

А.Е. Яковлева, Н.Р. Максимова

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИЧИНЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭКЗОСТОЗНОЙ ХОНДРОДИСПЛАЗИИ

DOI 10.25789/YMJ.2018.63.31

УДК 616-056.7(075)

Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы о молекулярно-генетических причинах множественной экзостозной хондродисплазии. Основными молекулярно-генетическими причинами множественной экзостозной хондродисплазии являются мутации в генах экзостозина 1 (*EXT1*) (OMIM 608177) и экзостозина 2 (*EXT2*) (OMIM 608210).

**Ключевые слова:** множественная экзостозная хондродисплазия, МЭХД, множественные остеохондромы, МО, экзостозин, мутация, *EXT1*, *EXT2*.

The authors made a review of domestic and foreign literature on the molecular and genetic causes of multiple hereditary exostosis. The main molecular genetic causes of multiple hereditary exostosis are mutations in the genes of exostozin 1 (*EXT1*) (OMIM 608177) and exostozin 2 (*EXT2*) (OMIM 608210).

**Keywords:** multiple hereditary exostosis, multiple osteochondroma, exostozin, mutation, *EXT1*, *EXT2*.

Множественная экзостозная хондродисплазия (МЭХД), или множественные остеохондромы (МО) (OMIM 133700, OMIM 133701) – это генетически гетерогенное заболевание, проявляющееся генерализованными формами поражения скелета с многочисленными прогрессирующими деформациями костей и суставов [14,32].

МЭХД относится к числу достаточно распространенных наследственных заболеваний. По данным ряда исследователей, заболевание встречается преимущественно среди европеоидных популяций. Частота заболевания в различных европеоидных популяциях составляет от 1,3 до 2 на 100 тыс. населения, или 1 на 7000 ортопедических больных. Высокие показатели уровня распространенности МЭХД были обнаружены в популяциях коренных жителей острова Гуам и индейцев Поингасси (табл.1). Частота заболевания среди азиатского населения до сих пор не выявлена [42].

Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, очень велика доля семейных случаев [11]. МЭХД проявляется к 4 годам и представлена генерализованными формами поражения скелета с многочисленными прогрессирующими деформациями костей и суставов, укорочением и вторичными изменениями в костно-мышечной системе. К 18-20 годам рост МЭХД прекращается [1,9,22,28]. Остеохондромы (опухоли костной ткани с хрящами) на сегодняшний день наиболее распространены среди всех первичных доброка-

чественных опухолей кости (50%). В 15% случаев эти опухоли возникают в контексте наследственного синдрома, называемого множественными остеохондромами (МО), аутосомно-доминантным скелетным расстройством, характеризующимся образованием множественных костных опухолей с хрящами в детских метафизах.

Beighton et al. проанализировали скелеты взрослых в Музее патологической анатомии в Вене, который был основан в 1796 г. императором Францем II и содержит 44 000 экспонатов. Beighton et al. описали скелет человека с множественными экзостозами, который умер в 1842 г. от разрыва аневризмы аорты (вероятно, сифилитической) [20].

Krooth et al. (1961) в своей статье сообщают, что первые описания заболевания были сделаны Stocks and Barrington (1925), которые обобщили клиническое описание 1189 случаев из литературы со всего мира, провели исследование 21 больного из 6 больших семей с диафизарным аклазисом (множественными экзостозами). Пациенты были микронезийцы из племени чаморро, которые живут на Марианских островах. Частота диафизарного аклаза среди жителей острова Гуам оценивалась в 1 из 1000. Среди 21 случая опухоли были обнаружены при осмотре у всех мужчин, у женщин – только у половины [18,27,46].

В основе этого заболевания, по мнению Т.П. Виноградовой, лежит нарушение энхондрального окостенения. По данным М.В. Волкова (1974), это заболевание составляет 27% от всех первичных опухолей и опухолеподобных дисплазий скелета у детей, костно-хрящевые экзостозы среди доброкачественных опухолей костей встречаются в 40% случаев. Заболе-

вание хорошо изучено в клиническом, рентгенологическом, морфологическом и генетическом аспектах. Доказан факт его наследственной передачи в 75% от всех наблюдений [4,5].

По данным А.В. Русакова (1959), «хрящевые экзостозы – это не просто опухолеподобная ткань, а интегральные части порочно развивающихся костных органов». Он, как и все другие авторы, считал экзостозы дистопией деривата скелетогенной мезенхимы, определяющей рост костей в длину. Подтверждение этого А.В. Русаков и др. видели в том, что экзостозы сохраняют ту же реактивность, что и нормальный ростковый хрящ. Это подтверждается тем, что в периоды усиленного роста ребенка наблюдается и усиленный рост экзостозов [5].

