

## КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ҐЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ МНОЖИННИМ ПОЛІПОЗОМ ТОВСТОЇ КИШКИ З НЕВСТАНОВЛЕНИМИ ЗА ДОПОМОГОЮ ТРАДИЦІЙНИХ МЕТОДІВ МУТАЦІЯМИ ҐЕНІВ APC ТА MYH

Проведено аналіз медичних карт, клінічне та молекулярно-генетичне обстеження 19 пробандів із множинним аденоматозним поліпозом, що мали до 100 чи більше поліпів товстої кишки. У 12 (63,1 %) з них традиційними методами не було виявлено мутацій генів APC та MYH. В цій групі спадкову форму захворювання встановлено у 3 (25 %) пробандів. Медіана віку маніфестації множинного поліпозу в APC-«негативних» пацієнтів займала проміжне місце між медіаною віку маніфестації при APC- і MYH-«позитивному» поліпозі. Позакишкові ознаки хвороби у APC-«негативних» пробандів траплялись рідше, ніж у APC-«позитивних». Половина пробандів із множинним поліпозом, у яких не було виявлено характерних мутацій APC і MYH, захворіли на рак товстої кишки. APC- і MYH-«негативні» пацієнти є генетично-гетерогенною групою.

**Ключові слова:** ген APC, ген MYH, мутації, APC/MYH-«негативні» пробанди, множинний поліпоз товстої кишки, рак товстої кишки.

**Вступ.** Клінічну гетерогенність сімейного аденоматозного поліпозу (САП) товстої кишки – захворювання, що трапляється в популяції з частотою 1 : 7000–1 : 10000 новонароджених, зумовлюють природжені мутації двох генів – APC і MutYH. Синдром характеризується кишковими і деякими позакишковими симптомами та онкологічними ускладненнями, найчастіше раком товстої кишки (РТК) [1–4]. Серед мутацій гена APC, що призводять до класичного фенотипу САП, найбільш розповсюдженими є делеції ділянок ДНК та точкові мутації – вставки (інсерції) одного чи двох нуклеотидів у кодуючій частині гена. Цей тип мутацій супроводжується зсувом рамки зчитування генетичного коду [1, 5, 6]. Пацієнти – носії мутацій гена APC – мають аутосомно-домінантний тип

успадкування САП [1], однак приблизно у 1/3 пацієнтів із САП та у більшості хворих із послабленим варіантом САП не встановлено мутацій APC [7]. У частини APC-«негативних» пацієнтів виявлено мутації гена BER (ексцизійна репарація), MutYH (MYH). У MYH-«позитивних» пацієнтів множинний поліпоз усп

ад-ковується аутосомно-рецесивно [3, 4, 8]. Найчастішими для європейської популяції є місенс-мутації гена MYH – Y165C і G382D [3].

Для визначення мутацій APC використовують різні екзон-специфічні скринінгові методи, такі як гетеродуплексний аналіз (HD), аналіз конформаційного поліморфізму однострочної ДНК (SSCP), секвенування ДНК, а для внутрішньокодонних ділянок – РТТ-тест [7, 9]. Відомо, що генні мутації можуть розміщуватися не лише в екзонах, але й в інтронах та на межі екзон-інтронних з'єднань (у ділянці сплайсингу). В деяких випадках точкові мутації можуть відбуватися у різних регуляторних послідовностях (наприклад, ділянки промотора чи інтронів), що впливає на характер експресії генів. Такі регуляторні мутації, як правило, не супроводжуються порушеннями структури і функції білкової молекули, а лише кількісними змінами відповідного білкового продукту в клітині [10]. Якщо мутації відбуваються в межах інтронів, виявлення їх традиційними методами є недоступним. Отже, ці пацієнти з множинним поліпозом будуть «негативними» за мутаціями генів APC і MYH. Генетичне консультування таких пацієнтів є великою проблемою у зв'язку з відсутністю маркерних мутацій. Великі мутації і місенс-варіанти найчастіше пов'язані з класичним фенотипом, в той час як мутації в ділянці сплайсингового з'єднання і мутації, зумовлені аномальною експресією ізо-

форм мРНК, більш пов'язані з послабленим варіантом САП (ПСАП). Існують труднощі у визначенні делецій чи дуплікацій розміром у кілька кілобаз, таких як делеції окремого екзону. З цієї причини справжня частота геномних перебудов у *APC*-«негативних» пацієнтів із САП є невідомою [7]. На сьогодні для виявлення незвичних перебудов, зчеплених із захворюванням, використовують метод визначення експресії генів. Зокрема, у 4 % пацієнтів із САП, «негативних» за мутаціями генів *APC* і *MYH*, встановлено природжені мутації *AXIN2* Wnt-сигнального шляху. Сучасні методи, зокрема MLPA (multiplex ligation depend probe), дозволяють скринувати 40 цільових послідовностей для виявлення делецій і дуплікацій [7, 9, 11].

