

<https://doi.org/10.33878/2073-7556-2026-25-1-12-18>



Молекулярно-генетическое исследование российских пациентов с подозрением на синдром ювенильного полипоза

Власко Т.А., Логинова А.Н., Баринов А.А., Пономаренко А.А.,
Цуканов А.С.

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России (ул. Саляма Адилы, д. 2, г. Москва, 123423, Россия)

РЕЗЮМЕ ЦЕЛЬ: продемонстрировать результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с подозрением на синдром ювенильного полипоза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ: молекулярно-генетическое исследование проведено у 30 пациентов из 28 семей (в одной семье было сразу 3 пораженных родственника), которые наблюдались с 2012 по 2024 гг. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови пациентов. Первым этапом секвенировали гены SMAD4 (NM_005359.6) и BMPR1A (NM_004329.3) методом Сэнгера, далее проводили поиск крупных перестроек методом MLPA. Последним этапом ДНК пациентов исследовали методом полноэкзомного секвенирования, с подтверждением выявленных вариантов методом секвенирования по Сэнгеру.

РЕЗУЛЬТАТЫ: при молекулярно-генетическом исследовании патогенные и вероятно патогенные варианты генов BMPR1A и SMAD4 были обнаружены в 18/28 семей (64,3%). В гене BMPR1A выявлено 11/18 (61,1%) наследственных вариантов, из которых 3 крупные делеции, в гене SMAD4 — 7/18 (38,9%) наследственных вариантов, среди них 1 крупная делеция и 1 крупная дупликация. Таким образом, сразу 5/18 (27,8%) наследственных вариантов данных генов являются крупными перестройками. В 5 семьях найдены ранее не описанные в мире герминальные варианты (3 — в гене BMPR1A, и 2 — в гене SMAD4), для всех установлено вероятно патогенное значение.

ВЫВОДЫ: всем пациентам с подозрением на синдром ювенильного полипоза необходимо исследование генов SMAD4 и BMPR1A методами секвенирования по Сэнгеру и MLPA, а при отрицательном результате — с помощью метода высокопроизводительного секвенирования; больным с наличием 20 и более аденоматозных новообразований толстой кишки, но с отсутствием патогенных/вероятно патогенных вариантов в генах APC и MUTYH, целесообразно сразу выполнять полноэкзомное секвенирование.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром ювенильного полипоза, SMAD4, BMPR1A, ДНК-диагностика, MLPA

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Власко Т.А., Логинова А.Н., Баринов А.А., Пономаренко А.А., Цуканов А.С. Молекулярно-генетическое исследование российских пациентов с подозрением на синдром ювенильного полипоза. *Колопроктология*. 2026; т. 25, № 1, с. 12–18. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2026-25-1-12-18>

Molecular genetic testing of russian patients with suspected juvenile polyposis syndrome

Tatiana A. Vlasko, Anna N. Loginova, Alexey A. Barinov,
Alexey A. Ponomarenko, Alexey S. Tsukanov

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology (Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia)

ABSTRACT AIM: to present the results of molecular genetic testing in patients with suspected juvenile polyposis syndrome (JPS).

PATIENTS AND METHODS: molecular genetic testing was performed on 30 patients from 28 families (one family had three affected relatives) who were followed from 2012 to 2024. DNA was isolated from patients' peripheral blood leukocytes. The initial step involved Sanger sequencing of the SMAD4 (NM_005359.6) and BMPR1A (NM_004329.3) genes, followed by screening for large rearrangements using MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). Finally, patient DNA was analyzed by whole-exome sequencing (WES), with confirmation of identified variants by Sanger sequencing.

RESULTS: pathogenic and likely pathogenic variants in the BMPR1A and SMAD4 genes were identified in 18 out of 28 families (64.3%). In the BMPR1A gene, 11 out of 18 (61.1%) germline variants were found, including three large

deletions. In the *SMAD4* gene, 7 out of 18 (38.9%) germline variants were detected, including one large deletion and one large duplication. Thus, 5 out of 18 (27.8%) germline variants in these genes were large rearrangements. In five families, previously unreported germline variants were identified (three in *BMPR1A* and two in *SMAD4*), all classified as likely pathogenic.

