

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ СИНОНАЗАЛЬНЫХ ПАПИЛЛОМ

Бахтин А.А.<sup>1</sup>, Туманова Е.Л.

<sup>1</sup>ФГБУ НМИЦ Оториноларингологии ФМБА России, Москва, e-mail: lor-pathology@yandex.ru;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Синоназальные папилломы (СП) являются редкими доброкачественными новообразованиями слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух с разнообразной гистологической картиной и характером роста. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, частота возникновения синоназальных папиллом составляет от 1 до 2 случаев на 100 000 жителей в год. Несмотря на доступность в настоящее время современных молекулярно-биологических методов исследования, до сих пор остается нерешенным вопрос этиологии синоназальных папиллом, в том числе и роли инфекционных агентов в патогенезе синоназальных папиллом, а также возможности синоназальных папиллом подвергаться малигнизации. При анализе имеющихся на данный момент источников литературы по данному вопросу можно сделать вывод, что, вероятно, дифференцировка эпителиального пласта синоназальных папиллом имеет незавершенный характер и является промежуточным этапом дифференцировки, который принимает самостоятельную форму с характерными гистологическим и гистофункциональным поведением. Данный факт требует дальнейшего изучения с применением современных морфологических и биологических методов исследования. Кроме того, более детального изучения требуют и эпителиально-стромальные взаимоотношения, ведь одну из ведущих ролей в патогенезе данной опухоли может играть полипозно-измененная ткань.

Ключевые слова: синоназальные папилломы, вирус папилломы человека, канцерогенез.

## ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF SYNONASAL PAPILLOMAS

Bakhtin A.A.<sup>1</sup>, Tumanova E.L.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution «The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia», Moscow, e-mail: lor-pathology@yandex.ru;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Sinonasal papillomas are rare benign neoplasms of the nasal mucosa and paranasal sinuses with variable growth pattern and morphological structure. By WHO they appear to have an incidence of one to two cases per 100,000 inhabitants per year, and they predominantly affect males in the fifth to sixth cases. Despite the current availability of modern studies of molecular biological methods, studies on the etiology of sinonasal papillomas, including the role of infectious agents in the pathogenesis of sinonasal papillomas, are currently open. Despite the current availability of modern molecular biological research methods, the etiology of sinonasal papillomas still remains open, including the role of infectious agents in the pathogenesis of sinonasal papillomas, as well as the possibility of sinonasal papillomas to undergo malignancy. After analyzing the currently available sources of literature on this issue, we can conclude that it is possible that the differentiation of the epithelial layer of sinonasal papillomas is incomplete, and is an intermediate stage of differentiation, which takes an independent form with characteristic histological and histofunctional behavior. This fact requires further study using modern morphological and biological research methods. In addition, epithelial-stromal relationships also require a more detailed study, because one of the leading roles in the pathogenesis of this tumor can be played by polyposis-altered tissue.

Keywords: sinonasal papillomas, HPV, carcinogenesis.

Синоназальные папилломы (СП) являются доброкачественными новообразованиями слизистой оболочки полости носа и придаточных пазух с разнообразным характером роста и гистологическими особенностями. Частота встречаемости данной опухоли составляет от 1 до 2 случаев на 100 000 жителей в год. Синоназальные папилломы встречаются преимущественно у мужчин с возрастной медианой 55 лет [1, 2]. Проявления синоназальных папиллом в начале их развития не имеют определенной клинической специфичности; самой распространенной

