https://doi.org/10.17116/patol20188043

Вирусы папилломы человека и Эпштейна—Барр в патогенезе инвертированной папилломы и ассоциированной с ней синоназальной карциномы

А.А. БАХТИН, В.П. БЫКОВА, Н.А. ДАЙХЕС, О.В. КАРНЕЕВА

ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия

Цель исследования — определить возможное присутствие ДНК вирусов Эпштейна—Барр и вируса папилломы человека (ВПЧ) 6, 11, 16, 18, 35, 43-го типа в инвертированной папилломе, а также ассоциированной с ней синоназальной карциноме.
Материал и методы. Работа выполнена на операционном материале, полученном при наблюдении 76 случаев инвертированной папилломы и 4 — синоназального рака, развившихся на фоне инвертированной папилломы. ПЦР проведена в 41 случае инвертированной папилломы и 4 — синоназальной карциномы; в 15 случаях инвертированной папилломы проведено иммуногистохимическое исследование с целью выявления капсидного белка HPV L1.
Результаты. В 20 наблюдениях обнаружена ДНК ВПЧ человека 6-го типа, в 3 из них одновременно определен также ВПЧ 11-го типа, в 1 — только ВПЧ 11-го типа. ВПЧ 16, 18, 35, 45-го типа и вирус Эпштейна—Барр не обнаружены. Из 4 случаев синоназальной карциномы, ассоциированной с инвертированной папилломой, методом ПЦР выявлены ВПЧ 16-го и 35-го типов в 1 образце. При иммуногистохимическом исследовании капсидный белок HPV L1 определен в эпителиальных клетках и клетках лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрации стромы в 2 случаях инвертированной папилломы с наивысшей концентрацией ДНК HPV по данным ПЦР, а также в 1 наблюдении синоназального рака.
Заключение. Учитывая низкую концентрацию ДНК ВПЧ, выявленную только для 6-го и 11-го типов, а также иммуногистохимическое обнаружение HPV L1 в лимфоцитарных и макрофагальных клетках стромы опухоли и отдельных базальных эпителиальных клетках в единичных случаях, можно предположить, что вирус ВПЧ не играет решающей роли в качестве этиологического фактора инвертированной папилломы. В синоназальной карциноме, ассоциированной с инвертированной папилломой, лишь в 1 случае методом ПЦР обнаружены онкогенные 16-й и 35-й типы ВПЧ, что делает преждевременным утверждение об исключительной роли этого вируса в этиологии данного рака. Вирус Эпштейна—Барр не найден ни в одном случае.

Ключевые слова: инвертированная папиллома, вирус папилломы человека, вирус Эпштейна—Барр, синоназальная карцинома.

Human papillomavirus and Epstein—Barr virus in the pathogenesis of inverted papilloma and associated sinonasal carcinoma

A.A. BAKHTIN, V.P. BYKOVA, N.A. DAIKHES, O.V. KARNEEVA

Research and Clinical Centre for Otorhinolaryngology, Federal Biomedical Agency of Russia, Moscow, Russia

Objective — to determine whether Epstein—Barr virus and human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18, 35, and 43 DNA can be present in inverted papilloma (IP) and associated sinonasal carcinoma.
Material and methods. The investigation was carried out using tissue samples obtained during surgery from 76 cases of IP and 4 cases of sinonasal carcinoma that had developed in the presence of IP. PCR was performed in 41 cases of IP and in 4 cases of sinonasal carcinoma; immunohistochemistry was done in 15 cases of IP to identify HPV L1 capsid protein.
Results. HPV6 DNA was detected in 20 cases; three of them were simultaneously found to have also HPV11; 1 case had only HPV11. HPV types 16, 18, 35, and 45 and Epstein—Barr virus were not detected. PCR revealed HPV types 16 and 35 in one of the 4 cases of sinonasal carcinoma associated with IP. Immunohistochemical study identified HPV L1 capsid protein in the epitheliocytes and stromal infiltrating lymphocytes and macrophages in two cases of IP with the highest concentration of HPV DNA as evidenced by PCR, as well as in one case of sinonasal carcinoma.
Conclusion. Taking into account the low HPV DNA concentration detected only for types 6 and 11, as well as the immunohistochemical detection of HPV L1 in the tumor stromal lymphocytes and macrophages and some basal epitheliocytes in individual cases, it can be assumed that HPV does not play a crucial role as an etiological factor for IP. PCR revealed oncogenic HPV types 16 and 35 in sinonasal carcinoma associated with IP only in one case, which makes it untimely to claim that this virus plays a very special role in the etiology of this carcinoma. Epstein—Barr virus was not found in any case.