Заболевание встречается в двух формах: множественная экзостозная хондродисплазия и солитарный костно-хрящевой экзостоз.

При солитарных поражениях выявляются неподвижные по отношению к кости, различных размеров и форм опухолевидные образования; кожные покровы над ними обычно не изменены.

Большинство авторов рассматривают одиночные и множественные экзостозы как две формы единого по своей сущности процесса. Наряду с этим в литературе и клинической практике одиночное образование часто расценивают как доброкачественную опухоль – хондрому (экхондрома) или остеохондрому. Факт наследования одиночных экзостозов не установлен [4]. Костно-хрящевой экзостоз больших размеров может оказывать давление на сосуды или нервные стволы, вызывая боль.

МЭХД обычно выявляется в детском и подростковом возрасте, наиболее часто – во втором десятилетии

жизни. Отмечено значительное преобладание лиц мужского пола среди больных.

Клиническая симптоматика МЭХД зависит от формы заболевания, локализации, размеров экзостозов, их формы и взаимоотношения с окружающими органами и тканями. По данным С.Т. Зацепина (2001), клинически экзостозы могут проявляться весьма различно, так как могут вызывать множество вторичных симптомов. Врачам хорошо известно, что экзостозы имеют разную форму: сравнительно широкое основание и тонкий, острый конец; узкое основание, заканчивающееся округлым или шаровидным концом, в основном хрящевым; одни экзостозы почти одновременно с ростом окостеневают, другие имеют большую хрящевую необызвествляющуюся «шапку» [5].

При множественной форме экзостозной хондродисплазии нередко на первый план выступают такие симптомы, как низкорослость, косорукость, вальгусная деформация коленных суставов. Расположение экзостозов в области позвоночника с их ростом в сторону позвоночного канала может вызывать компрессию спинного мозга [11].

Основными признаками экзостозов являются: локализация в метафизарной или метадиафизарной зоне; костно-хрящевой экзостоз может иметь широкую или узкую ножку, являющуюся продолжением кортикального слоя самой кости и костномозговой полости; основная масса экзостоза представляет костную структуру, наружная поверхность его может быть ровной или с шиловидными выростами. Локализация экзостозов по частоте соответствует зонам роста с наибольшей его потенцией – это нижняя зона роста бедренной кости, верхней плечевой, большеберцовой костей и т.д. Рост экзостоза продолжается обычно в период роста костей, но иногда увеличение его размеров отмечается и после закрытия зон роста [12].

Наиболее частой локализацией МЭХД являются метафизы длинных трубчатых костей. Поражения дистального метафиза бедренной кости, проксимальных метафизов плечевой и большеберцовой костей встречаются в 48% случаев от всех костно-хрящевых экзостозов [5,36,43].

Одним из грозных осложнений течения костно-хрящевых экзостозов является их озлокачествление [4,11]. По данным С.Т. Зацепина, Л.П. Кузьминой, превращение экзостозов в хондросаркому отмечено у 12,5% больных, по данным Adler (1983) – около

Распространенность МЭХД в различных популяциях

| Популяция              | Численность населения, тыс. чел. | Географическое расположение             | Частота на 100 тыс.    | Литература |
|------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|------------|
| Чаморро                | 32                               | о. Гуам (США)                           | 65 (21 случай, 1:1000) | [30]       |
| Индейцы Поингасси      | 0,583                            | резервация Поингасси (Манитоба, Канада) | 1298 (1:77)            | [30]       |
| Общеввропейская        | –                                | Европа                                  | 1,3-2                  | [39,40]    |
| в Российской Федерации |                                  |                                         |                        |            |
| Карачаевцы             | 194,3                            | Карачаево-Черкесская Республика         | 0,9                    | [7]        |
| Татары                 | 2012,6                           | Республика Татарстан                    | 4,8 (1:20927)          | [7]        |
| Башкиры                | 1199,7                           | Республика Башкортостан                 | 0,06                   | [2]        |
| Чуваши                 | 814,8                            | Республика Чувашия                      | 0,34                   |            |
| Русские                | 3795,6                           | Ростовская область                      | 0,16                   |            |
| Русские                | 626,1                            | Костромская область                     | 0,04                   |            |
| Русские                | 4522,9                           | Краснодарский край                      | 0,28                   |            |
| Русские                | 1199,6                           | Кировская область                       | 0,11                   |            |
| Русские                | 1296,7                           | Тверская область                        | 0,39                   |            |

20%. В.В. Балберкин (1994) отмечает, что среди 29 случаев озлокачествившихся костно-хрящевых экзостозов в 25 наблюдениях была диагностирована хондросаркома и в 4 – остеогенная саркома. Чаще озлокачествление экзостозов имеет место у больных с множественной формой экзостозной хондродисплазии (72%). Превалирующей локализацией озлокачествления экзостозов являются кости таза, реже лопатка, ребра, позвоночник [5,30].