жалобой является затруднение дыхания через одну половину носа, вплоть до полного его прекращения. К иным проявлениям относятся выделения из носа, кровотечения, потеря обоняния, головные боли, особенно лобные, эпифора, проптоз и диплопия. Боль как первоначальная жалоба встречается нечасто, при этом следует обратить внимание на присоединение вторичной инфекции или малигнизацию. При эндоскопическом исследовании синоназальные папилломы выглядят розовыми, желтовато-коричневыми, серыми полиповидными образованиями с гладкой или мелкозернистой поверхностью, бороздами, часто неотличимы от фиброзно-отечных полипов; консистенция их, как правило, мягкая или плотноэластическая. Следует отметить, что специфические рентгенологические признаки синоназальных папиллом отсутствуют. Рентгенологическая картина варьирует в зависимости от распространенности и давности процесса. В начальной стадии это может быть мягкотканное уплотнение внутри носовой полости и/или параназальных синусов, часто маскирующееся под полипнозно-измененную слизистую оболочку или фиброзно-отечный полип. Позднее, по мере развития опухоли, появляется тотальное одностороннее затемнение полости носа и/или околоносовых пазух.

Цель работы: анализ данных литературы, описывающих гистогенез синоназальных папиллом.

#### **Материалы и методы исследования**

Литературный поиск производился в следующих электронных базах: [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com), [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru), [www.medline.ru](http://www.medline.ru), [www.rsl.ru](http://www.rsl.ru). Глубина информационной проработки составила 25 лет, было рассмотрено 298 источников литературы.

В современной классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выделяют три гистологических типа СП: синоназальная папиллома (инвертированный тип (ИСП)), которая является наиболее распространенной; экзофитная синоназальная папиллома (ЭСП); и онкоцитарная синоназальная папиллома (ОСП) [3–5]. Данная классификация в первых двух случаях отражает, прежде всего, характер роста образования. Выделение онкоцитарного типа определено клеточным составом опухоли. Данная классификация используется в настоящее время. ИСП относят к группе доброкачественных опухолей с агрессивным клиническим течением, этот тип СП характеризуется инвагинацией эпителиальной выстилки в виде булавовидных погружений в подлежащую отечную строму. Данные эпителиальные погружения всегда окружены базальной мембраной и не проявляются инвазивным ростом.

Типичной локализацией ИСП является латеральная стенка носового хода в области средней раковины и этмоидального углубления. Достаточно часто наблюдается сочетанное поражение полости носа и пазух. Также описаны клинические наблюдения развития ИСП из

перегородки носа. ИС часто вторично распространяется в пазухи, особенно верхнечелюстные и этмоидальные, реже – в сфеноидальный и лобную. Кроме того, были описаны изолированные поражения параназальных синусов без назального вовлечения, однако такие клинические наблюдения встречаются редко.

В последнее время появилась концепция о том, что различные типы СП – это не варианты одной опухоли, а скорее отдельные опухоли. Так, ОСП показывает *KRAS*-мутации, патогенез ИСП связан с *EGFR*-мутациями; а ЭСП тесно ассоциирована с инфекцией, вызванной вирусом папилломы человека (ВПЧ) низкого риска злокачественности [6, 7].

Несмотря на вышесказанное, этиология СП остается неизученной. Эпидемиологические исследования показали значительную взаимосвязь между занятостью на производстве с воздействием органических растворителей и ИСП. В работах Ф.Ю. Винхман, А.И. Высамяэ [8] и К.К. Herrold [9] описано развитие опухолей, морфологически сходных с ИСП человека, у хомяков после введения диэтилнитрозамина интраперитонеально, внутрикожно и путем нанесения на кожу, однако данные работы единичны и не могут раскрывать гистогенез ИСП.