Метою роботи є аналіз клінічних і генетичних особливостей сімей пробандів, «негативних» за мутаціями генів *APC* і *MYH*, із множинним аденоматозним поліпозом товстої кишки та пошук можливих маркерів для виявлення групи ризику серед близькоспоріднених родичів пробандів.

**Матеріал і методи.** Протягом 2004–2011 рр. проведено аналіз медичних карт, клінічне та молекулярно-генетичне обстеження 28 осіб (19 пробандів та 9 їхніх близькоспоріднених родичів) із множинним аденоматозним поліпозом з кількістю поліпів у товстій кишці, наближеною до 100 чи більше. Співвідношення чоловіків і жінок віком від 14 до 56 років становило 9 : 10.

Для встановлення діагнозу використовували загальноклінічний, ендоскопічний, променевий та лабораторний методи дослідження. З метою встановлення типу успадкування новоутворень здійснювали генеалогічний аналіз сімей пробандів у 3–4 поколіннях. Більшість хворих були мешканцями Львівської області. Перед забором крові для молекулярно-генетичних досліджень від кожного пацієнта отримали інформовану згоду на виконання цього аналізу. Для визначення мутацій генів *APC* і *MYH* використовували полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), скринінгові методи пошуку невідомих точкових мутацій. Для отримання характеристики мутацій проводили секвенування продуктів ПЛР.

Геномну ДНК виділяли з периферійної крові, використовуючи метод висолування. Застосовували праймери, що включали індивідуальні екзон-сплайсингові сайти [12]. Ампліфіковані

фрагменти гена *APC* перевіряли на наявність мутацій із використанням HD-аналізу та SSCP. Фрагменти ДНК, що формували гетеродуплекс під час проведення HD-аналізу чи відмінні варіанти SSCP, підлягали прямому секвенуванню продукту ПЛР із застосуванням секвенатора ABI 3700 згідно з інструкцією виробника. Найчастіші мутації гена *MYH* виявляли шляхом аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів. Фрагменти ДНК екзонів 7 і 13 гена *MYH* ампліфікували за допомогою ПЛР, використовуючи праймери 7F 5'-GGGACTGACGGGTGATCTCT-3', 7R 5'-TTGGAGTGAAGACTCAAGATT-3', 13F 5'-AGGGCAGTGGCATGAGTAAC-3', 13R 5'-GGCTATTCCGCTGCTCACTT-3' відповідно. Ампліфікований продукт екзону 7 обробляли ендонуклеазою MwoI. Заміна с.494A>G (Tyr165Cys) зумовлює виникнення сайту рестрикції для MwoI, і продукт 186 п.н. гідролізується на два фрагменти – 72 і 114 п.н. Продукт ПЛР екзона 13 (242 п.н.) гена *MYH* обробляли рестриктазою BlgIII із утворенням двох сайтів рестрикції – 82 і 160 п.н. Продукти ферментативної рестрикції розділяли в 3%-ному агарозному гелі та візуалізували за допомогою бромистого етидію.

Для виконання MLPA використовували набори SALSA MLPA KIT PO43APC (MCR, Нідерланди). Аналіз виконували згідно з інструкцією виробника (<http://www.mrc-holland.com>).

**Результати досліджень та їх обговорення.** На основі результатів молекулярно-генетичного дослідження зразків ДНК 19 пробандів із множинним аденоматозним поліпозом товстої кишки у 12 (63,1 %) осіб не виявлено мутацій генів *APC* і *MYH*, а у одного пробанда-жінки віком 25 років з множинними поліпами (понад 100) встановлено делецію 11–14 екзонів гена *APC* за допомогою методу MLPA. Брат цієї пацієнтки помер від метастатичного РТК на ґрунті поліпозу у віці 28 років, а батько – від раку підшлункової залози у віці 47 років. У пробанда і її уражених родичів були позакишкові симптоми хвороби – фіброми та аномалії розміщення зубів. Зокрема, великі делеції 2–4 екзонів було виявлено у 4 хворих із 300 сімей з Польщі, в яких діагностовано САП [13].