По данным А.М. Герасимова и А.А. Раззакова (1985), анализ компонентов протеогликановых агрегатов экстракта хряща экзостозов с повышенной активностью роста (с признаками равномерного и неравномерного костеобразования) позволил выявить повышение содержания гиалуроновой кислоты в 5-10 раз; соотношение хондроитин-4-сульфата и хондроитин-6-сульфата было равно 85:15 при норме 50:50. Соотношение белков из протеогликановых агрегатов хряща экзостозов с повышенной активностью роста было близко к соотношению, характерному для хряща новорожденных и некоторых других растущих опухолей, в то время как в экстрактах хряща крыла подвздошной кости тех же больных оно соответствовало возрастной норме [5]. Белки EXT1 и EXT2 образуют гетероолигомерный комплекс, который функционирует в биосинтезе протеогликана-гепарансульфата [34].

Наиболее частой причиной МО являются мутации в генах EXT (экзостозин), которые отвечают за 90% всех случаев МЭХД [9]. МО вызваны различными мутациями в EXT1 или EXT2, в результате чего большие геномные делеции (одно- или многоэкзониче-

ские) ответственны до 8% случаев МО [15, 45].

К настоящему времени описаны 3 гена: EXT1, EXT2 и EXT3, мутации в которых приводят к множественной экзостозной хондродисплазии. Stickens et al. (1996) показали, что три гена были идентифицированы анализом генетической связи в хромосомах 8q24.1, 11p11-13 и 19p [19]. Ahn et al. (1995) определено два основных района, изменения в которых приводят к МЭХД: 8q24.1 и 11p11.2. В 1995 г. в районе 8q24.1 был клонирован ген EXT1, кодирующая последовательность которого составила 2238 п.о. (746 аминокислот) [16,35,37,43].

Pacifici (2017) считает, что большинство случаев НМЕ связаны с мутациями потери функции в EXT1 или EXT2, которые кодируют гликозилтрансферазы, ответственные за синтез гепарансульфата (HS), что приводит к дефициту HS [38].

Мутации гена EXT2 встречаются в 3 раза реже, чем гена EXT1, для гена EXT3 известны лишь единичные описания [27]. Ген EXT1 (OMIM 608177) (8q24.11-q24.13) содержит 11 экзонов,

Таблица 2

Мутации в генах EXT1 и EXT2

| Тип мутации             | Ген  |      |
|-------------------------|------|------|
|                         | EXT1 | EXT2 |
| Миссенс / нонсенс       | 147  | 70   |
| Сплайсинг               | 47   | 24   |
| Регуляторные            | 1    | 6    |
| Мелкие делеции          | 150  | 57   |
| Мелкие инсерции         | 51   | 26   |
| Indel-мутации           | 9    | 5    |
| Крупные делеции         | 27   | 17   |
| Комплексные перестройки | 6    | 0    |
| Всего:                  | 438  | 205  |

*EXT2* (OMIM 608210) (11p12-p11) – 16, описаны 438 мутаций в гене *EXT1* и 205 мутаций в гене *EXT2* (OMIM 600209) [9,12,13,27] (табл. 2).

Нами проанализированы данные

литературы, описывающие мутации в различных популяциях мира (табл. 3).

Wuyts et al. (1998) проанализировали гены *EXT1* и *EXT2* в 26 семействах, происходящих из 9 стран. Из 26 се-

мейств 10 имели мутацию *EXT1* и 10 имели мутацию *EXT2*. Двенадцать из этих мутаций ранее не были описаны. Из обзора этих и ранее сообщаемых мутаций пришли к выводу, что мутации