На протяжении десятилетий постулировалась роль ВПЧ как потенциального этиологического фактора для СП [10, 11]. Были показаны трансформирующие гены ВПЧ, кодирующие ранние белки Е6 и Е7. Данные белки обладают онкогенным потенциалом, проявляющимся через формирование комплексов с белками p53 и pRb [12, 13]. Белок pRb играет ключевую роль в контроле последовательности событий в клетке, обеспечивающих ее переход из G0/G1 в S-фазу клеточного цикла, успешное завершение последней, а также блокирование входа в следующую S-фазу. Функция pRb опосредуется через модуляцию им активности транскрипционных факторов семейства E2F и регулируемых ими генов. В неделящихся клетках и в начале G1-фазы pRb дефосфорилирован (функционально активен) и в таком состоянии образует комплексы с E2F, блокируя их активность. При митогенных сигналах циклинзависимые киназы cdk4/cdk6 в комплексе с циклином D1 фосфорилируют pRb, что ведет к его функциональной инактивации и последующему высвобождению фактора транскрипции E2F [14, 15]. Циклическая инактивация pRb и/или высвобождение E2F по механизму обратной связи индуцируют увеличение экспрессии белка p16INK4a – другого опухолевого супрессора, который ингибирует cdk4/cdk6, чем предотвращает новое деление клетки [16–18]. При действии E7 HR-HPV инактивация pRb приобретает постоянный характер, что позволяет клетке входить в новые и новые циклы деления, и одновременно поддерживает гиперэкспрессию p16INK4a [19, 20]. В 1998 г. М.О. Harris et al. обнаружили экспрессию трансформирующих генов E6/E7 ВПЧ-6 в тканях инвертированной папилломы и отметили подавляющее воздействие на p53. Ряд авторов считают, что гиперэкспрессия гена

p53 ассоциирована с активностью клеточной пролиферации, а его исчезновение или мутация приводят к злокачественному перерождению ИСП [21–23].

Благодаря современным методам обнаружения ВПЧ очевидно, что большинство ЭСП (наиболее напоминающих обычные плоскоклеточные папилломы) действительно ассоциированы с ВПЧ типами низкого риска, особенно 6 и 11, в то время как ВПЧ высокого риска в них не встречаются [24]. В отличие от этого, ОСП практически никогда не содержат ВПЧ [25]. Однако роль ВПЧ в ИСП остается неясной, при этом частота обнаружения ВПЧ колеблется от 0% до 100% [26–28]. Гибридизации РНК *in situ* также дает противоречивые результаты [29–31]. Таким образом, истинная роль ВПЧ в развитии ИСП остается неопределенной, однако, основываясь на вышеизложенных данных, можно предположить, что ВПЧ может служить пусковым триггером трансформации полипов носа в ИСП.

По современным представлениям, дифференцировка эпителия дыхательных путей управляется одношаговой программой, в соответствии с которой p63<sup>+</sup> клетки базального эпителия производят клетки ресничной или секреторной линии. Однако неизвестно, что влияет на выбор одного из этих двух направлений дифференцировки и есть ли в ней промежуточные этапы. В ряде научных работ фактор Mub идентифицирован как ключевой, регулирующий раннюю мультилинейную дифференцировку клеток эпителия дыхательных путей. Mub<sup>+</sup> клетки отличаются от базальных клеток-предшественников, поскольку они p63<sup>+</sup>, при этом у них отсутствуют маркеры различной дифференцировки. При воздействии на первичную культуру клеток эпителия дыхательных путей интерферирующими РНК к Mub или при делеции гена Mub у мышей клетки p63<sup>-</sup> теряют способность к созреванию в Foxj1<sup>+</sup> ресничные клетки, так же как и в Scbg1a1<sup>+</sup> и Muc5ac<sup>+</sup> секреторные клетки. В соответствии с этим открытием анализ геномной экспрессии лишенных Mub клеток обнаруживает зависящие от Mub программы дифференцировки ресничных и секреторных клеток. В человеческих дыхательных путях Mub<sup>+</sup> клетки довольно редки, но их концентрация возрастает в участках эпителиального пласта с гиперплазией ресничных или секреторных клеток у больных с хронической обструктивной болезнью легких. В целом результаты работы говорят о том, что p63<sup>-</sup> Mub<sup>+</sup> популяция эпителиальных клеток дыхательных путей представляет промежуточную стадию дифференцировки, необходимую в нормальных условиях. Число таких клеток возрастает при заболеваниях дыхательных путей [32]. Предполагают, что такие онкогены, как *mub*, *muc* и *erb*, могут участвовать как в дифференцировке клеток, так и в онкогенезе, трансформированных под действием каких-либо иных факторов [33].