Keywords: inverted papilloma, human papillomavirus, Epstein—Barr virus, sinonasal carcinoma.

Бахтин Артур Александрович — канд. мед. наук, зав. отд-нием патологической анатомии; https://orcid.org/0000-0003-0232-0545;
e-mail: lor-pathology@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2018

Эпителий эктодермального происхождения, выстилающий полость носа, также называемый шнейдериановой мембраной, в соответствии с современной классификацией ВОЗ [1] является источником трех морфологических типов шнейдериановой папилломы: инвертированной, онкоцитарной и экзофитной. Истинные инвертированные папилломы (ИП) характеризуются инвагинацией покрывающего слизистую оболочку эпителия — многорядного цилиндрического мерцательного, переходного, многослойного плоского в подлежащую строму [2]. Инвагинаты имеют форму булавовидных погружений с дихотомическим ветвлением и формированием структур, имеющих вид протоков. При этом следует отметить, что эпителиальные инвагинаты, являясь продолжением покровного эпителия, всегда имеют просвет и окружены базальной мембраной, что не позволяет говорить об их истинной инвазии. В настоящее время ИП полости носа относят к группе доброкачественных опухолей с местно-деструирующим ростом [1].

Считают, что ИП могут развиваться на основе фиброзно-отечных полипов [3, 4], рассматривается также участие инфекционных факторов — вирусов [5, 6] и возникновение их *de novo* [7].

Вирусная теория происхождения опухоли базируется на большом фактическом материале, а именно регулярном обнаружении в клетках различных опухолей вирусной ДНК, существовании в природе сходных вирусов, способных инициировать рост опухолей у экспериментальных животных, а также эпидемиологических данных, подтверждающих связь между опухолевым процессом и наличием вирусного материала в клетках опухоли [8]. Так, на сегодняшний момент не вызывает сомнения участие вируса папилломы человека (ВПЧ) в этиологии ювенильного респираторного папилломатоза гортани [9, 10] и рака шейки матки [11]. Первое предположение о вирусной этиологии ИП принадлежит O. Jarvi [12], позднее эту точку зрения поддержали ряд исследователей [5, 13, 14]. Другие исследователи [15–17] отрицают вирусную этиологию ИП, так как они не смогли обнаружить следов деятельности вируса ни в ядре, ни в цитоплазме.

Несмотря на широкое использование иммуногистохимических методов и гибридизации *in situ,* вопрос о связи ИП с ВПЧ так и не решен. Так, в большинстве работ с применением иммунопероксидазного метода в ИП вирус ВПЧ не обнаружен, однако наличие генома ВПЧ в ИП доказано методом гибридизации *in situ* и ПЦР, при этом наиболее часто выявляли ВПЧ 6-го и 11-го типов, реже — ВПЧ 16-го и 18-го и исключительно редко — ВПЧ 57-го типа [5, 18]. Частота обнаружения вируса варьировалась от 0 до 100%. Поэтому остается неясным, является ли вирус ВПЧ этиологическим фактором или сопровождает ИП. Тем не менее в последнее время появляется все больше работ [11, 19], в которых исследуются этапы взаимодействия ВПЧ с эпителиальными клетками и участие в канцерогенезе.

Цель исследования — определить возможное присутствие ДНК вирусов Эпштейна—Барр и ВПЧ 6, 11, 16, 18, 35, 43-го типа в ИП, а также ассоциированной с ней синоназальной карциноме.

