзон-интронная область участка с 4-го по 7-й экзон гена *BMPR1A*. Жёлтый прямоугольник с красной рамкой – название и расположение варианта с.333+5G/C. Синие пунктирные рамки указывают на расположение праймеров на кДНК. Красная точечная рамка показывает расположение праймера в интроне после замены с.333+5G/C

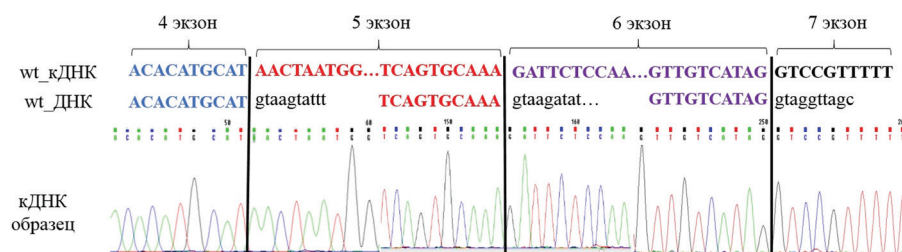


Рис. 3. Электрофореграмма участка кДНК пациента с вариантом с.333+5G/C в гене *BMPR1A*. В рис.3-4: wt_кДНК – референсный фрагмент кДНК гена *BMPR1A*; wt_ДНК – референсный фрагмент ДНК гена *BMPR1A* (ensembl.org)

гена *BMPR1A* ведёт к образованию преждевременного стоп-кодона, являясь патогенной мутацией сайта сплайсинга.

Обсуждение. Олигополипоз – это состояние пациента, когда у него обнаруживается от 10 до 99 полипов в толстой кишке [8]. В зависимости от числа преобладающего типа полипов олигополипоз можно классифицировать на: аденоматозный, гамартонный, зубчатый и другие. В некоторых случаях сложно понять каких полипов больше и, соответственно, трудно по-

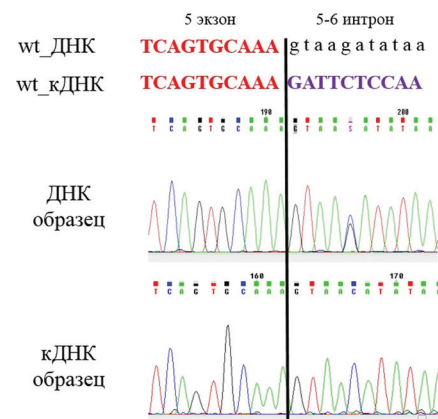


Рис. 4. Электрофореграммы участков ДНК и кДНК пациента с вариантом с.333+5G/C в гене *BMPR1A*

ставить правильный диагноз, от которого зависит дальнейшая тактика лечения. Нами был проведен молекулярно-генетический анализ подобного пациента, у которого были в основном аденоматозные полипы и только 2 ювенильных. Пациент не подходит под российские клинические рекомендации «Аденоматозный полипозный синдром», разработанные Шелыгиным Ю.А. и соавт. [1]. Также мы не могли заподозрить ювенильный полипоз, так как наш пациент не подходит под клинические критерии отбора, описанные в клинических рекомендациях Ричарда Боланда и соавт. [9]. Согласно этим критериям, генетическое обследование на определение ювенильного полипоза следует проводить:

- пациентам с 5 и более ювенильными полипами в ободочной и прямой кишке;
- пациентам с 2 и более ювенильными полипами, расположенными в других частях желудочно-кишечного тракта, кроме толстой кишки;
- пациентам с любым числом ювенильных полипов, имеющим 1 или более родственников первой линии родства с ювенильным полипозом.

Кроме этого, единичные ювенильные полипы могут встречаться у 2-3% детей и подростков [7].

Несмотря на то, что клиническая картина нашего пациента не дотягивала до российских критериев ослабленной формы семейного аденоматоза (характерно наличие в толстой кишке от 20 до 100 полипов, локализующихся преимущественно в проксимальных отделах) и *MutYH*-ассоциированного полипоза (наличие от 20 до 100 полипов), нами было принято решение исследовать гены *APC* и *MUTYH*, так как у матери пациента в 45 лет была диагностирована злокачественная опухоль желудка, а про наличие или отсутствие полипов в толстой кишке информации нет. Расширенное исследование этих генов, включающее метод MLPA, мутаций не выявило. Стоит отметить, что в набор для исследования больших перестроек гена *APC* входит диагностика дупликации гена *GREM1* (15q13.3), наличие которой связано с синдромом смешанного полипоза [10]. Впервые синдром смешанного полипоза был описан в семье евреев ашкенази, члены которой имели полипы более одного гистологического типа: аденомы, гиперпластические и ювенильные [10].

При проведении высокопроизводительного секвенирования был выявлен интронный вариант с.333+5G/C

в гене *BMPR1A*. Вариант не встретился в популяционных базах данных gnomAD (0/250910 аллелей). Однако ранее встречался в исследовании группы Invitae (rs155488331), но был охарактеризован как вариант неясного значения. Стоит отметить, что в базе данных HGMD (с англ. The Human Gene Mutation Database) мы обратили внимание на патогенный вариант IVS3+5G→C [17]. Можно было предположить, что это аналогичный вариант. Однако конкретного названия по номенклатуре HGVS в указанной базе не приведено, поэтому достоверно утверждать о том, что этот вариант и с.333+5G/C идентичны – нельзя. В связи с этим мы провели исследование, аналогичное предыдущей работе, где доказали патогенность ранее не известного варианта [5]. В данной работе мы также доказали патогенность обнаруженного нами варианта, так как его наличие в гене *BMPR1A* приводит к потере сайта сплайсинга, удлинению экзона и образованию преждевременного стоп-кодона (TAA).