Во всех исследованиях, где проводился анализ пролиферативного потенциала СП, отмечалась высокая ядерная экспрессия маркера пролиферации Ki-67 в базальных и парабазальных слоях. Так, в работе И.А. Коршуновой и иных показано, что суммарный

уровень пролиферативной активности эпителиальных клеток наименьший в неизменном эпителии, высокий в папилломах и наивысший при раке слизистой оболочки носа. В инвертированных папилломах, а также при их рецидивировании максимальная пролиферативная активность отмечалась в парабазальном слое – 27,3% и 34,9% соответственно [34].

Похожие данные получили В.В. Барышев с соавт. Ретроспективное исследование результатов лечения 73 пациентов с ИСП, оперированных с применением микроэндоскопических технологий, показало, что у 30,1% больных развилась рецидивная повторная опухоль, которая была повторно прооперирована [35]. Удаленная рецидивная опухоль была подвергнута иммуногистохимическому анализу в панели выбранных антигенов Ki-67, CK5, CK14, E-cadherin, CD56. При этом выявлены повышенная пролиферативная активность (Ki-67) и потеря экспрессии базальноклеточного кератина 14 (CK14), что было связано с высокой вероятностью рецидива. Вероятно, данный признак может служить одним из диагностических критериев определения риска развития рецидива после проведенного лечения.

Роль фактора p27Kip1 изучена при развитии папилломы полости носа у 58 пациентов [36]. Основная задача работы состояла в выяснении механизмов пролиферации эпителиальных клеток и экспрессии p27Kip1 в направлении ступенчатых гистологических изменений – от эндофитных папиллом полости носа до карцином. Иммуногистохимическое исследование включало оценку ядерного антигена Ki-67, экспрессируемого в пролиферирующих клетках, и ингибитора p27Kip1 циклинзависимой киназы (cdk). Связывание p27Kip1 с комплексом циклин E-cdk2 подавляет эту киназу, что приводило к блоку клеточного цикла. Экспрессионные отношения обоих белков сравнивали между непапилломатозной слизистой носа, ЭСП, карциномой *in situ* и инвазивной плоскоклеточной карциномой. В результате исследования удалось установить, что СП дают увеличенную клеточную пролиферацию по сравнению с непапилломатозной назальной слизистой. Увеличение клеточной пролиферации сопровождалось последовательными гистологическими изменениями в пределах СП. Среди них повышенная клеточная пролиферация вместе с развитием дисплазии и карциномы *in situ* связана с сокращением экспрессии p27Kip1. Ранее было проведено исследование экспрессии p21(waf1/cip1) в непапилломатозной назальной слизистой, синоназальных папилломах и карциномах. Установлено, что экспрессия p21(waf1/cip1) связана с окончательной дифференцировкой на поверхности клеток в инвертированных и онкоцитарных папилломах. Сверхэкспрессия белка p53 сочетается с экспрессией p21(waf1/cip1) в базальных/парабазальных клетках инвертированных папиллом,

но не в онкоцитарных папилломах. В плоскоклеточных карциномах экспрессия p21(waf1/cip1) сочетается со сверхэкспрессией белка p53 [37].

За ИСП закрепился термин «переходный эпителий», однако в контексте данной опухоли верхних дыхательных путей он является ошибочным. В принятой международной гистологической терминологии переходным называют эпителий, выстилающий мочевого пузыря и мочеточники, где его «переходность» обусловлена, прежде всего, функциональной способностью менять форму клеток от уплощенных до округлых в зависимости от функционального состояния стенки органа. В случае эпителия верхних дыхательных путей точнее говорить о респираторном эпителии с базальноклеточной гиперплазией как о переходной форме от плюрипотентных базальных клеток через формирование регенерационной бластемы в более дифференцированный цилиндрический реснитчатый или многослойный плоский эпителий (если речь идет о плоскоклеточной метаплазии). В.Г. Гаршин [38] рассматривал его как пример не метаплазии, а ателеплазии, т.е. не дошедшей до конца дифференцировки.