Материал и методы

Работа выполнена на операционном материале, полученном при наблюдении 76 случаев ИП и 4 — синоназального рака, развившихся на фоне ИП, 45 проб отобрано для постановки ПЦР.

ПЦР in Real time. Выделение ДНК проводили из парафиновых срезов с использованием набора Экстракт ДНК FFPE (ООО НОМОТЕК, Москва) согласно инструкции. Определение концентрации выделенной ДНК человека подтверждали при помощи метода количественной ПЦР в реальном времени с использованием тест-системы для выявления гена сурвивина человека для научного применения (ООО «Нанодиагностика», Москва). Для оценки фрагментации ДНК разработан подход на основе амплификации фрагментов с разной длиной ампликонов. Для этой цели использованы 3 пары праймеров для амплификации гена сурвивина геномной ДНК человека с длиной ампликона 95, 213 и 317 пар оснований (ООО «Нанодиагностика», Москва). Каждую систему праймеров предварительно калибровали на нефрагментированной ДНК человека с известной концентрацией. Проведен скрининг 46 образцов с помощью наборов для выявления ВПЧ 6, 11-го, ВПЧ 16, 35-го, ВПЧ 18, 45-го типов методом ПЦР в реальном времени с Такман-зондами (ООО «Нанодиагностика», Россия). Исследование проводили на приборе CFX-96 («Bio-Rad», США) по следующей программе: 5 мин — 95 °С; 40 циклов: 10 с — 95 °С, 20 с — 60 °С, 10 с — 70 °С. Каждый образец анализировали в двух независимых экспериментах с двумя повторениями в каждом. Результаты обрабатывали при помощи программы CFX-Manager («Bio-Rad», США).

Иммуногистохимическое исследование (ИГХИ). По результатам ПЦР-исследования отобрано 15 образцов с наименьшими пороговыми циклами (Ct) к ВПЧ различных типов. С выбранных блоков (15 наблюдений) готовили срезы толщиной 4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла (X-tra Adhesiva, «Leica Biosystem») и высушивали при температуре 37 °С в течение 12 ч. Восстановление антигенной активности проводили в цитратном буфере Epitope Retrival Solution, pH 9,0 («Leica Biosystem») при температуре 120 °С в течение 20 мин и последующем остывании 90 мин. В качестве первичных антител использовали моноклональные кроличьи антитела к HPV L1 (клон: K1H8) фирмы «Dako» в разведении 1:50. В качестве детекционной системы применяли Novolink Polymer Detection System («Leica Biosystem»), в качестве хромогена — диаминобензидин. Реакцию оценивали полуколичественным методом по интенсивности окрашивания: отсутствующая (0), слабая (+), умеренная (++) и значительная (+++) экспрессия.

Результаты

Из 45 исследуемых образцов ИП вследствие выраженной деградации ДНК лишь 38 проб оказались пригодными для дальнейшего анализа. В 13 образцах ИП ДНК ВПЧ не найдено, в 20 случаях обнаружен ВПЧ 6-го типа в 3 из них выявлен также 11-й тип ВПЧ, в 1 — только ВПЧ 11-го типа. ВПЧ 16, 18, 35, 45-го типов и вирус Эпштейна—Барр не обнаружен ни в одном из наблюдений ИП **(табл. 1)**.

Только в 1 из 4 случаев синоназальной карциномы на фоне ИП обнаружен ВПЧ 16-го и 35-го типов. Вирус Эпштейна—Барр не найден **(табл. 2)**.

