



# Дифференциальный диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки

А.С. Цуканов, В.П. Шубин, А.М. Кузьминов, М.Х. Тобоева, Т.А. Савельева, В.Н. Кашников, Ю.А. Шельгин

ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация

**Цель исследования.** Разработать критерий для дифференциального диагноза между *MutYH*-ассоциированным полипозом и спорадическими полипами толстой кишки.

**Материал и методы.** Поиск мутаций в гене *MutYH* осуществлялся с помощью методов ПЦР, электрофореза и прямого секвенирования среди: 18 пациентов моложе 45 лет, у которых диагностировано более 100 полипов в толстой кишке; 86 больных старше 45 лет, имеющих от 4 до 100 полипов; а также 150 человек контрольной выборки.

**Результаты.** Мутации в гене *MutYH* выявлены у 2 из 18 больных, имеющих более 100 полипов. Среди 86 пациентов с 4–100 полипами, мутации найдены у 10 человек, у которых насчитывалось более 20 полипов. Мутаций не выявлено ни у одного пациента, имеющего от 4 до 19 полипов ( $p < 0,05$ ). Установлено патогенное значение для развития заболевания не только биаллельных, но и моноаллельных мутаций.

**Выводы.** Впервые установлена нижняя граница количества полипов, позволяющая дифференцировать *MutYH*-ассоциированный полипоз со спорадическими полипами.

**Ключевые слова:** *MutYH*-ассоциированный полипоз, семейный аденоматоз толстой кишки, наследственные мутации, колоректальный рак

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Цуканов А.С., Шубин В.П., Кузьминов А.М., Тобоева М.Х., Савельева Т.А., Кашников В.Н., Шельгин Ю.А. Дифференциальный диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(6):51–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57>

## Differential Diagnosis of *MutYH*-Associated Polyposis from Sporadic Colon Polyps

Alexey S. Tsukanov, Vitaly P. Shubin, Alexander M. Kuzminov, Margarita Kh. Toboeva, Tatyana A. Savelyeva, Vladimir N. Kashnikov, Yury A. Shelygin

A.N. Ryzhykh State Scientific Centre for Coloproctology, Moscow, Russian Federation

**Aim.** In this research, we aim to develop a criterion for differentiating *MutYH*-associated polyposis from sporadic colon polyps.

**Materials and methods.** A search for mutations in the *MutYH* gene was carried out using the PCR, electrophoresis and direct sequencing methods among the following groups of people: 18 patients under 45 years old with more than 100 polyps diagnosed in the large intestine; 86 patients over 45 years old with 4–100 polyps; 150 people of the control group.

**Results.** Mutations in the *MutYH* gene were detected in 2 out of 18 patients having more than 100 polyps. Among 86 patients with 4–100 polyps, mutations were found in 10 people having more than 20 polyps. Mutations in the *MutYH* gene were not detected in patients with 4–19 polyps ( $p < 0.05$ ). The pathogenic significance of the disease development was established not only for biallelic, but also for monoallelic mutations.

**Conclusion.** For the first time, the lower limit of the polyp number has been established, allowing the *MutYH*-associated polyposis to be differentiated from sporadic polyps.

**Keywords:** *MutYH*-associated polyposis, familial adenomatous polyposis of the large bowel, hereditary mutations, colorectal cancer.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**For citation:** Tsukanov A.S., Shubin V.P., Kuzminov A.M., Toboeva M.Kh., Savelieva T.A., Kashnikov V.N., Shelygin Yu.A. Differential Diagnosis of *MutYH*-Associated Polyposis from Sporadic Colon Polyps. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;28(6):51–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57>