Многорядный цилиндрический реснитчатый эпителий, пройдя транзиторную стадию, может подвергнуться истинной метаплазии. Тогда он становится ороговевающим, в нем появляется слой шиповатых клеток, формируются межклеточные контакты, характерные для многослойного плоского ороговевающего эпителия. Таким образом, гистогенез «переходного эпителия» инвертированной папилломы можно представить как не завершенную по каким-либо причинам дифференцировку ателепластичного эпителия. Однако появлению регенерационной бластемы, т.е. формированию участка ателепластичного эпителия, должно предшествовать повреждение респираторного эпителия, в том числе и при хроническом воспалительном процессе. В пользу возможной трансформации воспалительных полипов в ИСП говорят гистологические находки: J.H. Yoon et al. [39], S. Kaza et al. [40]. Авторы сообщают об обнаружении сочетания клинических и патоморфологических признаков воспалительных полипов и инвертированных папиллом у больных, оперированных по поводу ИСП [41]. W. Garavello, R.M. Gaini проследили частоту наличия гистологически подтвержденных ИП у больных, перенесших повторные полипотомии носа: ИСП в 5 из 1887 проанализированных случаев (0,26%), причем на частоту выявления ИП не влияли возраст, пол и количество полипотомий в анамнезе. Авторы подчеркивают, что ИСП может быть обнаружена и после 10 ранее проведенных полипотомий [42]. Совсем иное предположение в 1983 г. высказал Н. Stammberger, его теория основана на сходстве переходного эпителия ИП и эпителия, принимающего участие в формировании синоназального тракта в эмбриогенезе [43]. На основании этого автор предполагает, что эпителий Шнейдериановой мембраны под действием какого-либо фактора «вспоминает» свое эмбриональное предназначение и

начинает формировать структуры типа эмбриональных желез по принципу «асимметричной дихотомии».

**Заключение.** Подводя итоги анализа литературы по данному вопросу, можно сделать вывод, что, вероятно, дифференцировка эпителиального пласта синоназальных папиллом имеет незавершенный характер и является промежуточным этапом дифференцировки, который принимает самостоятельную форму с характерными гистологическим и гистофункциональным поведением, что требует дальнейшего изучения с применением современных морфологических и молекулярно-биологических методов исследования. Кроме того, более тщательной оценки требуют и эпителиально-стромальные взаимоотношения слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух, поскольку одну из ведущих ролей в патогенезе данных опухолей может играть полипозно-измененная ткань. Учитывая, что одним из предполагаемых общих этиологических факторов в патогенезе как синоназальных папиллом, так и фиброзно-отечных полипов является хроническое воспаление, можно предположить, что эти две нозологии являются параллельно идущими процессами, где полипозно-измененная слизистая оболочка с тканевым отеком, высвобождением различных тканевых медиаторов и перестройкой соединительнотканного каркаса служит одной из предпосылок для развития синоназальных папиллом, которые и определяются, прежде всего, своим погружным характером роста, что отражает извращенные эпителиально-стромальные взаимоотношения. Таким образом, полипозно-измененная слизистая оболочка может играть не последнюю роль в патогенезе и требует дальнейшего, более детального анализа. Следует также заметить, что до сих пор не известны патогенез и механизм образования полипов полости носа, явным является лишь тот факт, что данный процесс есть результат хронического, неразрешающегося воспалительного процесса, где ведущим морфологическим признаком является ответ стромы и в меньшей степени эпителия.