У групі хворих без встановлених традиційними методами мутацій співвідношення чоловіків і жінок становило 6 : 6. Дослідження по-

закишкової локалізації поліпів у 12 «негативних» за характерними мутаціями пробандів із множинним аденоматозним поліпозом виявило, що лише у двох пацієнтів поліпи знаходились поза межами товстої кишки – у тонкій кишці та матці. У половини APC-«позитивних» пробандів діагностовано поліпи шлунка, у одного МҮН-«позитивного» – поліпи жовчного міхура. Згідно з літературними даними у МҮН-«по-

зитивних» пацієнтів з біалельними мутаціями часто трапляються дуоденальні аденоми [3, 4]. Таким чином, існує різниця за позакишковою локалізацією поліпів у випадку наявності чи відсутності характерних мутацій у пробандів із множинними поліпами товстої кишки. В досліджуваній групі пробандів діагностували також позакишкові ознаки хвороби, що з'явилися або при народженні (природжені вади розвитку –

Таблиця 1. Клінічні особливості групи пацієнтів із множинним поліпозом товстої кишки, у яких проведено молекулярно-генетичне дослідження зразків ДНК крові

| Групи пацієнтів із поліпозом           | Локалізація поліпів поза товстою кишкою |             |               |       | ПВР  |                | Пухлини м'яких тканин (кількість осіб) | Наявність РТК | Інші новоутворення у родичів I ступеня спорідненості     |
|--|---|-------------|---------------|-------|--|----------------|--|---------------|--|
|  | шлунок                                  | тонка кишка | жовчний міхур | матка | спектр   | кількість осіб |  |               |  |
| APC-«негативні», $n = 14$ (I група)    | –                                       | +           | –             | +     | Аномалії розміщення органів<br>Аномалії росту зубів        | 1<br>1         | 3                                      | 7 (50 %)      | Рак молочної залози, рак простати, рак легень, невринома |
| APC-«позитивні», $n_1 = 10$ (II група) | ++                                      | –           | –             | –     | Аномалії лицевої частини черепа<br>Аномалії росту<br>ПГПЕС | 5<br>1<br>2    | 4                                      | 6 (60 %)      | –  |
| МҮН-«позитивні», $n_2 = 3$ (III група) | –                                       | –           | +             | –     | Аномалії розвитку зубів                                    | 1              | 3                                      | 1 (33 %)      | Рак легень   |

Примітка.  $n$  – кількість APC-«негативних» пробандів та їх близькоспоріднених родичів,  $n_1$  – кількість APC-«позитивних» пробандів та їх близькоспоріднених родичів,  $n_2$  – кількість МҮН-«позитивних» пробандів та їх близькоспоріднених родичів, ПГПЕС – природжена гіпертрофія пігментного епітелію сітківки.

Таблиця 2. Медіана віку маніфестації множинного поліпозу та раку товстої кишки у пацієнтів із кількістю поліпів понад 100

| Групи обстежених пацієнтів              | Медіана віку маніфестації захворювання, у роках |                              |                             |
|---|---|------------------------------|-----------------------------|
|   | APC-, МҮН-«негативні» (I група)                 | APC-«позитивні» (II група)   | МҮН-«позитивні» (III група) |
| Із поліпозом пробанди                   | 37 [14–56], ( $n = 12$ )                        | 28 [15–43], ( $n_1 = 4$ )    | 45 [40–49], ( $n_2 = 3$ )   |
| пробанди з близькоспорідненими родичами | 36 [14–59], ( $n^* = 25$ )                      | 30 [15–44], ( $n_1^* = 14$ ) | 42 [38–49], ( $n_2^* = 3$ ) |
| Із РТК пробанди                         | 43 [29–56], ( $n = 6$ );                        | 38 [32–43], ( $n_1 = 2$ )    | 40 ( $n_2 = 1$ )            |
| пробанди з близькоспорідненими родичами | 43 [29–59], ( $n^* = 12$ )                      | 37[29–44], ( $n_1^* = 7$ )   | 40 ( $n_2^* = 1$ )          |

Примітка.  $n$  – кількість пробандів;  $n^*$  – кількість уражених родичів пробандів.