В 2015 году в Российской Федерации диагностировано более 62 000 новых случаев колоректального рака. В структуре заболеваемости российских пациентов обоих полов рак толстой кишки (РТК) вышел уже на второе место среди всех онкологических заболеваний [1]. Необходимо отметить, что примерно 5 % от всех случаев заболевания обусловлено наследственной предрасположенностью с известной молекулярно-генетической причиной. К основным наследственным формам колоректального рака относятся синдром Линча, аденоматозные полипозные синдромы и гамартонные полипозные синдромы [2, 3]. Среди аденоматозных полипозных синдромов наиболее известным является семейный аденоматоз толстой кишки [4]. Принято выделять две основные формы данного заболевания: классическая, которая встречается более чем у 90 % больных и характеризуется сотнями (и даже тысячами) полипов в толстой кишке и ранним возрастом (до 35–45 лет) развития колоректального рака на их фоне; и ослабленная (примерно 8 % пациентов), при которой в толстой кишке пациента выявляется менее 100 аденоматозных полипов, а рак диагностируется в возрасте после 45–50 лет [3, 5]. Поскольку ослабленная форма заболевания является довольно редкой, для ее дифференциальной диагностики разрабатывались различные критерии отбора. Так, согласно данным М. Nielsen и соавторов, ослабленную форму нужно подозревать в семье, где у двух родственников в возрасте старше 30 лет диагностировано от 10 до 99 колоректальных полипов [6]. Критерий, предложенный А. Knudsen и соавторами, указывает на наличие от 3 до 99 аденоматозных полипов у больного в возрасте старше 20 лет [7]. Однако ни один из этих критериев не является окончательным, что указывает на целесообразность разработки новых рекомендаций.

Молекулярно-генетической причиной семейного аденоматоза толстой кишки, как правило, являются наследственные мутации в гене *APC* [8]. Гетерозиготные мутации этого гена встречаются примерно у 50–75 % пациентов с классической формой заболевания [9, 10], а также у 10–30 % с ослабленной формой аденоматозного полипоза [3]. Риск развития полипоза у носителя мутации в гене *APC* достигает 100 %, а встречаемость мутаций у европейцев колеблется от 1:5000 до 1:10 000 [11]. Среди пациентов с клиникой семейного аденоматоза без патогенных вариантов в гене *APC* были обнаружены мутации в гене *MutYH*. В 2002 году Al-Tassan и соавторы описали «семью N», в которой у нескольких родственников были диагностированы множественные аденоматозные полипы или случаи рака толстой кишки, а мутаций

в гене *APC* обнаружено не было [12]. Анализ соматических мутаций в гене *APC* непосредственно в полипах и аденокарциномах продемонстрировал высокий процент замен G:C на T:A, что указывало на дефект в системе эксцизионной репарации ДНК. Дальнейший поиск уже наследственных мутаций в генах, отвечающих за эксцизионную репарацию, позволил авторам идентифицировать герминальные мутации в компаунд-гетерозиготном состоянии в гене *MutYH* у всех пораженных родственников [12]. Таким образом, был впервые описан наследственный полипозный синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, получивший название *MutYH*-ассоциированный полипоз (МАР). Ген *MutYH* располагается на первой хромосоме в участке 1p34.1, включает 16 экзонов и кодирует белок эксцизионной репарации ДНК, участвующий в восстановлении окислительного повреждения гуанина. В полипах и опухолях толстой кишки у пациентов с герминальными мутациями в гене *MutYH* довольно часто обнаруживаются не только соматические мутации в гене *APC*, но и мутацию с.34G>T в гене *KRAS* [13]. Как правило, у больных с МАР в гене *MutYH* обнаруживаются патогенные миссенс-мутации, при этом у европейцев в 80 % случаев детектируются варианты р.Y165C (р.Y179C) и р.G382D (р.G396D). Однако ни одна из этих мутаций не встречается у азиатов и евреев, что указывает на наличие популяционных различий в спектре мутаций в гене *MutYH* [14, 15]. Кроме того, необходимо отметить, что в некоторых популяциях было продемонстрировано значение не только биаллельных, но и моноаллельных мутаций в гене *MutYH* в развитии полипоза. Так, исследователи из Канады и Финляндии продемонстрировали значение гетерозиготных мутаций для риска развития колоректального рака [16, 17]. Кроме того, мультицентровое исследование, включающее 3811 пациентов с колоректальным раком, а также 2802 пробы контрольной выборки, показало, что носители гетерозиготных мутаций подвергаются повышенному риску развития рака толстой кишки [18].

Как правило, *MutYH*-ассоциированный полипоз клинически напоминает ослабленную форму семейного аденоматоза толстой кишки, при которой частота герминальных мутаций в гене *APC* у больных не превышает 10–30 % [3]. Наследственные мутации в гене *MutYH* у пациентов, имеющих менее 100 полипов, обнаруживаются в 20–30 % случаев [19]. Кроме того, примерно у 10 % больных, имеющих более 100 колоректальных полипов, у которых не выявлено мутаций в гене *APC*, также могут встречаться мутации в гене *MutYH* [20].