### Список литературы

1. Gnepp R.D., Bishop A.J. Gnepps diagnostic surgical pathology of the Head and Neck. Elsevir, 2021. 1204 p.
2. Hunt, J.L., Bell, D., Sarioglu, S. Sinonasal papilloma, inverted type. World Health Classification of Tumors: Head and Neck. IARC Press, 2017. 347 p.
3. Hunt J.L., Chiosea S., Sarioglu S. Sinonasal papilloma, oncocytic type. World Health Classification of Tumors: Head and Neck. IARC Press, 2017. 347 p.
4. Hunt J.L., Lewis J.S., Richardson M. et al. Sinonasal papilloma, exophytic type. World Health Classification of Tumors: Head and Neck. IARC Press, 2017. 347 p.

5. Bishop J.A., OSPs and ESPs and ISPs, Oh my! An update on sinonasal (Schneiderian) papillomas. *Head Neck Pathol.* 2017. vol. 11. no. 3. P. 269–277. DOI: 10.1007/s12105-017-0799-9.
6. Udager A.M., Rolland D.C., McHugh J.B. et al. High-frequency targetable EGFR mutations in sinonasal squamous cell carcinomas arising from inverted sinonasal papilloma. *Cancer Res.* 2015. vol. 75. no. 13. P. 2600–2606. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0340.
7. Udager A.M., McHugh J.B., Betz B.L. et al. Activating KRAS mutations are characteristic of oncocytic sinonasal papilloma and associated sinonasal squamous cell carcinoma. *J. Pathol.* 2016. vol. 239. no. 4. P. 394–398. DOI: 10.1002/path.4750.
8. Винхман Ф.Ю., Высамяэ А.И. Опухоли полости носа у золотистых хомяков, подвергнутых воздействию диэтилнитрозамина и пыли хризолитасбеста // *Экспериментальная и клиническая онкология.* 1978. № 3. С. 91-87.
9. Herrold K.M. Epithelial papillomas of the nasal cavity: experimental induction in Syrian hamsters. *Arch. Pathol.* 1964. vol. 78. P. 189-95.
10. d’Errico A., Zajacova J., Cacciatore A. et al. Occupational risk factors for sinonasal inverted papilloma: a case-control study. *Occup. Environ. Med.* 2013. vol. 70. no. 10. P. 703–738. DOI: 10.1136/oemed-2013-101384.
11. Vor der Holte A.P., Fangk I., Glombitza S., Wilkens L., Welkoborsky H.J. Identification of Rare and Common HPV Genotypes in Sinonasal Papillomas. *Head Neck Pathol.* 2020. vol. 4. no. 4. P. 936-943. DOI: 10.1007/s12105-020-01148-w.
12. Pähler Vor der Holte A., Fangk I., Glombitza S., Wilkens L., Welkoborsky H.J. Prognostic factors and risk factors for development and recurrence of sinonasal papillomas: potential role of different HPV subtypes. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020. vol. 277. no. 3. P. 767-775. DOI: 10.1007/s00405-019-05747-4.
13. Zappacosta R., Colasante A., Viola P., D’Antuono T., Lattanzio G., Capanna S., Gatta D.M., Rosini S. Chromogenic in situ hybridization and p16/Ki67 dual staining on formalin-fixed paraffin-embedded cervical specimens: correlation with HPV-DNA test, E6/E7 mRNA test, and potential clinical applications. *Biomed Res Int.* 2013. 453606. DOI: 10.1155/2013/453606.
14. Soumia M., Hajji H., El Mzibri M., Younes F.Z., Mohammed B., Mohamed B., Benaissa M. In-Silico Molecular Modeling Studies to Identify Novel Potential Inhibitors of HPV E6 Protein. *Vaccines.* 2022. vol. 10. no. 9. P1452. DOI: 10.3390/vaccines10091452.
15. Li S., Hong X., Wei Z., Xie M., Li W., Liu G., Guo H., Yang J., Wei W., Zhang S. Ubiquitination of the HPV Oncoprotein E6 Is Critical for E6/E6AP-Mediated p53 Degradation. *Front Microbiol.* 2019. vol. 10. P. 2483. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02483.