ПВР), або у різні періоди життя хворих (пухлини м'яких тканин). ПВР виявили у двох пробандів: у одного – аномалії росту зубів, у другого – синдром Картагенера. Пухлини м'яких тканин спостерігали у 3 (25,0 %) пробандів. У *APC*-«позитивних» пробандів діагностували поєднані ПВР (найчастіше лицевої частини черепа) – у 3 (75,0 %), природжену гіпертрофію пігментного епітелію сітківки (ПГПЕС) – у двох; у половини пробандів траплялися пухлини м'яких тканин (фіброми) і десмоїдні пухлини, а також остеоми і кісти. Аналогічні аномалії та новоутворення характерні і для *APC*-«позитивних» близькоспоріднених родичів пробандів (табл. 1). Множинні ПВР є характерними для варіанта САП – синдрому Гарднера [14, 15]. Згідно з літературними повідомленнями множинні позакишкові симптоми характерні для класичного САП, зумовленого мутаціями між кодонами 1444 і 1578 [6, 7]. У *MUTN*-«позитивних» пацієнтів теж виявляють позакишкові ознаки хвороби, такі як ПГПЕС, пухлини кісток, фіброми, однак десмоїдні пухлини не є характерними для цієї групи хворих [4].

На основі аналізу родоводів 12 сімей пробандів із множинним поліпозом (I група – *APC*-«негативні») спадкову форму захворювання виявили у трьох пацієнтів. У межах сім'ї кількість хворих на САП становила від 3 до 9. Молекулярно-генетичне обстеження провели лише двом родичам пробандів цієї групи. Усі пробанди, у яких виявлено мутації гена *APC*, мали позитивний сімейний анамнез [16].

У родичів I ступеня спорідненості *APC*-«негативних» пацієнтів (I група) на відміну від пацієнтів із підтвердженими мутаціями гена *APC* і *MUTN* (II група) поряд із РТК виявляли новоутворення іншої локалізації за межами шлунково-кишкового тракту (табл. 1). 3 12 пробандів із множинним поліпозом (I група) на РТК захворіло 6 (50,0 %) пацієнтів (табл. 2), з них 3 мали первинно-множинний рак.

В табл. 2 наведено медіану віку маніфестації поліпозу і РТК у *APC*- і *MUTN*-«негативних», *APC*- і *MUTN*-«позитивних» пробандів та їхніх близькоспоріднених родичів.

Найменшу медіану віку маніфестації поліпозу і РТК встановлено у пацієнтів II групи, у яких виявлено мутації гена *APC*.

На рис. 1 наведено родовід сім'ї пробанда

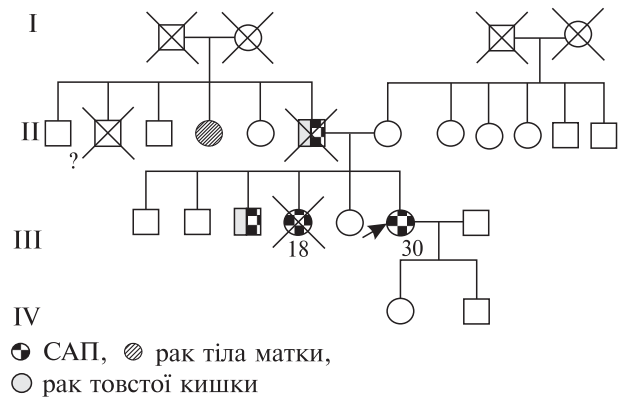


Рис. 1. Родовід сім'ї пробанда (OIM) із САП і РТК у родичів I ступеня спорідненості