Всем пациентам с *MutYH*-ассоциированным полипозом показано выполнение эндоскопического обследования толстой кишки уже с возраста 25 лет каждые 1–2 года. Больным, у которых невозможно удалить все аденоматозные полипы при колоноскопии, необходимо выполнение профилактической колэктомии, поскольку риск развития у них рака толстой кишки может достигать 100 % [3].

Данная статья посвящена проведенному в отделе и кабинете лабораторной генетики ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России системному исследованию по разработке критериев для проведения дифференциального диагноза у российских пациентов между *MutYH*-ассоциированным и спорадическим полипозом.

## Материал и методы исследования

ДНК-диагностика проведена 18 пациентам в возрасте от 16 до 45 лет, у которых при эндоскопическом обследовании в толстой кишке выявлено более 100 аденоматозных полипов (клинический диагноз — «Семейный аденоматоз толстой кишки, классическая форма»), а также у 86 пациентов в возрасте старше 45 лет (46–77), имеющих от 4 до 100 колоректальных полипов. У всех 104 пациентов предварительно было проведено молекулярно-генетическое исследование, установившее отсутствие наследственной мутации в гене *APC*. Для контрольной выборки отобрано 150 человек в возрасте от 45 до 77 лет, у которых при проведении плановой колоноскопии по поводу геморроя, синдрома раздраженного кишечника или свищей не было диагностировано полипов или колоректального рака, а их родители не страдали от злокачественных новообразований. Все больные и участники контрольной выборки проходили плановое обследование, клинический мониторинг или хирургическое лечение в ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России с октября 2012 по январь 2018 года. От всех пациентов, вовлеченных в исследование, а также участников контрольной группы было получено информированное согласие. У всех пациентов и представителей контрольной выборки производился забор крови.

Выделение геномной ДНК из лимфоцитов периферической крови пациентов и участников контрольной группы производили с помощью набора «АмплиПрайм ДНК-сорб-В» (ДНК технология, Россия) согласно протоколу производителя. Амплификацию 16 кодирующих экзонов гена *MutYH* проводили с помощью набора праймеров, подобранных с использованием программного ресурса Primer3 software (<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/primer3/input.htm>). Варианты нуклеотидной последовательности амплифицированных участков гена *MutYH* выявляли с помощью метода анализа однонитевого конформационного полиморфизма (Single-Stranded Conformation Polymorphism, SSCP). Электрофорез проводили

в 10 % полиакриламидном геле. Фрагменты ДНК с электрофоретически обнаруженными вариантами секвенировали по двум комплементарным цепям с помощью прибора «ABI PRISM 3500» (8 capillaries; Applied Biosystems). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0.

## Результаты исследования и их обсуждение

Молекулярно-генетическое исследование гена *MutYH*, выполненное у 18 пациентов в возрасте от 16 до 45 лет с более чем 100 аденоматозными полипами, позволило обнаружить герминальные мутации в гене *MutYH* у 2 пациенток.

Мутация p.G382D (c.1145G>A) в гетерозиготном состоянии выявлена у больной 36 лет, у которой в анамнезе был рак толстой кишки на фоне аденоматозного полипоза в возрасте 16 лет. Согласно данным одного из наиболее крупных исследований, включающего 2332 пациента с гетерозиготными мутациями в гене *MutYH*, известно, что риск развития колоректального рака у подобных больных зависит от наличияотягощенного семейного анамнеза [21]. В связи с этим мы проанализировали родословную семьи данной пациентки и выяснили, что ее отец погиб от колоректального рака на фоне полипоза в возрасте 53 лет. Проведена ДНК-диагностика ее родного брата, у которого в возрасте 38 лет также обнаружены полипы, продемонстрировавшая у него наличие мутации p.G382D (c.1145G>A) в гене *MutYH*. Родословная описанной нами семьи указывает скорее на аутосомно-доминантный тип наследования, а следовательно, на патогенное значение мутации p.G382D в развитии аденоматозного полипоза. В дальнейшем был осуществлен поиск герминальной мутации p.G382D в гене *MutYH* у 150 человек контрольной выборки, но ни одной мутации у них найдено не было, что также говорит о значении данного наследственного варианта в развитии заболевания.