Таблица 3

Мутации в генах *EXT1* и *EXT2* ответственные за МЭХД в обследованных популяциях мира

| Мутации в гене <i>EXT1</i> | Мутации в гене <i>EXT2</i> | Метод исследования                                                                            | Количество исследуемых                      | Популяция (страна)       | Источник                 |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 21                         | 5                          | MLPA                                                                                          | 33 пациента                                 | Польша                   | Jamsheer, et.al., 2014   |
| 14                         | 6                          | Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                              | 43 семьи                                    | Япония                   | Seki, et.al., 2001       |
| 45                         | 9                          | 1. MLPA<br>2. Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                | 90 пациентов                                | Южная Италия             | Ciavarella, et.al., 2013 |
| 11                         | 8                          | Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                              | 23 пациента                                 | Германия                 | Heinritz, et.al., 2009   |
| 29                         | 16                         | 1. MLPA<br>2. Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                | 48 пациентов                                | Китай                    | Li, et.al., 2017         |
| 1                          | 2                          | Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                              | 4 пробанда из 4 семей                       | Китай                    | Wu, et.al., 2013         |
| -                          | 1                          | Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                              | 25 пациентов                                | Китай                    | Wang, et.al., 2012       |
| -                          | 1                          | Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                              | 23 пациента                                 | Китай                    | Tian, et.al., 2014       |
| 9                          | 4                          | MLPA                                                                                          | 33 пациента                                 | Латинская Америка        | Delgado, et.al., 2014    |
| 2                          | -                          | Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                              | 2 пробанда                                  | Тайвань                  | Lin, et.al., 2014        |
| 1                          | -                          | 1. Hiseq2000, Illumina<br>2. Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе | 4 пациента                                  | Китай                    | Zhang, et.al., 2013      |
| 1                          | 4                          | Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                              | 8 пациентов                                 | Китай                    | Xu, et.al., 2017         |
| 5                          | 4                          | Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                              | 46 пациентов из 10 семей                    | Китай                    | Kang, et.al., 2013       |
| 5                          | 4                          | 1. T-NGS<br>2. Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе               | 10 пробандов из 10 семей                    | Китай                    | Guo, et.al., 2017        |
| 1                          | -                          | Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                              | 9 пробандов                                 | Иран                     | Akbaroghli, et.al., 2017 |
| 1                          | -                          | 1. Hiseq2000, Illumina<br>2. Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе | 2 пробанда, 200 контроль (100 жен, 100 муж) | Китай, провинция Фуцзянь | Hong, et.al., 2017       |
| 28                         | 9                          | MLPA                                                                                          | 39 пациентов                                | Испания                  | Sarrion, et.al., 2013    |
| 30                         | 15                         | Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                              | 112 пациентов из 71 семьи                   | Япония                   | Ishimaru, et.al., 2016   |
| -                          | 2                          | Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                              | 5 пробандов из одной семьи                  | Провинция Чжэцзян, Китай | Ruan, et.al., 2018       |
| 35                         | 17                         | 1. MLPA<br>2. Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                | 153 пациента из 114 семей                   | Бразилия                 | Santos, et.al., 2018     |
| 11                         | 5                          | 1. MLPA<br>2. Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                | 14 пациентов из 9 семей                     | Прага (Чехия)            | Medek, et.al., 2017      |
| 35                         | 12                         | Прямое секвенирование по Сэнгеру на генетическом ДНК-анализаторе                              | 92 пациента из 26 семей                     |                          | Wuyts, et.al., 1998      |
|                            |                            |                                                                                               | 3                                           | Марокко                  |                          |
|                            |                            |                                                                                               | 27                                          | Нидерланды               |                          |
|                            |                            |                                                                                               | 7                                           | Италия                   |                          |
|                            |                            |                                                                                               | 2                                           | Германия                 |                          |
|                            |                            |                                                                                               | 1                                           | Франция                  |                          |
|                            |                            |                                                                                               | 3                                           | Турция                   |                          |
|                            |                            |                                                                                               | 1                                           | Великобритания           |                          |
|                            |                            |                                                                                               | 9                                           | США                      |                          |
|                            |                            |                                                                                               | 39                                          | Бельгия                  |                          |



в гене *EXT1* или *EXT2* ответственны за большинство случаев множественных экзостозов. Большинство мутаций в этих 2 генах вызывают преждевременное прекращение EXT-белков, тогда как мутации missense встречаются редко. Поэтому развитие экзостозов происходит, главным образом, из-за потери функции генов *EXT*, что согласуется с гипотезой о том, что гены *EXT* имеют функцию супрессора опухоли [39].

В 23 из 43 рассмотренных японских семейств Seki et al. (2001) обнаружили 21 мутацию, из которых 18 были новыми. Семнадцать (40%) из 23 семей имели мутации в *EXT1* и 6 (14%) – в *EXT2*. Из 17 семейств с мутациями *EXT1* у 13 были те, которые вызывают преждевременную остановку функции белка *EXT1*, а 4 показали миссенс мутации. В отличие от результатов Seki et al. (2001), Xu et al. (1999) обнаружили больше мутаций в *EXT2*, чем в *EXT1*, у китайских пациентов (33 и 14% соответственно) [41,44]. Raskind et al. (1998) сообщили, что найденные мутации в *EXT1* у европеоидов и японских пациентов были идентифицированы больше в семейных случаях, чем в спорадических [19].