CONCLUSION: all patients with suspected juvenile polyposis syndrome should be tested for *SMAD4* and *BMPR1A* mutations using Sanger sequencing and MLPA. If the result is negative, high-throughput sequencing should be employed. For patients with 20 or more adenomatous colorectal neoplasms but no pathogenic/likely pathogenic variants in the *APC* and *MUTYH* genes, it is advisable to proceed directly to whole-exome sequencing.

KEYWORDS: juvenile polyposis syndrome, *SMAD4*, *BMPR1A*, DNA diagnostics, MLPA

CONFLICT OF INTEREST: the authors declare no conflict of interest

FOR CITATION: Vlasko T.A., Loginova A.N., Barinov A.A., Ponomarenko A.A., Tsukanov A.S. Molecular genetic testing of russian patients with suspected juvenile polyposis syndrome. *Koloproktologia*. 2026;25(1):12–18. (in Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2026-25-1-12-18>

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ: Власко Т.А., ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Салая Адиля, д. 2, Москва, 123423, Россия; e-mail: ta.vlasko@yandex.ru

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Vlasko T.A., Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Salyama Adilya st., 2, Moscow, 123423, Russia; e-mail: ta.vlasko@yandex.ru

Дата поступления — 28.10.2025
Received — 28.10.2025

После доработки — 18.12.2025
Revised — 18.12.2025

Принято к публикации — 17.02.2026
Accepted for publication — 17.02.2026

ВВЕДЕНИЕ

Синдром ювенильного полипоза (СЮП) — редкое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, которое характеризуется наличием множественных ювенильных полипов в желудочно-кишечном тракте [1].

Диагноз устанавливается при наличии одного из клинических критериев (5 или более ювенильных полипов в толстой кишке, наличие множественных ювенильных полипов на протяжении всего желудочно-кишечного тракта, любое количество ювенильных полипов при наличии данного диагноза в семейном анамнезе) или при молекулярно-генетическом подтверждении заболевания [1].

У пациентов с ювенильным полипозом количество полипов может варьировать от 5 до 200, при этом в толстой кишке, помимо ювенильных, могут встречаться и аденоматозные новообразования, что значительно затрудняет диагностику заболевания [2]. В литературе описаны клинические случаи, когда у пациентов с генетически подтвержденным диагнозом ювенильного полипоза выявлялись только аденоматозные новообразования толстой кишки [3].

На сегодняшний день ДНК-диагностика позволяет найти генетическую причину заболевания у 40–60% пациентов с СЮП, у которых обнаруживают патогенные (вероятно патогенные) варианты генов *SMAD4* (NM_005359.6; OMIM #600993) или *BMPR1A* (NM_004329.3; OMIM #601299), расположенных в хромосомах 18q21 и 10q22, соответственно [4]. Примерно в 20–30% наблюдений СЮП обусловлен патогенными/вероятно патогенными вариантами

гена *BMPR1A*, а в 20–30% — патогенными/вероятно патогенными вариантами гена *SMAD4* [4]. Оба гена являются супрессорами опухолевого роста, участвуют в сигнальных путях костных морфогенетических белков (*BMP*) и трансформирующего фактора роста бета (*TGF-β*), и влияют на такие клеточные процессы, как рост, дифференцировка и апоптоз [5]. Большинство патогенных вариантов представляют собой точковые мутации или небольшие делеции/вставки в кодирующих областях, однако около 15% вариантов являются протяженными перестройками [5,6]. Приблизительно 20–50% пациентов с синдромом ювенильного полипоза не имеют семейного анамнеза и обусловлены мутациями *de novo* [5–7]. На сегодняшний день для пациентов с подозрением на СЮП доступны различные стратегии молекулярно-генетического тестирования, включая одновременное тестирование генов *BMPR1A* и *SMAD4*, последовательное тестирование каждого гена, использование мультигенной панели, а также применение полноэкзомного или полногеномного секвенирования [8]. Для пациентов с клиническими признаками синдрома ювенильного полипоза необходимо проводить молекулярно-генетическое тестирование генов *BMPR1A* и *SMAD4*, включая анализ промоторных областей и крупных делеций/дупликаций [8].