У второй пациентки выявлены 2 гетерозиготные наследственные мутации во втором кодирующем экзоне гена *MutYH*: p.P18L (c.53C>T) и p.G25D (c.74G>A) (рис. 1).

У пациентки уже в возрасте 19 лет был установлен клинический диагноз: «Семейный аденоматоз толстой кишки. Классическая форма» и проведено хирургическое вмешательство в объеме колэктомии с резекцией и демукозацией прямой кишки и формированием тонкокишечного внутритазового резервуара, илеоректального анастомоза. В препарате удаленной толстой кишки было выявлено около 230 полипов.

Необходимо отметить, что герминальные миссенс-мутации p.P18L и p.G25D, найденные у обследованной пациентки, могут быть как в компунд-гетерозиготном состоянии (на разных

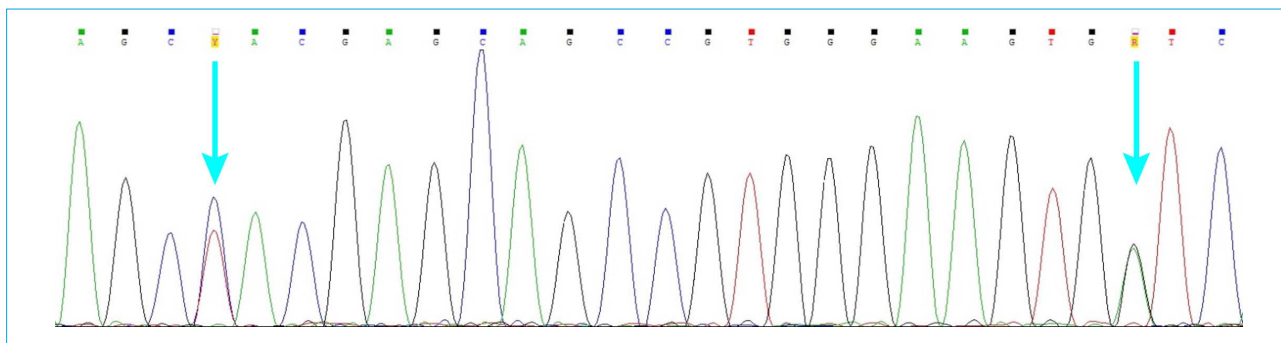


Рис. 1. Сиквенс фрагмента гена *MutYH*. Стрелками указаны наследственные миссенс-мутации p.P18L (с.53C>T) и p.G25D (с.74G>A)

Fig. 1. Sequence of the *MutYH* gene fragment. Arrows indicate hereditary missense mutations p.P18L (с.53C>T) and p.G25D (с.74G>A)

хромосомах), так и в составе общего гаплотипа (на одной хромосоме). В этой связи нами было проведено молекулярно-генетическое исследование у обоих родителей больной. В результате выполненной у родственников ДНК-диагностики выяснилось, что обе миссенс-мутации p.P18L и p.G25D имелись у матери пациентки. Соответственно у больной обе эти миссенс-мутации также находятся на одной хромосоме.

Таким образом, герминальные мутации в гене *MutYH* выявлены у 2 из 18 (11,1 %) больных, у которых в возрасте до 45 лет диагностировано более 100 аденоматозных полипов в толстой кишке, а также отсутствовала мутация в гене *APC*. Согласно данным L. Wang и соавторов, частота

встречаемости мутаций в гене *MutYH* у подобного рода пациентов также составляет 10 % [20].

Кроме того, молекулярно-генетическое исследование гена *MutYH* проведено у 86 пациентов, имеющих от 4 до 100 аденоматозных полипов в толстой кишке. Наследственные мутации были выявлены у 10 пациентов (табл. 1).