В исследовании 82 японских пациентов с наследственными множественными экзостозами Seki et al. (2001) у 4 пациентов развилась злокачественность опухоли, и их мутации (3 в гене *EXT1* и 1 в *EXT2*) были разными, что свидетельствует о том, что злокачественная трансформация напрямую не связана с определенной мутацией в *EXT1* или *EXT2*, но, скорее, связана с другими генетическими факторами. Потеря гетерозиготности была обнаружена в хондросаркоме не только в локусах *EXT*, но и у других, таких как 10q (RET, 164761) и 3q [41].

В зависимости от национальности около 56-78% мутаций обнаруживаются в гене *EXT1*, а в гене *EXT2* – 21-44% мутаций. Большинство мутаций являются точечными. Предполагается, что гены *EXT1* и *EXT2* являются генами-супрессорами канцерогенеза, так как установлено их участие при злокачественной трансформации хрящевой и костной тканей [6, 8, 10, 19, 21].

С развитием новых технологий секвенирования, биочипового анализа поиск новых мутаций стал более обширным и быстрым. Hong et al. (2017) показали, что множественные остеохондромы являются аутосомным скелетным заболеванием с неуловимым молекулярным механизмом. Для дальнейшего выяснения генетического ме-

ханизма заболевания исследовали китайское семейство с МО и обнаружили новую мутацию с изменением структуры (с.335\_336insA) в гене экзотозина 1 (*EXT1*) одного пациента с МО, исследовали посредством секвенирования экзона. Это было дополнительно подтверждено методом прямого секвенирования по Сэнгеру и сравнением с 200 неродственными здоровыми людьми из контрольной выборки [24].

Lin et al. (2014) в своих исследованиях показали, что секвенирование ДНК обнаружило мутантный ген *EXT1* в обоих случаях, в котором возникла мутация с.447delC (p.Ser149fsX156) в экзоне1 и нонсенс-мутация с.2034T>G (p.Tyr678X) в экзоне 10. Ни одна мутация не была обнаружена в контрольной группе [31]. Liu et al. (2015) проанализировали большую китайскую семью из пяти поколений с МЭХД. Секвенирование экзона было выполнено у трех лиц с МЭХД и трех здоровых родственников. Проведенное исследование подтвердило новую делецию С в кодоне 442 в 5-м экзоне гена экзотозина-1 (*EXT1*) в качестве единственной причины. При иммуногистохимическом анализе обнаружили, что уровень белка *EXT1* у пациентов с новой мутацией в исследовании был ниже уровня, чем у пациентов без мутации *EXT1* из другой семьи. Для более глубокого понимания они проанализировали спектр мутаций гена *EXT1*. Настоящее исследование должно способствовать дальнейшему пониманию МЭХД [25]. Medek et al. (2017) обнаружили у пяти пробандов различные мутации гена *EXT1*, приводящие к преждевременному стоп-кодону (p.Gly124Argfs \* 65, p.Leu191 \*, p.Trp364Lysfs \* 11, p.Val371Glyfs \* 10, p.Leu490Profs \* 31). У двух пробандов в геноме *EXT2* обнаружили нонсенс-мутации (p.Val187Profs \* 115, p.Cys319fs \* 46). Пять мутаций были новыми и две мутации у пробандов произошли de novo [23]. Sarrion et al. (2013) провели мутационный анализ генов *EXT1* и *EXT2* у 39 неродственных испанских пациентов, большинство из которых имели умеренный фенотип и искали корреляции генотипа-фенотипа. Нашли мутантный аллель у 37 пациентов, у 29 в *EXT1* и у 8 в *EXT2*. Пять мутаций в *EXT1* были делециями, идентифицированными MLPA. Были зафиксированы два случая мозаичности. Авторы отметили меньшее количество экзостозов у пациентов с новой описанной мутацией по сравнению с другими видами мутаций. Мутации в *EXT1* или *EXT2* были обнаружены у 95% ис-

панских пациентов. Восемнадцать из 37 мутаций были новыми [33]. Xu et al. (2017) обнаружили новую миссенс-мутацию (с.1385G> А) в 8-м экзоне и сплайсинг-мутацию (с.725 + 1G> С) в интроне 3 гена *EXT2*, которые отвечают за МО [3,44].