ЦЕЛЬ

Продемонстрировать результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с подозрением на синдром ювенильного полипоза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Молекулярно-генетическое исследование проведено у 30 пациентов из 28 семей (в одной семье было сразу 3 пораженных родственника), которые наблюдались с 2012 по 2024 гг. После выполнения эндоскопического исследования толстой кишки было установлено, что среди 30 больных определяются: 14 пациентов с ювенильными полипами в толстой кишке, 11 пациентов со смешанными (ювенильными и аденоматозными) полипами и 5 — только с аденоматозными новообразованиями, у которых ранее проведенная ДНК-диагностика показала отсутствие патогенных вариантов в генах *APC/MUTYH*. Схема диагностического обследования пациентов указана на рис. 1.

ДНК выделяли из периферической крови пациентов с помощью автоматической станции MagNa Pure Compact, используя набор MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit (Roche). Концентрацию ДНК измеряли с помощью прибора Denovix, используя набор Qubit HS assay (Thermo Fisher). Секвенирование генов *SMAD4* и *BMPR1A* (экзоны с прилегающими интронами) по методу Сэнгера проводили на приборе «ABI PRISM 3500» (8 capillaries; Applied Biosystems), используя оригинальные праймеры-затравки. Крупные перестройки детектировали методом MLPA (MRC Holland SALSА MLPA Probemix P158-D1 JPS). Полноэкзомное секвенирование выполнено на секвенаторе NextSeq 550 (Illumina), согласно протоколу производителя. Патогенное и вероятно патогенное

значение, обнаруженных вариантов, изучалось с помощью рекомендаций CanVIG (CanVIG-UK Gene Specific Recommendations), а также ресурсов Franklin, GnomAD, Broad Institute Genomics и SpliceAI Lookup Broad Institute.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Патогенные/вероятно патогенные варианты генов *BMPR1A* и *SMAD4* обнаружены в 18 из 28 семей (64,3%): у 7/18 (38,9%) семей патогенный/вероятно патогенный вариант гена *SMAD4*, у 11/18 (61,1%) семей патогенный/вероятно патогенный вариант гена *BMPR1A*.

У 2/28 (7,1%) пациентов обнаружены миссенс-варианты, которые были классифицированы, как варианты неясного значения гена *BMPR1A*: с.385T > G p.(Leu129Val) и с.94G > C p.(Gly32Arg). У 8 пробандов из 28 семей (28,6%) наследственных вариантов генов *BMPR1A* и *SMAD4* обнаружено не было (Табл. 1).

В гене *BMPR1A* выявлено 11 патогенных/вероятно патогенных вариантов, из которых 3 — крупные делеции (Табл. 2).

В гене *SMAD4* — 7 вариантов, среди них 1 крупная делеция и 1 крупная дупликация (Табл. 3). В качестве примера приведем пациента и его родословную с наличием варианта с.425-6A > G в гене *SMAD4*, которые представлены на рисунках 2 и 3, соответственно.

Крайне важно отметить, что среди пациентов с наличием только аденоматозных полипов, было



Рисунок 1. Схема диагностического поиска пациентов с подозрением на синдром ювенильного полипоза

Figure 1. Diagnostic search scheme for patients with suspected juvenile polyposis syndrome

Таблица 1. Результаты молекулярно-генетического исследования семей (n = 28), включенных в исследование
Table 1. Results of a molecular genetic study of the families (n = 28) included in the study

Наследственные варианты	Гены	Частота
Патогенные/вероятно патогенные	SMAD4 BMPR1A	18/28 (64,3%)
Варианты неясного значения	BMPR1A	2/28 (7,1%)
Отсутствуют	–	8/28 (28,6%)

Таблица 2. Наследственные варианты гена BMPR1A (NM_004329.3) (n = 11)
Table 2. Hereditary variants of the BMPR1A gene (NM_004329.3) (n = 11)

Точковый вариант	Протяжённая перестройка	Новый вариант	Патогенность (критерии)
c.675 + 4del		да	LP* PM2 (M) PP3 (supp) PP1 (Strong)
c.1081C > T p.(Arg361Ter)		–	–
	del 9–13 ex [NC_000010.9g.(88662150_88667040)_ (88673810_?)del]	–	–
	del 8 ex [NC_000010.9 g.(88649700_88662150)_ (88662150_88667040)del]	–	–
c.127_128del p.(Lys43ValfsTer27)	–	да	LP PVS1 (VS) PM2 (M)
c.333 + 5G > C	–	–	–
c.128_137del p.(Lys43MetfsTer3)	–	–	–
c.1473 + 1G > T	–	–	–
c.1537_1559del p.(Thr513AlafsTer6)	–	да	LP PVS1 (VS) PM2 (M)
	del 1–5 ex [NC_000010.9 g.(?_88506400)_ (88641940_88649630)del]	–	–
c.355C > T p.(Arg119Cys)	–	–	–