У двоих неродственных пациентов (A7 и A407) была выявлена миссенс-мутация p.G169D в гетерозиготном состоянии. У обоих пациентов в толстой кишке диагностировано более 20 полипов, а также колоректальный рак. При этом у обоих больных имелся онкологически отягощенный семейный анамнез, который характерен скорее для ауто-сомно-доминантного типа наследования. В связи

Таблица 1. Данные о пациентах с мутациями в гене *MutYH*

Table 1. Data on patients with mutations in the *MutYH* gene

Пациент Patient	Пол/Возраст Gender/Age	Полипы Polyps (n)	РТК у пациента T-Cell Receptor in patient	Мутация Mutation
A7	М/54 М/54	23	1	p.G169D
A30	М/58 М/58	Около 40 Аррох 40	1	p.G382D
A66	Ж/64 F/64	50–60	2	p.D382D
A88	Ж/48 F/48	Около 80 Аррох 80	1	p.Y165C/p.G169D
A102	М/59 М/59	Около 100 Аррох 100	1	p.C165C
A254	М/59 М/59	Около 80 Аррох 80	3	p.D382D
A255	Ж/58 F/58	Около 80 Аррох 80	-	p.C165C
A299	Ж/46 F/46	Около 100 Аррох 100	2	p.Y165C/p.R231H
A395	Ж/62 F/62	Более 50 More than 50	2	p.G382D/p.R231H
A407	Ж/69 F/69	Более 20 More than 20	3	p.G169D

с этим был проведен поиск герминальной мутации p.G169D в гене *MutYH* у 150 человек контрольной выборки. Ни одной мутации p.G169D у них найдено не было. Все описанные факты указывают на вероятное значение данного гетерозиготного наследственного варианта в развитии заболевания.

Еще одна гетерозиготная миссенс-мутация p.G382D выявлена у больного с диагнозом колоректального рака, у которого в толстой кишке было диагностировано около 40 аденоматозных полипов. Как уже указывалось выше, данный наследственный вариант не встретился у 150 человек контрольной выборки, что указывает на его значимость в развитии заболевания.

У семи пациентов выявлены биаллельные мутации в гене *MutYH* (табл. 1), соответственно, у них диагноз *MutYH*-ассоциированного полипоза был установлен без проведения дальнейших генетических исследований в контрольной выборке. Необходимо отметить, что все найденные биаллельные варианты являлись миссенс-мутациями, среди которых наиболее часто встретились p.Y165C и p.G382D (78,6 %), что характерно и для остальных европейских пациентов [14]. При этом у больных были детектированы и другие варианты миссенс-мутаций: p.G169D и p.R231H, что указывает на необходимость изучения всей нуклеотидной последовательности гена *MutYH*, а не только 7 и 13 кодирующих экзонов.

Крайне важно отметить, что у 9 из 10 пациентов с герминальными мутациями (у 7 — биаллельные, у 3 — моноаллельные) имелось от одного до трех случаев рака толстой кишки (табл. 1). Эти данные наглядно демонстрируют актуальность прицельного отбора пациентов с *MutYH*-ассоциированным полипозом, а также необходимость выполнения у них регулярного эндоскопического обследования и целесообразность хирургического вмеша-

тельства по удалению толстой кишки в том случае, когда проведение полипэктомии не представляется возможным, особенно с учетом высокой частоты скрытой малигнизации [3, 22].

Необходимо отметить тот факт, что мутации в гене *MutYH* определялись лишь у 10 из 34 пациентов (29,4 %), имеющих от 20 до 100 полипов. При этом у остальных 52 больных, в толстой кишке которых диагностировано от 4 до 19 полипов, мутаций в гене *MutYH* выявлено не было ни в одном наблюдении ( $p = 0,00001$ ). Хотелось бы подчеркнуть, что частота выявления мутации в гене *MutYH* не отличалась в группе больных, имеющих более 100 полипов (у 2 из 18 человек) ( $p > 0,05$ ). При объединении 2 выборок пациентов мутации в гене *MutYH* выявлены у 12 из 52 человек, имеющих более 20 полипов, и не найдены у 52 больных с количеством полипов от 4 до 19 ( $p = 0,0002$ ). Таким образом, мы вправе считать, что наличие более 20 полипов в толстой кишке позволяет подозревать у больного наличие *MutYH*-ассоциированного полипоза.

## Выводы

При молекулярно-генетическом исследовании, проведенном у 104 пациентов с множественными полипами толстой кишки, у 12 человек обнаружены наследственные мутации в гене *MutYH*. Продемонстрировано патогенное значение для развития заболевания не только биаллельных, но и моноаллельных наследственных мутаций в гене *MutYH*, а также установлена целесообразность изучения всех кодирующих экзонов данного гена.

Наличие *MutYH*-ассоциированного полипоза необходимо подозревать у пациентов, у которых в толстой кишке выявлено более 20 полипов и отсутствует мутация в гене *APC*.