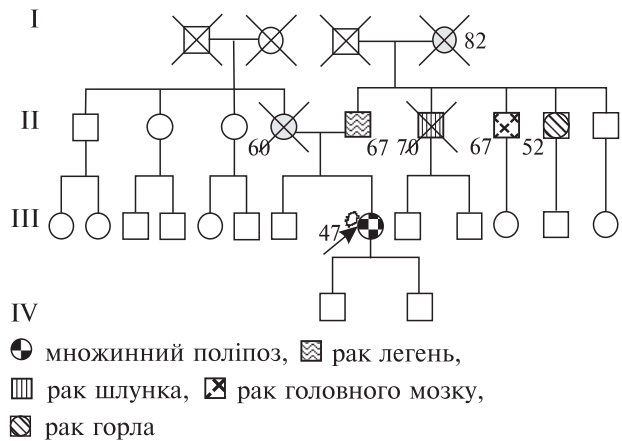


Рис. 2. Родовід сім'ї пробанда (БОБ), «негативної» за мутаціями *APC* та *MUTN* і з множинними випадками злоякісних новоутворень у близькоспоріднених родичів

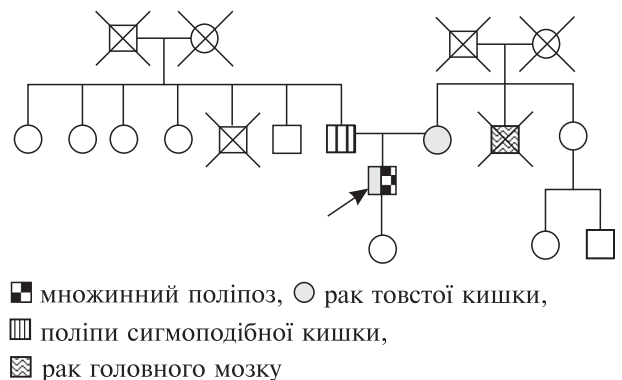


Рис. 3. Родовід сім'ї пробанда (ПМІ) з множинним поліпозом тонкої і товстої кишків із кількістю поліпів у товстій кишці понад 100 без встановлених мутацій *APC* та *MUTN*

(ОІМ) зі спадковою формою поліпозу (кількість поліпів понад 100), у якої не було виявлено мутацій генів *APC* та *MYH*. Робота пацієнтки не пов'язана зі шкідливостями. У хворої в зв'язку зі скаргами на дефекацію до 10 разів на добу з кров'ю розвинулася анемія, гіпоальбумінемія. Їй було виконано субтотальну резекцію товстої кишки. У рідної сестри пробанда спостерігали дефекації з кров'ю до 15–20 разів на добу, що спричинило поліорганну недостатність і смерть від некомпенсованої форми САП. Одним з пояснень виникнення поліпозу в цій сім'ї є, можливо, наявність у хворих нового типу мутацій гена *APC*, що призводять до спадкової алелеспецифічної втрати експресії РНК. Ймовірно, що у цих пацієнтів два алеля гена *APC* мають різний рівень експресії РНК. Втрата експресії одного алеля може успадковуватися і супроводжуватися фенотипом, характерним для САП. Мутації відбуваються в межах інтронів, тому їх виявлення традиційними методами є недоступним [7, 9, 17].

На рис. 2 наведено родовід сім'ї пробанда (БОБ) з множинним поліпозом, у якої не виявлено мутацій генів *APC* і *MYH*. Робота пацієнтки не пов'язана з професійними шкідливостями. В матері пробанда у віці 69 років діагностували РТК без поліпів, у батька – рак легень. У трьох сибсів батька спостерігали злоякісні новоутворення різної локалізації. Таким чином, у пробанда спостерігається спадкова схильність до виникнення новоутворень, що прослідковується по лінії батька протягом трьох поколінь.

На рис. 3 наведено родовід сім'ї пробанда (ПМІ) віком 40 років з множинним поліпозом тонкої і товстої кишок із кількістю поліпів у товстій кишці понад 100 (не встановлено мутацій генів *APC* і *MYH*). Робота цього пацієнта пов'язана зі шкідливостями (працював оприскувачем полів хімікатами). В його батька було виявлено три поліпи сигмоподібної кишки у віці 38 років, у матері – РТК у віці 62 років, однак поліпів не діагностовано.

За даними літератури поліпоз із кількістю поліпів понад 100 є генетично іншим захворюванням, ніж захворювання із поодинокими поліпами (<3) [18] чи з незначною їх кількістю, в конкретному випадку – з трьома поліпами. Тому, напевно, безпідставно стверджувати про типову спадкову форму захворювання (САП),

однак слід відзначити спадкову підвищену схильність до виникнення новоутворень товстої кишки з додатковим можливим впливом шкідливих професійних чинників.