Примечание: LP — likely pathogenic (вероятно патогенный)

обнаружено 2 варианта в гене BMPR1A (c.1081C > T; del 9–13 ex) и 3 варианта в гене SMAD4 (dup 2-12; c.705dup; c.705dup).

ОБСУЖДЕНИЕ

При соответствии клиническим критериям ювенильного полипоза у пациента первым этапом определяют

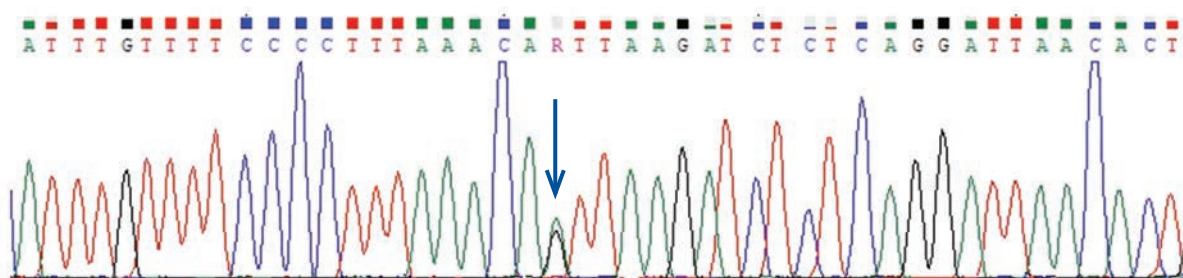


Рисунок 2. Секвенограмма патогенного варианта c.425-6A > G (указан стрелкой) в последовательности гена SMAD4 (NM_005359.6)

Figure 2. Sequenogram of the pathogenic variant c.425-6A > G (indicated by arrow) in the sequence of the SMAD4 gene (NM_005359.6)

Таблица 3. Наследственные варианты гена *SMAD4* (NM_005359.6) (n = 7)
Table 3. Hereditary variants of the *SMAD4* gene (NM_005359.6) (n = 7)

Точковый вариант	Протяжённая перестройка	Новый вариант	Патогенность (критерии)
c.346C > T p.(Gln116Ter)	–	да	LP PVS1 (VS) PM2 (M)
–	dup 2-12 [NC_000018.8 g.(46811230_46827460)_ (46858720_?)dup]	–	–
c.1081C > A p.(Arg361Ser)	–	–	–
c.425-6A > G	–	–	–
c.705dup* p.(Gly236ArgfsTer28)	–	да	LP PVS1 (VS) PM2 (M)
c.403C > T p.(Arg135Ter)	–	–	–
–	del 1 ex [NC_000018.8 g.(?_46810320)_ (46811230_46827460)del]	–	–

Примечание: LP — likely pathogenic (вероятно патогенный); * — вариант обнаружен у 3 пораженных родственников из одной семьи.

патогенные/вероятно патогенные варианты в генах *BMPR1A* и *SMAD4*. У больных при наличии смешанного полипоза или у пациентов с 20 и более аденоматозными новообразованиями в толстой кишке, прежде всего, определяют патогенные/вероятно патогенные варианты в генах *APC* и *MUTYH*, а при их отсутствии применяют метод полноэкзомного секвенирования [18–20]. Именно такой алгоритм позволяет диагностировать наличие синдрома ювенильного полипоза не только у больных со смешанными полипами (аденоматозные и ювенильные) в толстой кишке, но и у пациентов с наличием только аденоматозных новообразований.