При ИГХИ в тканевых срезах, полученных из образцов с пороговым циклом 18 Ct ДНК ВПЧ 6-го типа, во всех полях зрения определяли выраженную иммунопози-

Таблица 1. **Пробы с умеренной и низкой степенью деградации ДНК. Группа инвертированных папиллом**

Фрагментация ДНК человека (длина отрезка, количество)			EbV	ДНК ВПЧ (типы, Ct)					
95 пар оснований	213 пар оснований	317 пар оснований		6-й	11-й	16-й	35-й	18-й	45-й
4,79E+03	8,00E+02	0,00E+00		38,15					
1,53E+03	5,71E+02	1,78E+00		37,84					
1,95E+03	4,75E+02	1,16E+00		37,51					
9,13E+03	1,62E+03	8,31E+00		36,51					
1,12E+03	8,29E+02	3,90E-01		38,10					
4,75E+03	1,41E+03	2,12E+02		34,34					
5,64E+03	3,63E+03	1,40E+02							
3,11E+03	2,88E+03	5,33E+02							
2,10E+03	2,46E+01	0,00E+00							
9,55E+03	1,44E+03	1,35E+00		36,83					
1,69E+04	1,04E+04	8,37E+02		36,63					
6,54E+03	5,82E+03	1,64E+03		35,23	36,20				
2,28E+03	4,81E+03	9,41E+02							
4,82E+03	3,87E+03	9,50E+01		38,58					
3,18E+03	1,68E+03	2,06E+00							
5,39E+03	6,80E+03	1,34E+03		36,21					
1,20E+04	5,85E+04	1,99E+04		36,36					
9,27E+03	2,02E+04	1,85E+03							
1,81E+03	8,39E+03	2,70E+03		37,42					
4,72E+03	3,33E+04	5,89E+03		34,56					
9,94E+02	1,36E+03	1,09E+02		36,57					
2,75E+03	7,82E+03	1,83E+03		39,05					
4,45E+03	7,61E+03	6,46E+02							
7,38E+02	1,46E+04	2,10E+03		36,11					
1,92E+03	9,07E+03	3,07E+03							
1,33E+04	3,60E+04	7,56E+02							
8,38E+02	1,26E+03	1,61E+02			23,71				
2,06E+04	2,68E+04	8,87E+01		27,06	37,66				
1,13E+03	1,59E+02	0,00E+00							
1,09E+04	2,19E+04	2,13E+02							
5,94E+03	6,33E+03	2,44E+00		37,49					
5,12E+03	3,43E+04	1,05E+04		18,00	32,90				
2,23E+03	5,31E+03	9,28E+02							
1,44E+04	3,60E+04	1,53E+04							

Примечание. Здесь и в табл. 2: зеленый — высокое содержание ДНК, желтый — среднее содержание, красный — очень низкое содержание, пустые ячейки — отрицательный результат.

Таблица 2. **Пробы с умеренной и низкой степенью деградации ДНК. Группа синоназальных раков на фоне инвертированных папиллом**

Фрагментация ДНК человека (длина отрезка, количество)			EbV	ДНК ВПЧ (типы, Ct)					
95 пар оснований	213 пар оснований	317 пар оснований		6-й	11-й	16-й	35-й	18-й	45-й
1,44E+04	2,43E+03	0,00E+00				18,48	19,68		
3,72E+03	3,43E+03	9,28E+02							
3,83E+03	2,05E+03	2,46E+02							
9,13E+02	1,42E+03	2,80E+02							

тивную цитоплазматическую реакцию в виде гранул в лимфоцитах и клетках гистиоцитарно-макрофагального ряда **(рис. 1, а)**, а также умеренную реакцию в единичных базальных клетках эпителиального пласта ИП **(см. рис. 1, б)**. В срезах образцов с пороговым циклом 27,06 Ct ДНК ВПЧ 6-го типа весь эпителиальный пласт был иммунонегативен с сохранением иммунореактивности в клетках гистиоцитарно-макрофагального ряда **(см. рис. 1, в)**. При пороговом цикле ДНК ВПЧ 6-го типа, равном 34,34 Ct и более, все поля зрения были иммунонегативны к HPV L1 **(см. рис. 1, г)**.

В одном случае синоназального рака, ассоциированного с ИП, отмечали гранулярную цитоплазматическую иммунопозитивную реакцию в небольших группах базальных и супрабазальных клеток, а также в единичных поверхностных эпителиоцитах **(рис. 2)**.