16. Khleif S.N., DeGregory J., Yee C. et al. Inhibition of cyclin D-CDK4/CDK6 activity is associated with an E2F-mediated induction of cyclin kinase inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996. vol. 93. no. 3. P 4350–4354. DOI: 10.1073/pnas.93.9.4350.
17. Zhang D., Song J., Zhang X., Bi H. The value of p16<sup>INK4a</sup> immunostaining for high-grade squamous intraepithelial lesions in human papillomavirus-negative patients. *BMC Womens Health*. 2022. vol. 22. no. 1. P. 138. DOI: 10.1186/s12905-022-01714-0.
18. Sano T., Oyama T., Kashiwabara K. et al. Expression status of p16 protein is associated with human papillomavirus oncogenic potential in cervical and genital lesions. *Am J. Pathol*. 1998. vol. 153. no. 6. P. 1741–1748. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65689-1.
19. Mastutik G., Rahniayu A., Arista A., Murtiastutik D., Kurniasari N., Setyaningrum T., Rahaju A.S., Sulistyani E. p16INK4A Expression in Condyloma Acuminata Lesions Associated with High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Asian Pac J. Cancer Prev*. 2021. vol. 22. no. 10. P. 3219-3225. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.10.3219.
20. Steinestel J., Al Ghazal A., Arndt A., Schnoeller T.J., Schrader A.J., Moeller P., Steinestel K. The role of histologic subtype, p16(INK4a) expression, and presence of human papillomavirus DNA in penile squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2015. vol. 15. P. 220. DOI: 10.1186/s12885-015-1268-z.
21. Wang M.J., Noel J.E. Etiology of sinonasal inverted papilloma: A narrative review. *World J. Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2016. vol. 3. 1. P. 54-58. DOI: 10.1016/j.wjorl.2016.11.004.
22. Ramberg I., Sjö N.C., Bonde J.H., Heegaard S. Inverted papilloma of the conjunctiva. *BMJ Open Ophthalmol*. 2019. vol. 4. no. 1. DOI: 10.1136/bmjophth-2018-000193.
23. Buchwald C., Lindeberg H., Pedersen B.L., et al. Human papilloma virus and p53 expression in carcinomas associated with sinonasal papillomas: a Danish epidemiological study 1980-1998. *Laryngoscope*. 2001. vol. 111. no. 6. P. 1100–1110. DOI: 10.1097/00005537-200106000-00032.
24. Chang Sing Pang K.J.W., Mur T., Collins L., Rao S.R., Faden D.L. Human Papillomavirus in Sinonasal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2020. vol. 13. no. 1. P. 45. DOI: 10.3390/cancers13010045.
25. Vorasubin N., Vira D., Suh J.D. et al. Schneiderian papillomas: comparative review of exophytic, oncocytic, and inverted types. *Am. J. Rhinol. Allergy*. 2013. vol. 27. no. 4. P. 287–289. DOI: 10.2500/ajra.2013.27.3904.
26. Eide J.G., Welch K.C., Adappa N.D., Palmer J.N., Tong C.C.L. Sinonasal Inverted Papilloma and Squamous Cell Carcinoma: Contemporary Management and Patient Outcomes. *Cancers*. 2022. vol. 14. no. 9. P. 2195. DOI: 10.3390/cancers14092195.