В нашем исследовании частота патогенных/вероятно патогенных наследственных вариантов составила 64,3%, что выше подобной частоты в США, Германии, Израиле, Сингапуре, но ниже чем в Дании (Табл. 4). При этом частота крупных перестроек, выявленных нами, значительно выше (27,8%), чем в других странах, что говорит о необходимости включения метода MLPA в рутинную ДНК-диагностику для пациентов с подозрением на ювенильный полипоз, в том случае, когда при секвенировании по методу Сэнгера не выявляется у них точковых наследственных вариантов. Кроме того, в 5 семьях найдены ранее не описанные в мире герминальные варианты (3 — в гене *BMPR1A*, и 2 — в гене *SMAD4*) и для всех установлено вероятно патогенное значение. Стоит отметить, все новые варианты располагаются в разных частях исследуемых генов, а не в «горячих участках». Поэтому необходимо секвенировать всю кодирующую последовательность гена с прилегающими интронными областями. У пациентов, у которых не идентифицирован патогенный/вероятно патогенный вариант в генах *SMAD4* и *BMPR1A*, рекомендуется исследовать ген *PTEN* [7]. Однако при проведении полноэкзомного секвенирования у наших пациентов патогенных/вероятно

патогенных вариантов гена *PTEN* обнаружено не было. Согласно информации, одной из наиболее полных баз данных о мутациях в геноме человека HGMD Professional в мире, на данный момент описано более 160 патогенных/вероятно патогенных вариантов в гене *SMAD4* и более 180 — в гене *BMPR1A*. Так как частота выявляемых патогенных вариантов в различных генах у пациентов с СЮП не превышает 87%, нельзя исключить наличие других генов с патогенными/вероятно патогенными вариантами, ответственными за СЮП.

Выводы

Высокая частота патогенных/вероятно патогенных вариантов, в том числе наличие ранее не описанных

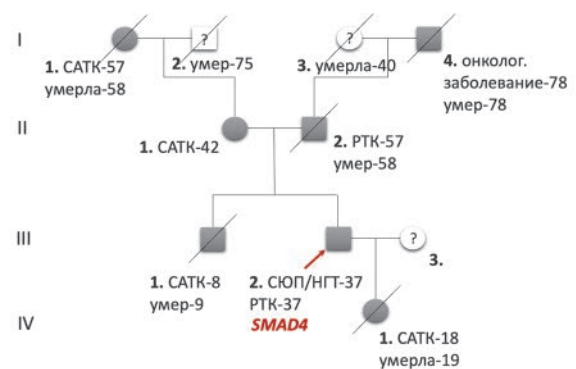


Рисунок 3. Родословная пациента с СЮП и патогенным вариантом c.425-6A > G в гене *SMAD4*

Figure 3. Pedigree of a patient with JPS and pathogenic variant c.425-6A > G in the *SMAD4* gene

Примечание: CATK — семейный аденоматоз толстой кишки; PTK — рак толстой кишки; СЮП — синдром ювенильного полипоза; НГТ — наследственная геморрагическая телеангиэктазия

Таблица 4. Патогенные варианты генов *SMAD* и *BMPR1A* у пациентов с ювенильным полипозом [10,13-15]
Table 4. Pathogenic variants of *SMAD* and *BMPR1A* genes in patients with juvenile polyposis [10,13-15]

Автор	Год	Страна	Семьи (n)	Частота патогенных вариантов (%) / гены	Число патогенных вариантов / гены	
					Точковые	Крупные делеции
S. Aretz [11]	2007	Германия	80	39/65 (60%) 23/39 (59%) <i>SMAD4</i> 16/39 (41%) <i>BMPR1A</i>	17 <i>SMAD4</i> 13 <i>BMPR1A</i>	6 <i>SMAD4</i> 3 <i>BMPR1A</i>
W.A. Van Hattem [12]	2008	США	27	13/27 (48%) 7/13 (53,8%) <i>SMAD4</i> 6/13 (46,2%) <i>BMPR1A/PTEN</i>	4 <i>BMPR1A</i> 7 <i>SMAD4</i>	2 <i>BMPR1A/PTEN</i>
S. Cohen [13]	2024	Израиль	124	55/124 (44%) 29/55 (52,7%) <i>SMAD4</i> 26/55 (47,3%) <i>BMPR1A</i>	–	–
J. Howe [14]	2004	США	77	30/77 (39%) 14/30 (46,7%) <i>MADH</i> 16/30 (53,3%) <i>BMPR1A</i>	–	–
D. Calva-Cerqueira [15]	2008	Сингапур	102	42/102 (41%) 20/42 (47,5%) <i>SMAD4</i> 22/42 (52,5%) <i>BMPR1A</i>	10 <i>SMAD4</i> 15 <i>BMPR1A</i>	10 <i>SMAD4</i> 7 <i>BMPR1A</i>
S.P. MacFarland [16]	2021	США	118	54/118 (46%) 27/54 (50%) <i>SMAD4</i> и 24/54 (44,4%) <i>BMPR1A</i> 3/54 (5,6%) <i>BMPR1A/PTEN</i>	24 <i>BMPR1A</i> 27 <i>SMAD4</i>	3 <i>BMPR1A/PTEN</i>
A.M. Jelsig [17]	2023	Дания	32	27/32 (87%) 19/27 (70,4%) <i>SMAD4</i> 7/27 (25,9%) <i>BMPR1A/PTEN</i> 1/27 (3,7%) <i>PTEN</i>	19 <i>SMAD4</i> 6 <i>BMPR1A</i> 1 <i>PTEN</i>	1 <i>BMPR1A/PTEN</i>