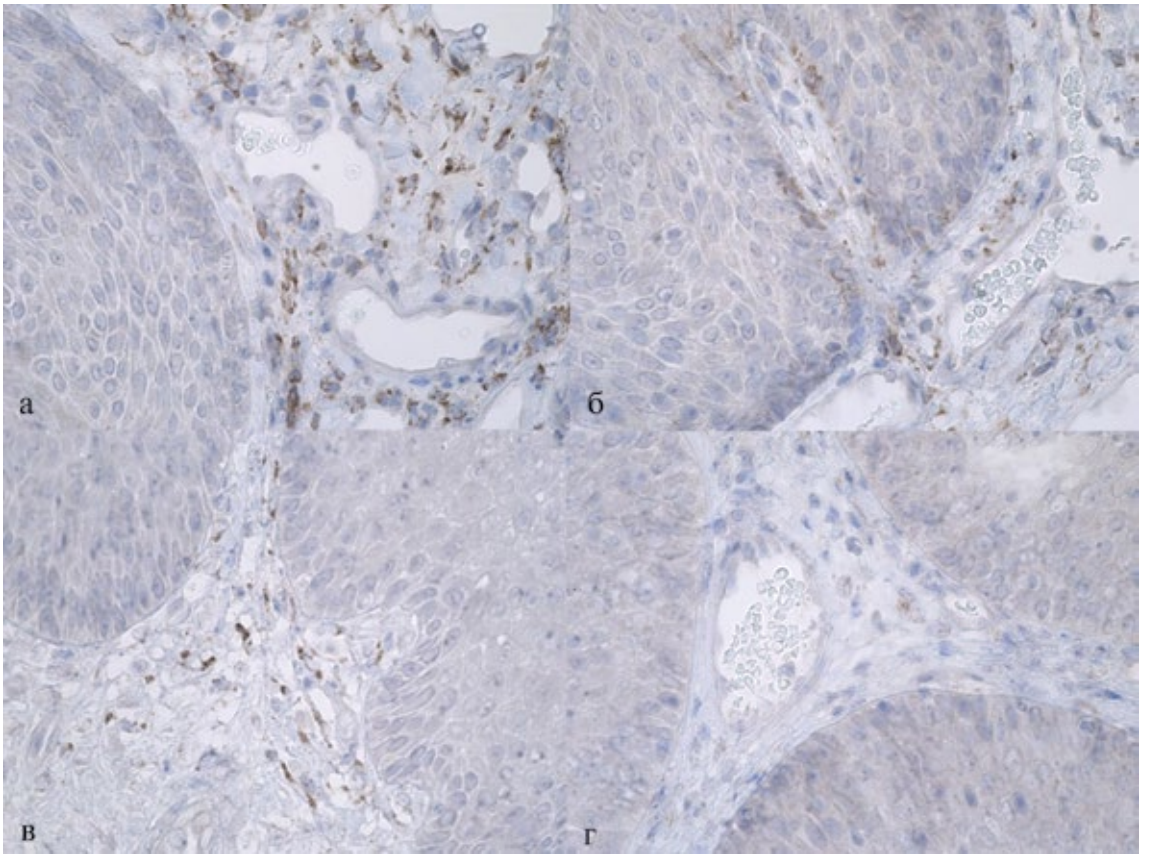


Рис. 1. **Иммунопозитивная цитоплазматическая реакция на HPV (clon: K1H8) в синоназальной инвертированной папилломе при различных концентрациях ДНК ВПЧ 6-го типа, определенной с помощью ПЦР.**

а — 18,00 Ct; б — 18,00 Ct; в — 27,06 Ct; г — 34,34 Ct. Иммунопероксидазный метод. DAB-chromogen. x400.