27. Sun Q., An L., Zheng J., Zhu D. Advances in recurrence and malignant transformation of sinonasal inverted papillomas. *Oncol Lett.* 2017. vol. 13. no. 6. P. 4585-4592. DOI: 10.3892/ol.2017.6089.
28. Re M., Gioacchini F.M., Bajraktari A., Tomasetti M., Kaleci S., Rubini C., Bertini A., Magliulo G., Pasquini E. Malignant transformation of sinonasal inverted papilloma and related genetic alterations: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017. vol. 274. no. 8. P. 2991-3000. DOI: 10.1007/s00405-017-4571-2.
29. Бахтин А.А., Быкова В.П., Дайхес Н.А., Карнеева О.В. Вирусы папилломы человека и Эпштейна—Барр в патогенезе инвертированной папилломы и ассоциированной с ней синоназальной карциномы // *Архив патологии.* 2018. № 4. С. 3-8. DOI: 10.17116/patol20188043.
30. Rooper L.M., Bishop J.A., Westra W.H. Transcriptionally active high-risk human papillomavirus is not a common etiologic agent in the malignant transformation of inverted Schneiderian papillomas. *Head Neck Pathol.* 2017. vol. 11. no. 3. P. 346–353. DOI: 10.1007/s12105-017-0779-0.
31. Stoddard D.G., Jr. Keeney M.G., Gao G., et al. Transcriptional activity of HPV in inverted papilloma demonstrated by in situ hybridization for E6/E7 mRNA. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015. vol. 152. no.4. P. 752–758. DOI: 10.1177/0194599815571285.
32. Pan J.H., Adair-Kirk T.L., Patel A.C., Huang T., Yozamp N.S., Xu J., Reddy E.P., Byers D.E., Pierce R.A., Holtzman M.J., Brody S.L. Myb permits multilineage airway epithelial cell differentiation. *Stem Cells.* 2014. vol. 32. no. 12. P. 3245-3246. DOI: 10.1002/stem.1814.
33. Stehelin D. et al. The human DNA locus related to the oncogene myb of avian myeloblastosis virus (AMV): molecular cloning and structural characterization. *The EMBO Journal.* 1983. vol. 2 no. 7. P. 1073-1078. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1983.tb01548.x.
34. Коршунова И.А., Попадюк В.И., Бабиченко И.И., Рогов К.А. Особенности пролиферативных процессов при инвертированной папилломе и раке носа и околоносовых пазух // *Вестник РУДН.* 2012. № 1. С. 88-92.
35. Барышев В.В., Андреев В.Г., Попучиев В.В., Ежов С.В. Современные аспекты изучения респираторного папилломатоза. Часть I. Этиология, патогенез, диагностика // *Сибирский онкологический журнал.* 2009. № 5. С. 67-72.
36. Schwerer M.J., Sailer A., Kraft K., Maier H. Cell proliferation and p27Kip1 expression in endophytic schneiderian papillomas. *Laryngoscope.* 2002. vol. 112. no. 5. P. 852–857. DOI: 10.1097/00005537-200205000-00014.
37. Gunia S., Liebe D., Koch S. Loss of basal cell keratin 14 reflects increased risk of recurrence in surgically resected sinonasal inverted papilloma. *J. Clin. Pathol.* 2008. vol. 61. no. 6. P. 707–712. DOI: 10.1136/jcp.2008.055954.

38. Гаршин В.Г. Воспалительные разрастания эпителия, их биологическое значение и отношение к проблеме рака. М. Л.: Медгиз, 1939. 130 с.
39. Yoon J.H., Kim C.H., Choi E.C. Treatment outcomes of primary and recurrent inverted papilloma: an analysis of 96 cases. *J. Laryngol Otol.* 2002. vol. 116. no. 9. P. 699-702. DOI: 10.1258/002221502760237984.
40. Kaza S., Casiano R. Endoscopic resection of inverted papilloma: University of Miami experience. *Am J. Rhinol.* 2003. vol. 17. no. 4. P. 185-190.
41. Sciarretta V., Fernandez I.J., Farneti P., Pasquini E. Endoscopic and combined external-transnasal endoscopic approach for the treatment of inverted papilloma: analysis of 110 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014. vol. 271. no. 7. P. 1953-1959. DOI: 10.1007/s00405-013-2817-1.
42. Garavello W., Gaini, R.M. Incidence of Inverted Papilloma in Recurrent Nasal Polyposis. *Laryngoscope.* 2006. vol. 116. no. 2. P. 221-223. DOI: 10.1097/01.mlg.0000191469.79374.57.
43. Stammberger H. Neue aspekte zur genese des invertieren papilloms. *Laryngorhinootol.* 1983. vol. 62. no. 6. P. 249-255.