вариантов, указывает на необходимость применения комплексного подхода по молекулярно-генетической диагностике для пациентов с подозрением на СЮП. Всем пациентам целесообразно начинать исследование с генов *SMAD4* и *BMPR1A* методами секвенирования по Сэнгеру и MLPA, а при отрицательном результате — с помощью метода высокопроизводительного секвенирования; большим с наличием 20 и более аденоматозных новообразований толстой кишки, но с отсутствием патогенных/вероятно патогенных вариантов в генах *APC* и *MUTYH*, необходимо выполнять полноэкзомное секвенирование.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Концепция и дизайн исследования: Цуканов А.С., Баринов А.А., Власко Т.А.

Сбор и обработка материалов: Логинова А.Н., Власко Т.А.

Написание текста: Власко Т.А.

Редактирование: Баринов А.А., Цуканов А.С., Пономаренко А.А.

AUTHORS CONTRIBUTION

Concept and design of the study: Alexey S. Tsukanov, Alexey A. Barinov, Tatyana A. Vlasko

Collection and processing of the material: Anna N. Loginova, Tatyana A. Vlasko

Writing of the text: Tatyana A. Vlasko

Editing: Alexey A. Barinov, Alexey S. Tsukanov, Alexey A. Ponomarenko

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ (ORCID)

Власко Т.А. — 0000-0003-4533-6555

Логинова А.Н. — 0000-0002-7248-111X

Баринов А.А. — 0000-0002-1443-960X

Цуканов А.С. — 0000-0001-8571-7462

Пономаренко А.А. — 0000-0001-7203-1859

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS (ORCID)

Tatyana A. Vlasko — 0000-0003-4533-6555

Anna N. Loginova — 0000-0002-7248-111X

Alexey A. Barinov — 0000-0002-1443-960X

Alexey S. Tsukanov — 0000-0001-8571-7462

Alexey A. Ponomarenko — 0000-0001-7203-1859

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol.* 2015;110(2):223–262. doi: 10.1038/ajg.2014.435
- Gao XH, Li J, Zhao ZY, et al. Clinical and genetic risk factors for Fanconi anemia in juvenile polyposis patients. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):167. doi: 10.1186/s12876-020-01238-7
- Rosner G, Bannon SA, Mork M, et al. Adenomatous Polyposis Phenotype in *BMPR1A* and *SMAD4* Variant Carriers. *Clin Transl Gastroenterol.* 2022;13(10):e00527. doi: 10.14309/ctg.0000000000000527
- Vasen HFA, Tomlinson I, Castells A. Clinical management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(2):88–97. doi: 10.1038/nrgastro.2014.229