Обсуждение

Следует отметить, что, несмотря на высокую чувствительность и достоверность ПЦР, этот метод в силу особенностей выделения вирусной ДНК из образца, предполагающего полное разрушение клеточных и тканевых структур, не позволяет судить о наличии вирусной ДНК в той или иной клетке (эпителий, клетки крови, стромальные элементы), хотя является прямым доказательством наличия ДНК ВПЧ в исследуемом образце. В отличие от ПЦР иммуногистохимический метод исследования, основанный на реакции антиген—антитело, направлен на выявление различных белковых продуктов вируса, в частности позднего капсидного белка ВПЧ L1. Преимуществом ИГХИ является возможность связать результаты с топикой процесса, т.е. локализовать антиген.

Проведя сопоставление этих двух методов, мы определили значение порогового цикла, равного 27,06 Ct, при котором можно выявить капсидный белок HPV L1 в эпителиальных и гистиоцитарно-макрофагальных клетках стромы, используя ИГХИ. При ПЦР-диагностике в 59% случаев (20 образцов) обнаружен ВПЧ 6-го типа. В 18 (86%) из 21 случая изученных ПЦР-положительных ИП концентрация ДНК ВПЧ была низкой, с циклом боле 30 Ct. Присутствие вируса Эпштейна—Барр, а также ВПЧ 16, 18 35, 45-го типа при ПЦР-диагностике во всех случаях ИП дало отрицательные результаты. Другими словами, высокое значение порогового цикла Ct указывает на крайне низкую концентрацию ДНК ВПЧ в исследуемом образце и, следовательно, на крайне низкое наличие белковых продуктов вируса или их полное отсутствие. По нашему мнению, это обстоятельство может объяснить иммунонегативную реакцию в различных исследовательских работах [20]. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что ВПЧ 6-го типа является «сателлитом» ИП, поскольку прямых доказательств участия ВПЧ 6-го типа в патогенезе ИП не найдено. Кроме того, существуют работы, показывающие наличие ВПЧ в неизмененной слизистой оболочке полости рта [21]. Что касается синоназальной карциномы на фоне ИП, то ПЦР выявила ВПЧ 16-го и 35-го типов только в 1 из 4 наблюдений. При ИГХИ в этом же случае синоназального рака, ассоциированного с ИП, получена иммунопозитивная цитоплазматическая реакция HPV L1 с локализацией в базальных и парабазальных эпителиоцитах опухоли **(см. рис. 2)**. Известно, что 16-й и 35-й типы ВПЧ относятся к высокоонкогенной группе. В нашем материале эти типы ВПЧ выявлены с помощью ПЦР и ИГХИ только в 1 случае из 4 синоназального рака. Это обстоятельство не снимает с повестки дня участие данных ти-

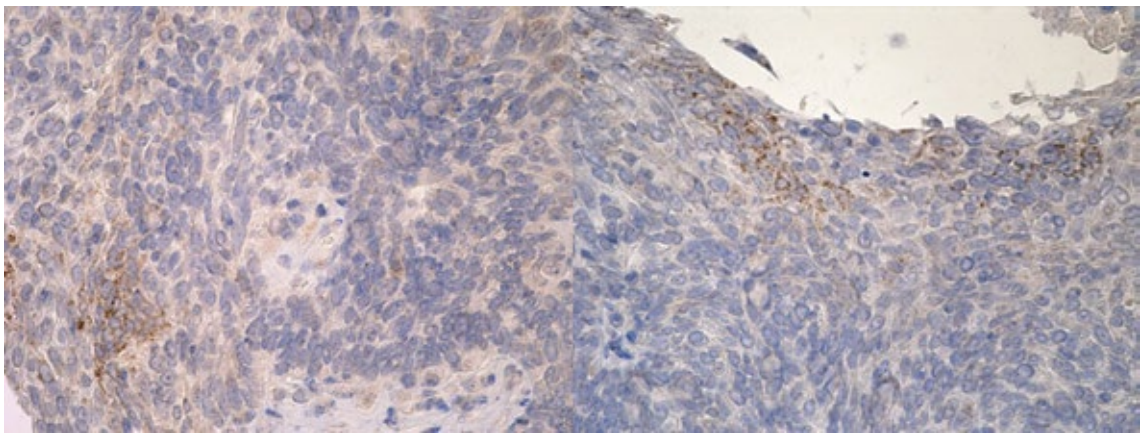


Рис. 2. **Иммунопозитивная цитоплазматическая реакция на HPV (clon: K1H8) в синоназальной карциноме, ассоциированной с инвертированной папилломой. Иммунопероксидазный метод. DAB-chromogen. x400.**

пов ВПЧ в этиологии синоназального рака, ассоциированного с ИП.