## Литература / References

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (Заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Centre branch of the National Medical Research Radiological Centre, 2017. 250 p. (In Rus.)].
2. Семенов Д.А., Ачкасов С.И., Цуканов А.С., Сущков О.И. Синдром Линча. От «семьи G» до ДНК-диагностики (обзор литературы). Колопроктология. 2014;3:57–61 [Semenov D.A., Achkasov S.I., Tsukanov A.S., Sushkov O.I. Lynch syndrome. From “Family G” to DNA-diagnosics (literature review). Koloproktologiya. 2014;3:57–61 (In Rus.)].
3. Kastrinos F., Syngal S. Inherited Colorectal Cancer Syndromes. Cancer Journal. 2011; 17(6):405-15.
4. Цуканов А.С., Шельгин Ю.А., Фролов С.А., Кузьминов А.М. Семейный аденоматоз толстой кишки. Хирург. 2017;3:14–24 [Tsukanov A.S., Shelygin Yu.A., Frolov S.A., Kuzminov A.M. Familial adenomatous polyposis. Surgeon. 2017;3:14–24 (In Rus.)].
5. Burt R.W., Leppert M.F., Slattery M.L. et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. Gastroenterology. 2004;127:444–51.
6. Nielsen M., Hes F.J., Nagengast F.M. et al. Germline mutations in *APC* and *MUTYH* are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. Clinical genetics. 2007;71:427–33.
7. Knudsen A.L., Bisgaard M.L., Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. Familial Cancer. 2003;2:43–55.
8. Kinzler K.W., Nilbert M.C., Su L.K. et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. Science. 1991;253:661–5.
9. Rivera B., González S., Sánchez-Tomé E. et al. Clinical and genetic characterization of classical forms of familial adenomatous polyposis: a Spanish population study. Annals of Oncology. 2011;22:903–9.

10. Цуканов А.С., Поспехова Н.И., Шубин В.П. и др. Мутации в гене APC у российских пациентов с классической формой семейного аденоматоза толстой кишки. Генетика. 2017;53(3):356–63 [Tsukanov A.S., Pospekhova N.I., Shubin V.P. et al. Mutations in the APC gene in Russian patients with the classical form of familial adenomatous polyposis. Russian Journal of Genetics. 2017;53(3):356–63 (In Rus.)].
11. Rozen P., Macrae F. Familial adenomatous polyposis: The practical applications of clinical and molecular screening. Fam Cancer. 2006;5:227–35.
12. Al-Tassan N., Chmiel N.H., Maynard J. et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. Nat Genet. 2002;30:227–32.
13. Nielsen M., Morreau H., Vasen H.F., Hes F.J. MutYH-associated polyposis (MAP). Crit Rev Oncol Hematol. 2011;79:1–16.
14. Syngal S., Brand R.E., Church J.M. et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol. 2015;110:223–62.
15. Guarinos C., Juárez M., Egoavil C. et al. Prevalence and characteristics of MUTYH-associated polyposis in patients with multiple adenomatous and serrated polyps. Clin Cancer Res. 2014;20:1158–68.
16. Croitoru M.E., Cleary S.P. et al. Association between Biallelic and Monoallelic Germline MYH Gene Mutations and Colorectal Cancer Risk. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2004;96:1631–4.
17. Enholm S., Hienonen T., Suomalainen A. et al. Proportion and phenotype of MYH-associated colorectal neoplasia in a population-based series of Finnish colorectal cancer patients. American Journal of Pathology. 2003;163(3):837–2.
18. Cleary S.P., Cotterchio M., Jenkins M.A. et al. Germline MutYH Human Homologue Mutations and Colorectal Cancer: A Multisite Case-Control Study. Gastroenterology. 2009;136:1251–60.
19. Gismondi V., Meta M., Bonelli L. et al. Prevalence of the Y165C, G382D and 1395delGGA germline mutations of the MYH gene in Italian patients with adenomatous polyposis coli and colorectal adenomas. International Journal of Cancer. 2004;109:680–4.
20. Wang L., Baudhuin L.M., Boardman L.A. et al. MYH mutations in patients with attenuated and classic polyposis and with young-onset colorectal cancer without polypos. Gastroenterology. 2004;127:9–16.
21. Win A.K., Dowty J.G., Cleary S.P. et al. Risk of colorectal cancer for carriers of mutations in MUTYH, with and without a family history of cancer. Gastroenterology. 2014;146(5):1208–11.
22. Чернышов С.В., Орлова Л.П., Жданкина С.Н. и др. Высокая частота малигнизации ворсинчатых опухолей как фактор, определяющий необходимость трансанальных эндоскопических операций. Колопроктология. 2013;44(2):3–8 [Chernyshov S.V., Orlova L.P., Zhdankina S.N. et al. High incidence of hidden malignancies in villous tumors as a factor defining the transanal endoscopy. Coloproctology. 2013;44(2):3–8 (In Rus.)].