Отже, *APC*-«негативні» пацієнти, як і *APC*-«позитивні», є генетично-гетерогенною групою з різним типом успадкування захворювання і різними за спектром позакишковими симптомами.

Таким чином, у зв'язку з відсутністю маркерних мутацій у пробандів із множинним поліпозом І групи характерними для них фенотиповими ознаками, що відрізняють їх від пробандів зі встановленими мутаціями, можуть бути наявність пухлин м'яких тканин, кісток, ПВР та ін. Ці симптоми особливо важливі для виявлення осіб групи ризику виникнення поліпозу при встановленні спадкової форми захворювання, незважаючи на те, що позитивний сімейний анамнез виявлено лише у 3 (25 %) пробандів І групи. Встановлено, що ПВР є менш характерними для *APC*-«негативних» пробандів порівняно з *APC*-«позитивними». У *APC*-«негативних» пробандів аденоми поза товстою кишкою траплялись рідше, ніж у *APC*-«позитивних», і знаходились у тонкій кишці та матці, в той час як у *APC*-«позитивних» пробандів частіше траплялися поліпи шлунка. Показано, що медіана віку маніфестації множинного поліпозу у *APC*-«негативних» пацієнтів займає проміжне місце між медіаною віку маніфестації при *APC*-«позитивному» і *MYH*-«позитивному» поліпозі. Половина пробандів із множинним поліпозом, у яких не виявлено характерних мутацій генів *APC* і *MutYH*, захворіли на РТК. У пацієнтів ІІ групи спостерігали дещо вищу частоту виникнення РТК. У родичів І ступеня спорідненості *APC*-«негативних» пацієнтів на відміну від пацієнтів із підтвердженими мутаціями генів *APC* і *MYH* поряд із РТК виявляли новоутворення іншої локалізації за межами шлунково-кишкового тракту. У більшості пробандів І групи не встановлено спадкової форми захворювання, причому у половини з них робота була пов'язана з професійними шкідливостями. Таким чином, *APC*-«негативні» пацієнти є генетично-гетерогенною групою.

Знання механізмів, завдяки яким на клітинному і біохімічному рівні реалізується патологічний ефект різних мутацій, є необхідною

умовою для вибору оптимальної стратегії визначення відповідних генних дефектів, трактування отриманих результатів, для відпрацювання нових ефективних методів лікування спадкових захворювань людини, а також для розуміння генетичної природи поліпозу на основі аналізу взаємозв'язку генотипу – фенотипу.

*M. Lozynska, A. Plawski, Y. Lozynskyu*

SI «Institute of Hereditary Pathology of Ukraine's NAMS», Lviv  
Institute of Human Genetics PAN, Poznan, Poland  
Lviv National Medical University of Danylo Halytskyu  
E-mail: maria\_lozynska@ukr.net

CLINICAL AND GENETIC FEATURES OF APC- AND MYH-MUTATION-NEGATIVE PATIENTS WITH MULTIPLE POLYPOSIS OF LARGE BOWEL THAT TESTED BY CONVENTIONAL METHODS

The genealogic analysis, molecular and clinical investigations has been carried out in 19 probands with multiple colorectal adenomas (approximately 100 or more). Twelve of these patients (63,1 %) were APC and MYH mutation-negative. Three (25 %) probands have positive family history. The median of the disease manifestation age in APC-negative patients was intermediate between the median of the disease manifestation age in APC- and MYH-positive patients. Extraintestinal manifestations in the APC-negative probands are more rare than in APC-positive patients. A half of APC- and MYH-negative probands with multiple polyposis had colorectal cancer. APC- and MYH-negative patients formed a genetically heterogeneous group.

*М.Р. Лозинская, А. Плавский, Ю.С. Лозинский*

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННЫМ ПОЛИПОЗОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ С НЕУСТАНОВЛЕННЫМИ ПРИ ПОМОЩИ ТРАДИЦИОННЫХ МЕТОДОВ МУТАЦИЯМИ ГЕНОВ APC И MYH

Проведен анализ медицинских карт, клиническое и молекулярно-генетическое обследование 19 пробандов с множественным аденоматозным полипозом, имеющих около 100 и больше полипов толстой кишки. У 12 (63,1 %) из них традиционными методами не выявлены мутации генов APC и MYH. В этой группе наследственную форму заболевания наблюдали у 3 (25 %) пробандов. Медиана возраста манифестации множественного полипоза у APC-«отрицательных» пациентов занимала промежуточное положение между медианой возраста манифестации