Заключение

Учитывая низкую концентрацию ВПЧ, выявленную только для 6-го и 11-го типов, а также иммуногистохимическое обнаружение HPV L1 в лимфоцитах и клетках гистиоцитарно-макрофагального ряда элементов опухоли и отдельных базальных эпителиальных клетках в единичных случаях, можно предположить, что вирус ВПЧ не играет решающей роли в качестве этиологического фактора инвертированной папилломы. В синоназальной карциноме, ассоциированной с инвертированной папилломой, лишь в 1 случае с помощью ПЦР обнаружен ВПЧ 16-го и 35-го типов, что делает преждевременным утверждение об исключительной роли этого вируса в этиологии данного рака. С учетом противоречивых данных литературы наши результаты не снимают с повестки дня участие данных типов ВПЧ в патогенезе этого типа рака. Предполагаем, что ВПЧ 16-го и 35-го типов принимают участие в развитии инвертированной папилломы в сторону злокачественной трансформации. Вирус Эпштейна—Барр не найден ни в одном случае инвертированной папилломы и синоназального рака с помощью ПЦР и ИГХИ. Результаты нашего исследования совпадают с данными, полученными другими авторами, которые сопоставляли результаты ПЦР при анализе ДНК ВПЧ в инвертированной папилломе и синоназальной карциноме с результатами гибридизации *in situ* [14].

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования — А.А.Б.
Сбор и обработка материала — А.А.Б.
Написание текста — А.А.Б., В.П.Б.
Редактирование — А.А.Б., В.П.Б., Н.А.Д., О.В.К.
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC Press; 2005:28-35. https://doi.org/10.1007/s12105-017-0785-2
2. Бахтин А.А. Клинико-морфологические особенности синоназальной папилломы. В кн.: *Материалы V Съезда Российского общества патологоанатомов*. Челябинск. 2017;40-41. [Bakhtin AA. Kliniko-morfologicheskie osobennosti sinonazal'noi papillomy. In: *Materialy V S'ezda Rossiiskogo obshchestva patologoanatomov.* Chelyabinsk. 2017;40-41. (In Russ.)].
3. Головин Д.И., Двораковская И.В. *Опухоли носа и придаточных пазух*. Л.: Медицина; 1972;17-30. [Golovin DI, Dvorakovskaya IV. *Opukholi nosa i pridatochnykh pazukh*. Leningrad: Meditsina; 1972;17-30. (In Russ.)].
4. Stammberger H. Neue Aspekte zur Genese des Invertierten Papilloms. Erste Mitteilung. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 1983;62(6):249-255. https://doi.org/10.1055/s-2007-1008425
5. Brandwein M, Steinberg B, Thung S, Biller H, Dilorenzo T, Galli R. Human papillomavirus 6/11 and 16/18 in Schneiderian inverted papilloma. In situ hibridisation with human papillomavirus RNA probes. *Cancer*. 1989;63(9):1708-1713. https://doi.org/10.1002/1097-0142(19900501)63:9<1708::aid-cncr2820630911>3.0.co;2-9
6. Kashima HK, Kessis T, Hruban RH, Wu TC, Zinreich SJ, Shah KV. Human papillomavirus in sinonasal papillomas and squamous cell carcinoma. *The Laryngoscope*. 1992;102(9):973-976. https://doi.org/10.1288/00005537-199209000-00003
7. Vrabec DP. The inverted schneiderian papilloma: a clinical and pathological study. *The Laryngoscope*. 1975;85(1):186-220. https://doi.org/10.1288/00005537-197501000-00014
8. Антонив В.Ф., Мицконас А., Антонив Т.В., Матела И.И. Папилломатоз гортани. Роль вируса папилломы человека, перспективы диагностики и лечения. *Вестник оториноларингологии*. 2004;3:54-57. [Antoniv VF, Mitskonas A, Antoniv TV,

Matela II. Papillomatoz gortani. Rol' virusa papillomy cheloveka, perspektivy diagnostiki i lecheniya. *Vestnik otorinolaringologii*. 2004;(3):54-57. (In Russ.)].