Заключение. В результате комплексного молекулярно-генетического анализа доказано, что вариант с.333+5G/C гена *BMPR1A* является патогенным, что позволило генетически подтвердить клинический диагноз ювенильного полипоза у пациента с наличием 17 аденоматозных и 2 ювенильных полипов в толстой кишке.

Работа выполнена в рамках государственного задания «Диагностика наследственных форм колоректального рака с помощью методов полноэкзонного секвенирования и MLPA (мультиплексной проба-зависимой лигазной реакции с последующей амплификацией)».

Литература

1. Аденоматозный полипозный синдром / Шелыгин Ю.А. [др.] // Колопроктология. 2022. 21(2):10-24.
2. Adenomatous polyposis syndrome / Shelygin Yu.A. [et al.] // Coloproctology. 2022. 21(2):10-24.
3. Дифференциальный диагноз *MutYH* - ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки / Цуканов А.С. [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018. 28(6). 51-57.
4. Differential diagnosis of *MutYH*-associated polyposis from sporadic colon polyps / Tsukanov A.S. [et al.] // Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology. 2018. 28(6). 51-57.
5. Наследственные раки желудочно-кишечного тракта / Цуканов А.С. [и др.] // Практическая онкология. 2014; 15(3): 126-33.
6. Hereditary cancers of the gastrointestinal tract / Tsukanov A.S. [et al.] // Practical oncology. 2014. 15(3):126-33.
7. Новикова Е.И., Снигирева Г.П. Секвени-

рование «нового поколения» (NGS): применение для молекулярно-генетических исследований в онкологии. Next-Generation Sequencing (NGS): application in molecular genetic studies in oncology // Вестник Российского научного центра рентгенодиагностики. 2016. 16(1). 6.

Novikova E.I., Snigireva G.P. Next generation sequencing (NGS): application for molecular genetic research in oncology. Next-Generation Sequencing (NGS): application in molecular genetic studies in oncology // Bulletin of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology. 2016. 16(1). 6.

5. Определение функциональной значимости варианта с.423-6A>G в гене *APC* у пациента с клиническими признаками семейного аденоматоза толстой кишки / Цуканов А.С. [и др.] // Медицинская генетика // 2015. 14(10). 25–8.

Investigation of the functional significance of variant c.423-6A>G in the *APC* gene in a patient with familial adenomatous polyposis / Tsukanov A.S. [et al.] // Medical genetics. 2015. 14(10). 25–8.

6. Руководство по интерпретации данных последовательности ДНК человека, полученных методами массового параллельного секвенирования (MPS) (редакция 2018, версия 2) / Рыжкова О.П. [и др.] // Медицинская генетика. 2019. 18(2). 3-23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

Guidelines for the interpretation of massive parallel sequencing variants (update 2018, v2) / Ryzhkova O.P. [et al.] // Medical genetics. 2019. 18(2). 3-23. DOI: 10.25557/2073-7998.2019.02.3-23

7. Ювенильный полипоз под маской семейного аденоматоза толстой кишки / Пикунев Д.Ю. [и др.] // Колопроктология. 2022. 21(2). 25–33.

Juvenile polyposis in a family with «familial adenomatous polyposis» — an accidental find or a natural phenomenon? / Pikunov D.Yu. [et al.] // Coloproctology. 2022. 21(2). 25–33.

8. Clinical Management of Oligopolyposis of Unknown Etiology / Long J.M. [et al.] // Curr Treat Options Gastroenterol. 2021. 19(2). 183–97.

9. Diagnosis and Management of Cancer Risk in the Gastrointestinal Hamartomatous Polyposis Syndromes: Recommendations From the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer / Boland C.R. [et al.] // Gastroenterology. 2022. 162(7). 2063–85. doi.org/10.1053/j.gastro.2022.02.021

10. Features of Patients With Hereditary Mixed Polyposis Syndrome Caused by Duplication of *GREM1* and Implications for Screening and Surveillance. / Lieberman S. [et al.] // Gastroenterology. 2017. 152(8). 1876-1880.

11. Hereditary Polyposis Syndromes / Kidambi T.D. [et al.] // Curr Treat Options Gastroenterol. 2019. 17(4). 650-65. DOI: 10.1007/s11938-019-00251-4

12. <https://www.omim.org/entry/120435>

13. <https://www.omim.org/entry/174900>

14. <https://www.omim.org/entry/175100>

15. <https://www.omim.org/entry/175200>

16. <https://www.omim.org/entry/608456>

17. Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis / Sweet K. [et al.] // JAMA. 2005. 294(19). 2465–73.

18. Mutations in the *APC* gene in Russian patients with classic form of familial adenomatous polyposis / Tsukanov A.S. [et al.] // Russian journal of Genetics. 2017. 53(3). 369-375. DOI: 10.1134/S1022795417030139

19. Novel Genetic Causes of Gastrointestinal Polyposis Syndromes / Jelsig A.M. [et al.] Appl Clin Genet. 2021. 14. 455-66. DOI: 10.2147/TACG.S295157