Полученные результаты полезны для расширения базы данных известных мутаций в *EXT1*, *EXT2* и в понимании генетической основы у пациентов с МЭХД, что может улучшить генетическое консультирование и пренатальную диагностику.

**Заключение.** Таким образом, множественная экзостозная хондродисплазия является достаточно распространенным наследственным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования. Заболевание характеризуется наличием множественных хрящевых экзостозов в районах костного роста. Гены, ответственные за МЭХД, являются генами-супрессорами канцерогенеза и расположены на трех различных хромосомах: *EXT1* (8q24), *EXT2* (11p12) и *EXT3* (19p). Спектр мутаций генов, приводящих к экзостозам и озлокачествлению, до сих пор не определен. Изучение генов *EXT*, их мутаций и причин злокачественной трансформации является как фундаментальной проблемой, способствующей пониманию закономерностей патогенеза, так и социально значимой задачей по диагностике, профилактике и прогнозированию данного заболевания.

## Литература

1. Боголепова Н.Н. Рентгенодиагностика доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований костей у детей / Н.Н. Боголепова, Е.В. Матюшевская // Вестник Чел. обл. – 2016. – №4(34). – С. 126-128.
2. Bogolepova N.N. X-ray diagnostics of benign tumors and tumor-like bone formations in children / N.N. Bogolepova, E.V. Matyushevskaya // Vestnik of the Chel. Reg. – 2016. – No.4(34). – P. 126-128.
3. Бочков Н.П. Наследственные болезни: национальное руководство / под ред. Акад. РАМН Н.П. Бочкова, акад. РАМН Е.К. Гинтера, акад. РАМН В.П. Пузырева. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. – С.935.
4. Bochkov N.P. Hereditary diseases: national leadership / ed. Acad. RAMS N.P. Bochkov, acad. RAMS E.K. Ginter, acad. RAMS V.P. Puzyrev. – M.: GEOTAR – Media, 2012. – P.935.
5. Генетические исследования населения Якутии / ФГБУ «Якут. науч. центр комплекс. мед. проблем СО РАМН», ФГБУ «НИИ мед. генетики» СО РАМН; [под ред. В.П. Пузырева, М.И. Томского]. – Якутск, 2014. – 333 с.
6. Genetic studies of the population of Yakutia / FGBU «Yakut. sci. center med. problems of SB RAMS», FGBU «Institute of Medical genetics» SB RAMS; [ed. V.P. Puzyrev, M.I. Tomskey]. - Yakutsk, 2014. - 333 p.
7. Зоткин А.В. Хирургическое лечение детей с

экзостозной хондродисплазией костей верхних и нижних конечностей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Зоткин. - Пенза: 2011. - 3 с.

Zotkin A.V. Surgical treatment of children with exostozny chondrodysplasia of bones of the upper and lower extremities: the author's abstract Dis. ... cand. med. sciences / A.V. Zotkin. - Penza: 2011. - 3 p.

5. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых: руководство для врачей / С.Т. Зацепин. - М.: Медицина, 2001. - 640 с.

Zatsepin S.T. Bone pathology of adults: a guide for doctors / S.T. Zatsepin. - M.: Medicine, 2001. - 640 p.

6. Лагунова И.Г. Клинико-рентгенологическая диагностика дисплазий скелета: монография / И.Г. Лагунова. - М.: Медицина, 1989. - 31 с.

Lagunova I.G. Clinical and X-ray diagnostics of skeletal dysplasia: monograph / I.G. Lagunov. - M.: Medicine, 1989. - 31 p.

7. Медико-генетическое изучение населения Республики Татарстан. VII. Разнообразие наследственной патологии в восьми районах / Р.А. Зинченко [и др.] // Мед. генетика. - 2014. - №11. - С. 15-29.

Medico-genetic study of the population of the Republic of Tatarstan. VII. Variety of hereditary pathology in eight regions / R.A. Zinchenko [et al.] // Med. genetics. - 2014. - Vol.11. - P. 15-29.

8. Результаты лечения детей с экзостозной хондродисплазией сложной анатомической локализации / В.В. Фохтин [и др.] // Современные технологии в диагностике и лечении. - 2014. №1. - С. 13-16.

Results of treatment of children with exostosis chondrodysplasia of complex anatomical localization / V.V. Fokhtin [et al.] // Modern technologies in diagnostics and treatment. - 2014. №1. - P. 13-16.