9. Герайн В. Молекулярно-биологические аспекты ювенильного респираторного папилломатоза и его комбинированное лечение. *Вестник оториноларингологии*. 1996;4:3-8. [Gerain V. Molekulyarno-biologicheskie aspekty yuvenil'nogo respiratornogo papillomatoza i ego kombinirovannoe lechenie. *Vestnik otorinolaringologii*. 1996;(4):3-8. (In Russ.)].
10. Плужников М.С., Катинас Е.Б., Рябова М.А., Карпищенко С.А., Верещагина О.Е., Сысоев К.А., Чухловин А.Б., Тотолян А.А. Клинико-иммунологическая характеристика рецидивирующего респираторного папиллматоза. *Российская оториноларингология*. 2006;3:22-27. [Pluzhnikov MS, Katinas EB, Ryabova MA, Karpishchenko SA, Vereshchagina OE, Sysoev KA, Chukhlovin AB, Totolyan AA. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika retsidiviruyushchego respiratornogo papillmatoza. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2006;(3):22-27. (In Russ.)].
11. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Современное представление о канцерогенезе рака шейки матки. *Практическая онкология*. 2002;3(3):145-155. [Khanson KP, Imyanitov EN. Sovremennoe predstavlenie o kantserogeneze raka sheiki matki. *Prakticheskaya onkologiya*. 2002;3(3):145-155. (In Russ.)].
12. Von Osmo Jarvi. Kieferhöhlenpapillom mit (virusbedingten?) Cyto-plasmaeinschlüssen. *Acta Oto-Laryngologica*. 1944;32(3):284-291. https://doi.org/10.3109/00016484409119915
13. Eggston AA, Wolf D. *Histopathology of the ear, nose and throat*. Baltimore; 1947.
14. Hoffmann M, Klose N, Gottschlich S, Gorogh T, Fazel A, Lohrey C, Kahn T. Detection of human papillomavirus DNA in benign and malignant sinonasal neoplasms. *Cancer Letters*. 2006;239(1): 64-70. https://doi.org/10.1016/j.canlet.2005.07.019
15. Gaito RA, Gaylord WH, Hilding DA. Ultrastructure of a human nasal papilloma. *The Laryngoscope*. 1965;75(1):144-152. https://doi.org/10.1288/00005537-196501000-00016
16. Oberman HA. Papillomas of the nose and paranasal sinuses. *Am J Clin Pathol*. 1964;42(3):245-258. https://doi.org/10.1093/ajcp/42.3.245
17. Weissler MC, Montgomery WW, Turner PA, Montgomery SK, Joseph MP. Inverted papilloma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1986;95(3 Pt1): 215-221. https://doi.org/10.1177/000348948609500301
18. Zhou Y, Hu M, Li Z. Human papillomavirus (HPV) and DNA test in inverted papillomas of the nasal cavities and paranasal sinus. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 1997;32(6):345-347.
19. Robboy SJ, Anderson MC, Russel PR. Cervical precancer. In: *Pathology of the female reproductive tract*. Edinburg: Churchill Livingston; 2002;165-194.
20. Başak K, Kayıpmaz Ş, Köse Hİ, Karadayı N. Human papilloma virus and Epstein-Barr virus in sinonasal inverted papilloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119(3):133-134. https:/doi.org/10.1016/j.oooo.2014.07.135
21. Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol*. 2005;32:59-66. https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.11.017

Поступила 06.02.18