5. Stoffel EM, Kastrinos F. Familial Colorectal Cancer, Beyond Lynch Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(7):1059–1068. doi: [10.1016/j.cgh.2013.08.015](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.015)
6. Macaron C, Burke CA. Hereditary colorectal cancer syndromes and genetic testing. *J Surg Oncol.* 2015;111(1):103–111. doi: [10.1002/jso.23772](https://doi.org/10.1002/jso.23772)
7. Brandão C, Lage P, Figueiredo C, et al. Management of Patients with Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *GE Port J Gastroenterol.* 2015;22(5):204–212. doi: [10.1016/j.jpge.2015.06.002](https://doi.org/10.1016/j.jpge.2015.06.002)
8. Alimi A, Weeth-Feinstein LA, Anglesio MS, et al. Overlap of juvenile polyposis syndrome and Cowden syndrome due to de novo chromosome 10 deletion involving BMPR1A and PTEN: implications for treatment and surveillance. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(6):1305–1308. doi: [10.1002/ajmg.a.36977](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36977)
9. Breckpot J, Thienpont B, Bauters M, et al. BMPR1A is a candidate gene for congenital heart defects associated with the recurrent 10q22q23 deletion syndrome. *Eur J Med Genet.* 2012;55(1):12–16. doi: [10.1016/j.ejmg.2011.08.004](https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2011.08.004)
10. Dahdaleh FS, Carr JC, Calva D, et al. Juvenile polyposis and other intestinal polyposis syndromes with microdeletions of chromosome 10q22–23. *Clin Genet.* 2012;81(2):110–116. doi: [10.1111/j.1399-0004.2011.01767.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01767.x)
11. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al. High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat.* 2005;26(6):513–519. doi: [10.1002/humu.20253](https://doi.org/10.1002/humu.20253)
12. van Hattem WA, Brosens LAA, de Leng WWJ, et al. Large genomic deletions of SMAD4, BMPR1A and PTEN in juvenile polyposis. *Gut.* 2008;57(5):623–627. doi: [10.1136/gut.2007.142927](https://doi.org/10.1136/gut.2007.142927)
13. Cohen S, Yerushalmy-Feler A, Rojas I, et al. Juvenile polyposis syndrome in children: The impact of SMAD4 and BMPR1A mutations on clinical phenotype and polyp burden. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2024;79(1):161–167. doi: [10.1002/jpn3.12257](https://doi.org/10.1002/jpn3.12257)
14. Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, et al. The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. *J Med Genet.* 2004;41(7):484–491. doi: [10.1136/jmg.2004.018598](https://doi.org/10.1136/jmg.2004.018598)
15. Calva-Cerqueira D, Chinnathambi S, Pechman B, et al. The rate of germline mutations and large deletions of SMAD4 and BMPR1A in juvenile polyposis. *Clin Genet.* 2009;75(1):79–85. doi: [10.1111/j.1399-0004.2008.01091.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.01091.x)
16. MacFarland SP, Ebrahimzadeh JE, Zellely K, et al. Phenotypic differences in juvenile polyposis syndrome with or without a disease-causing SMAD4/BMPR1A variant. *Cancer Prev Res (Phila).* 2021;14(2):215–222. doi: [10.1158/1940-6207.CAPR-20-0348](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0348)
17. Jelsig AM, van Overeem Hansen T, Gede LB, et al. Whole genome sequencing and disease pattern in patients with juvenile polyposis syndrome: a nationwide study. *Fam Cancer.* 2023;22(4):429–436. doi: [10.1007/s10689-023-00338-z](https://doi.org/10.1007/s10689-023-00338-z)
18. Шельгин Ю.А., Имянитов Е.Н., Куцев С.И., и соавт. Клинические рекомендации. Аденоматозный полипозный синдром. *Колoproктология.* 2022;2(21):10–24. / Shelygin Y.A., Imyanitov E.N., Kutsev S.I., et al. Clinical guidelines. Adenomatous polyposis syndrome *Koloproktologia.* 2022;21(2):10–24. (in Russ.).
19. Тобоева М.Х., Шельгин Ю.А., Фролов С.А., и соавт. MUTYH-ассоциированный полипоз толстой кишки. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):97–100. doi: [10.26442/00403660.2019.02.000124](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000124) / Toboeva M.H., Shelygin Y.A., Frolov S.A., et al. MUTYH-associated polyposis of the colon. *Ter Arkh.* 2019;91(2):97–100. (in Russ.). doi: [10.26442/00403660.2019.02.000124](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.02.000124)
20. Цуканов А.С., Шубин В.П., Кузьминов А.М., и соавт. Дифференциальный диагноз MUTYH-ассоциированного полипоза и спорадических полипов толстой кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(6):51–57. doi: [10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57) / Tsukanov A.S., Shubin V.P., Kuzminov A.M., et al. Differential diagnosis of MUTYH-associated polyposis and sporadic colon polyps. *Russ J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2018;28(6):51–57. (in Russ.). doi: [10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57](https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-51-57)