9. Семейный случай серпергации наследственной моторно-сенсорной нейропатии 1В типа с множественными экзостозами у монозиготных близнецов / В.П. Федотов [и др.] // Нервно-мышечные болезни. - 2015. - №1. - С. 48-52.

Family case of segregation of hereditary motor-sensory neuropathy 1B type with multiple exostoses in monozygotic twins / V.P. Fedotov [et al.] // Neuromuscular diseases. - 2015. № 1. - P.48-52.

10. Сочетание сахарного диабета и синдрома множественной экзостозной косто-хрящевой хондродисплазии / Н.С. Шишкина [и др.] // Сахарный диабет. - 2004. - №4. - С. 34-36.

Shishkina N.S. The combination of diabetes mellitus and the syndrome of multiple exostotic bone-cartilaginous chondrodysplasia / N.S. Shishkina [et al.] // Diabetes mellitus. - 2004. - Vol.4. - P. 34-36.

11. Чеснокова Г.Г. Изучение структурных аномалий и точковых мутаций генов *EXT1* и *EXT2* при множественной экзостозной хондродисплазии и спорадических злокачественных новообразованиях: автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.15 / Г.Г. Чеснокова. - М., 1999. - 24 с.

Chesnokova G.G. Study of structural anomalies and point mutations of *EXT1* and *EXT2* genes with multiple exostosis chondrodysplasia and sporadic malignant neoplasms: author's abstract. Dis. ... cand. Biol. Sciences: 03.00.15 / G.G. Chesnokova. - M., 1999. - 24 p.

12. Шавырин Д.А. Диагностика и хирургическое лечение опухолей и опухолеподобных заболеваний костей, образующий коленный сустав, у взрослых: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.15 / Д.А. Шавырин. - М., 2014. - 23 с.

Shavyrin D.A. Diagnostics and surgical treatment of tumors and tumor-like bone diseases forming the knee joint in adults: dis. ... doc. med. sciences: 14.01.15 / D.A. Shavyrin. - M., 2014. - 23 p.

13. A broad spectrum of genomic changes in latinamerican patients with *EXT1/EXT2*-CDG / M. Delgado [et al.] // Sci Rep. - 2014. Sep 4:6407. - P.1-7.

14. A. Splice Mutation and mRNA Decay of *EXT2* Provoke Hereditary Multiple Exostoses / C. Tian [et al.] // Plos One - 2014. - Vol.9. - P.1-9.

15. Breakpoint characterization of large deletions in *EXT1* or *EXT2* in 10 Multiple Osteochondromas families / L. Jennes [et al.] // BMC Med Gen. - 2011. - P.1-9.

16. Cloning of the putative tumour suppressor gene for hereditary multiple exostoses (*EXT1*) / J. Ahn [et al.] // Nature Genet. - 1995. - Vol.11. - P. 137-143.

17. Deletion of exon 8 from the *EXT1* gene causes multiple osteochondromas (MO) in a family with three affected members / L. Zhuang [et al.] // Spr Plus. - 2016. - P.1-9.

18. Eileen M. Multiple osteochondromas in the archaeological record: a global review / M. Eileen, J. Catriona, McKenzie // J of Arch Sci. - 2010. - Vol.37. - P. 2255-2264.

19. Evaluation of locus heterogeneity and *EXT1* mutations in 34 families with hereditary multiple exostoses / W.H. Raskind [et al.] // Hum. Mutat. - 1998. - Vol.11. - P. 231-239.

20. Genetic skeletal dysplasias in the Museum of Pathological Anatomy, Vienna / P. Beighton [et al.] // Am. J. Med. Genet. - 1993. - Vol.47 - P. 843-847.

21. Hereditary multiple exostoses (EXT): mutational studies of familial *EXT1* cases and EXT-associated malignancies / J. T. Hecht [et al.] // Genet. - 1997. - Vol.60. - P.80-86.

22. Hip Joint Osteochondroma: Systematic Review of the Literature and Report of Three Further Cases / A. Makhdom [et al.] // Ard in Orth. - 2014. - P.1-10.

23. Hereditary Multiple Exostoses: Clinical, Molecular and Radiologic Survey in 9 Families / K. Medek [et al.] // Prag Med Rep. - 2017. - Vol.118. - P.87-94.

24. Identification of a novel mutation in the *EXT1* gene from a patient with multiple osteochondromas by exome sequencing / G. Hong [et al.] // Mol Med Rep. - 2017. - Vol.15. - P.657-664.

25. Identification of a novel *EXT1* mutation in patients with hereditary multiple exostoses by exome sequencing / H. Liu [et al.] // Onc Rep. - 2015. - P.547-552.