### Сведения об авторах

**Цуканов Алексей Сергеевич\*** — доктор медицинских наук, заведующий кабинетом лабораторной генетики ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих». Контактная информация: tsukanov81@rambler.ru; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2. ORCID: 0000-0001-8571-7462

**Шубин Виталий Павлович** — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела лабораторной генетики ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих». Контактная информация: shwit@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2. ORCID: 0000-0002-3820-7651

**Кузьминов Александр Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза толстой кишки ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих». Контактная информация: 9249591@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2. ORCID: 0000-0002-7544-4752

**Тобоева Маргарита Хетаговна** — клинический аспирант ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих». Контактная информация: rita.toboeva@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2.

**Савельева Татьяна Александровна** — врач отдела общей колопроктологии с группой изучения семейного аденоматоза толстой кишки ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих». Контактная информация: saveleva\_tatijana@mail.ru; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2.

### Information about the authors

**Alexey S. Tsukanov\*** — Dr. Sci. (Med.), Laboratory Head, Laboratory Genetics Office, A.N. Ryzhykh State Scientific Centre of Coloproctology. Contact information: tsukanov81@rambler.ru; 123423, Moscow, Saliama Adil str., 2. ORCID: 0000-0001-8571-7462

**Vitaly P. Shubin** — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Department of Laboratory Genetics Office, A.N. Ryzhykh State Scientific Centre of Coloproctology. Contact information: shwit@mail.ru; 123423, Moscow, Saliama Adil str., 2. ORCID: 0000-0002-3820-7651

**Alexander M. Kuzminov** — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of General Coloproctology Combined with a Group for Studying the Familial Adenomatous Polyposis, A.N. Ryzhykh State Scientific Centre of Coloproctology. Contact information: 9249591@mail.ru; 123423, Moscow, Saliama Adil str., 2. ORCID: 0000-0002-7544-4752

**Margarita Kh. Toboeva** — Post-Graduate Student, A.N. Ryzhykh State Scientific Centre of Coloproctology. Contact information: rita.toboeva@mail.ru; 123423, Moscow, Saliama Adil str., 2.

**Tatyana A. Savelyeva** — Doctor, Department of General Coloproctology Combined with a Group for Studying the Familial Adenomatous Polyposis, A.N. Ryzhykh State Scientific Centre of Coloproctology. Contact information: saveleva\_tatijana@mail.ru; 123423, Moscow, Saliama Adil str., 2.

**Кашников Владимир Николаевич** — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-лечебной работе ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих».

Контактная информация: info@gnck.ru; 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.  
ORCID: 0000-0002-5385-7898

**Шельгин Юрий Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный внештатный специалист-колопроктолог Министерства здравоохранения РФ, заведующий кафедрой колопроктологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», директор ФГБУ «Государственный научный центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих».

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

**Vladimir N. Kashnikov** — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Medical Work, A.N. Ryzhykh State Scientific Centre of Coloproctology.

Contact information: info@gnck.ru;  
123423, Moscow, Saliyam Adil str., 2.  
ORCID: 0000-0002-5385-7898

**Yuriy A. Shelygin** — Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Corresponding Member, Chief External Expert Coloproctologist, Ministry of Health of the Russian Federation, Departmental Head, Coloproctology department, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Director, A.N. Ryzhykh State Scientific Centre of Coloproctology.

Contact information: info@gnck.ru;  
123423, Moscow, Saliyam Adil str., 2.  
ORCID: 0000-0002-8480-9362

Поступила: 25.09.2018 Принята: 29.10.2018  
Received: 25.09.2018 Accepted: 29.10.2018

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author