при APC- и MYH-«положительном» полипозе. Внекишечные признаки болезни у APC-«отрицательных» пробандов случались реже по сравнению с APC-«положительными». Половина пробандов с множественным полипозом, у которых не выявлены характерные мутации APC и MYH, заболели раком толстой кишки. APC- и MYH-«отрицательные» пациенты являются генетически-гетерогенной группой.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Delaini G.G., Skříčka T., Colucci G.* Intestinal polyps and polyposis. From genetics to treatment and follow up. – Springer, 2009. – 246 p.
2. *Chung D.C.* The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis // *Gastroenterol.* – 2000. – **119**. – P. 854–865.
3. *Sampson J.R., Jones S., Dolwani S., Cheadle J.P.* MutYH(MYH) and colorectal cancer // *Biochem. Soc. Transact.* – 2005. – **33**, № 4. – P. 679–683.
4. *Sieber O.M., Lipton L., Crabtree M. et al.* Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – **348**, № 9. – P. 791–799.
5. *Plawski A., Krokowicz P., Drews M. et al.* Mutacje genu APC u polskich chorych z FAP // *Proktologia.* – 2008. – **3**, № 9. – P. 291.
6. *Кузьминов А.М., Карпунин А.И., Сачков И.Ю. и др.* Локализация мутаций в APC-гене и клинический полиморфизм семейного аденоматоза // III съезд колопроктологов Украины, II съезд колопроктологов стран СНГ : Тез. докл. – Одесса, 2011. – С. 140–141.
7. *Renconen E.T., Nieminen P., Abdel-Rahman W.M. et al.* Adenomatous polyposis families that screen APC mutation-negative by conventional methods are genetically heterogeneous // *Clin. Oncol.* – 2005. – **23**. – P. 5651–5659.
8. *Cheadle J.P., Sampson J.R.* MUTYH-associated polyposis – from defect of base excision repair to clinical genetic testing // *DNA Rep.* – 2007. – **6**. – P. 274–279.
9. *Zhon X.L., Eriksson U., Werelins B. et al.* Definition of candidate low risk APC alleles in a Swedish population // *Ins. J. Cancer.* – 2004. – **110**. – P. 550–557.
10. *Иллариошкин С.Н.* ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 206 с.
11. *Meller J., Kanter-Smoler G., Nygren A.O.H. et al.* Identification of genomic deletions of the APC gene in familial adenomatous polyposis by two independent quantitative techniques // *Genet. Test.* – 2004. – **8**, № 3. – P. 248–256.
12. *Miyoshi Y., Ando H., Nagase H. et al.* Germ-line mu-

- tations of the *APC* gene in 53 familial adenomatous polyposis patients // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1992. – **89**. – P. 4452–4456.
13. *Plawski A., Slomski R.* *APC* gene mutations causing familial adenomatous polyposis in Polish patients // J. Appl. Genet. – 2008. – **49**, № 4. – P. 407–414.
14. *Hermann S.M., Adler Y.D., Schmidt-Petersen K. et al.* The concomitant occurrence of multiply epidermal cysts, osteomas and thyroid gland nodules is not diagnostic for Gardner syndrome in the absence of intestinal polyposis: a clinical and genetic report // Brit. J. Dermatol. – 2003. – **149**, № 4. – P. 877–883.
15. *Chimenes-Küstner E., Pascual M., Blanco I., Finestres F.* Hereditary familial polyposis and Gardner's syndrome : Contribution of the odontostomatology examination in its diagnosis and a case description // Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal. – 2005. – **10**. – P. 402–409.
16. *Лозинська М.Р., Плавські А., Лозинський Ю.С.* Внесок молекулярно-генетичних досліджень у ранню діагностику, прогнозування перебігу аденоматозного поліпозу товстої кишки та планування лікувальної тактики // Онкологія. – 2011. – **13**, № 4. – С. 282–287.
17. *Chapell A.* Genetic predisposition to colorectal cancer // Cancer – 2004. – **4**. – P. 769–780.
18. *Ривкин В.Л., Кирьянов И.В., Никитин А.М., Луккин В.В.* Полипы и полипоз толстой кишки. – М.: Медпрактика, 2005. – 151 с.

Надійшла 23.03.12