26. Identification of a novel frameshift mutation of the *EXT2* gene in a family with multiple osteochondroma / P. Xia [et al.] // Oncology Letters. - 2016. - Vol.11. - P.105-110.

27. Krooth R. Diaphysial aclasis (multiple exostoses) on Guam / R. Krooth, M. Macklin, T. Hilbish // Am. J. Hum. Genet. - 1961. - Vol.13. - P.340-347.

28. Large-scale mutational analysis in the *EXT1* and *EXT2* genes for Japanese patients with multiple osteochondromas / D. Ishimaru [et al.] // BMC Gen. - 2016. - P.17-52.

29. Mutational screening of *EXT1* and *EXT2* genes in Polish patients with hereditary multiple exostoses / A. Jamsheer [et al.] // J App Gen. - 2014. - P.183-188.

30. Mutation Screening for the *EXT1* and *EXT2* Genes in Chinese Patients with multiple Osteochondromas / Q. Kang [et al.] // Arch. of Med. Res. - 2013. - Vol.44. - P.542-548.

31. Mutant *EXT1* in Taiwanese Patients with Multiple Hereditary Exostoses / W-D. Lin [et al.] // BioMed. - 2014. - Vol.4. - P.23-28.

32. Mutation screening of the *EXT1* and *EXT2* genes in patients with hereditary multiple exostoses / C. Philippe [et al.] // Genet. - 1997. - Vol.61. - P.520-528.

33. Mutations in the *EXT1* and *EXT2* genes in Spanish patients with multiple osteochondromas / P. Sarrion [et al.] // Sci Rep. - 2013. - Vol.3. - P.1-7.

34. Novel mutation of *EXT2* identified in a large family with multiple osteochondromas / X-J. Chen [et al.] // Mol Med Rep. - 2016. - Vol.14. - P. 4687-4691.

35. Novel mutations in the *EXT1* gene in two consanguineous families affected with multiple hereditary exostoses (familial osteochondromatosis) / Faiyaz-UI-Haque [et al.] // Clin. Genet. - 2004. - Vol.66. - P.144-151.

36. New mutations of *EXT1* and *EXT2* genes in German patients with multiple osteochondromas / W. Heinritz [et al.] // Genet. - 2009. - Vol.73. - P.283-291.

37. Novel and Recurrent Mutations in the *EXT1* and *EXT2* Genes in Chinese Kindreds with Multiple Osteochondromas / Y. Wu [et al.] // J Orthop Res. - 2013. Vol.9. - P.1492-1499.

38. Pacifici M. Hereditary Multiple Exostoses: New Insights into Pathogenesis, Clinical Complications, and Potential Treatments / M. Pacifici // Curr Ost Rep. - 2017. - P.142-152.

39. Positional cloning of a gene involved in hereditary multiple exostoses / W. Wuyts [et al.] // Hum. Molec. Genet. - 1996. - Vol.5. - P.1547-1557.

40. Pathogenic Gene Screening and Mutation Detection in a Chinese Family with Multiple Osteochondroma / X. Wang [et al.] // Genet. Test. And Molec. Biomark. - 2012. - Vol.16. - P.827-832.

41. Seki H. Mutation Frequencies of *EXT1* and *EXT2* in 43 Japanese Families With Hereditary Multiple Exostoses / H. Seki // Am J of Med Gen. - 2001. - P.59-62.

42. The putative tumour suppressor *EXT1* alters the expression of cell-surface heparan sulfate / C. McCormick [et al.] // Nature Genet. - 1998. - Vol.19. - P.158-161.

43. The *EXT2* multiple exostoses gene defines a family of putative tumour suppressor genes / D. Stickens [et al.] // Nature Genet. - 1996. - Vol.14. - P.25-32.

44. Xu Y. Identification of mutations in *EXT1* and *EXT2* genes in six Chinese families with multiple osteochondromas / Y. Xu, Q. Kang, Z. Zhang // Mol Med Rep. - 2017. - Vol.4. - P.5599-5605.

45. Zhang F. Exome Sequencing and Functional Analysis Identifies a Novel Mutation in *EXT1* Gene That Causes Multiple Osteochondromas / F. Zhang // Plos One. - 2013. - Vol.8. - P.1-5.

46. 20 novel point mutations and one large deletion in *EXT1* and *EXT2* genes: Report of diagnostic screening in a large Italian cohort of patients affected by hereditary multiple exostosis / M. Ciavarella [et al.] // Gene. - 2013. Vol.515. - P.339-348.