

<https://doi.org/10.17116/klinderma201716438-43>

## Изучение статуса метилирования гена *WIF1* при ВПЧ-ассоциированных доброкачественных образованиях кожи и слизистых оболочек

С.А. МАСЮКОВА<sup>1</sup>, В.И. КИСЕЛЕВ<sup>2</sup>, Н.Н. ПОТЕКАЕВ<sup>5</sup>, М.Н. НАЗАРОВА<sup>1</sup>, А.А. ПОЛОЗНИКОВ<sup>3</sup>, И.О. БАБКИНА<sup>3</sup>, С.Н. АХТЯМОВ<sup>4</sup>, Э.Н. ТАРАСЕНКО<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, Россия, 125080; <sup>2</sup>ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики», Москва, Россия, 117997; <sup>3</sup>ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева», Москва, Россия, 117997; <sup>4</sup>ГБУЗ Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия, 119071; <sup>5</sup>ФДПО ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия, 117997

**Цель исследования** — определить статус метилирования гена WNT-ингибирующего фактора 1 (*WIF1*) в доброкачественных образованиях кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ).

**Материал и методы.** Были проанализированы 32 образца биоптатов доброкачественных кожных опухолей, полученных в результате бритвенной биопсии у пациентов в возрасте от 16 до 67 лет. В группу исследования вошли удаленные доброкачественные образования кожи, вызванные ВПЧ, такие как себорейные кератомы, актинические кератомы, вульгарные бородавки, подошвенные бородавки, акрохордоны, остроконечные кондиломы, фибропапилломы. Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клинической картины, результатов дерматоскопии. Из всех образцов была выделена ДНК, проведены бисульфитная конверсия, ПЦР-амплификация, секвенирование, а также статистическая обработка результатов секвенирования.

**Результаты.** Во всех образцах выявлено гиперметилирование промотора гена *WIF1*.

**Заключение.** Выявленное гиперметилирование промотора *WIF1* может приводить к снижению уровня экспрессии данного гена и активации WNT-сигнального пути. Активация WNT-сигнального пути, возможно, является ключевым фактором в развитии и рецидивировании доброкачественных образований кожи, вызванных ВПЧ, однако для полного понимания эпигенетических механизмов требуются дальнейшие исследования в этом направлении.

**Ключевые слова:** вирус папилломы человека, WNT-путь, ген WNT-ингибирующего фактора 1 (*WIF1*), статус метилирования, эпигенетика.

## The study of methylation status of *WIF1* gene in patients with HPV-associated benign lesions of the skin and mucous membranes

S.A. MASYUKOVA<sup>1</sup>, V.I. KISELEV<sup>2</sup>, N.N. POTEKAEV<sup>5</sup>, M.N. NAZAROVA<sup>3</sup>, A.A. POLOZNIKOV<sup>3</sup>, I.O. BABKINA<sup>3</sup>, S.N. AHTYAMOV<sup>4</sup>, E.N. TARASENKO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia, 125080; <sup>2</sup>Russian Scientific Center of Radiology, Moscow, Russia, 117997; <sup>3</sup>National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology n.a. Dmitriy Rogachev, Moscow, Russia, 117997; <sup>4</sup>Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia, 119071; <sup>5</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia, 117997

**Objective** — the study is aimed at assessing methylation status of WNT-inhibitory factor 1 (*WIF1*) gene in benign lesions of the skin and mucous membranes caused by human papilloma virus (HPV).

**Material and methods.** We analyzed 32 specimens of benign skin tumor biopates obtained by means of shaving biopsies in patients aged 16 to 67 years. The study group included removed benign skin tumors caused by HPV, such as seborrheic keratomas, actinic keratomas, vulgar warts, plantar warts, acrochordones, condyloma accuminatum, and fibropapillomas. The diagnosis was established on the basis of medical history, clinical presentation, and dermoscopy results. DNA was isolated from all the samples followed by bisulfite conversion, PCR-amplification, sequencing, and statistical processing of sequencing results.

**Results.** Hypermethylation of *WIF1* gene promoter was detected in all the samples.

**Conclusion.** The observed hypermethylation of *WIF1* promoter may lead to decrease in expression level of these gene and activation of WNT-signaling pathway. Activation of WNT-signaling pathway is a possible key factor in the development and recurrence of benign skin lesions caused by HPV. However, further research in this field is required for full understanding of epigenetic mechanisms.

**Keywords:** human papillomavirus, WNT-pathway, WNT-inhibitory factor 1 (*WIF1*) gene, methylation status, epigenetics.

<sup>1</sup>e-mail: marianna-05@bk.ru

<sup>2</sup>e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

<sup>3</sup>e-mail: info@fnkc.ru

<sup>4</sup>e-mail: mcdik-f17@zdrav.mos.ru

<sup>5</sup>e-mail: klinderma@mail.ru

Болезни, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), являются проблемой мирового масштаба, и, по мнению многих специалистов, негласно называются «бесшумной эпидемией» XXI века [1]. ВПЧ получает все большее распространение в мире: по данным ВОЗ, ежегодно диагностируют около 2,5–3 млн случаев [2–4]. Во многих индустриально развитых странах распространенность ВПЧ-инфекции среди населения составляет 40–80%, а вероятность персистенции ВПЧ — 80–90% [5]. На сегодняшний день медицине известно более 600 видов ВПЧ. Различные виды папилломавирусной инфекции (ПВИ) могут вызывать как доброкачественные опухоли кожи и слизистых оболочек, так и злокачественные новообразования (ЗНО) при дальнейшем развитии заболевания [5, 6]. Доброкачественные новообразования зачастую трудно поддаются лечению. Они постоянно рецидивируют в очаге первичного поражения, либо распространяются на незараженные участки кожи и слизистых даже при грамотно подобранной терапии [5]. Существенное влияние на разработку методов и способов лечения доброкачественных образований кожи и слизистых оболочек, вызванных ВПЧ, может оказать понимание эпигенетических механизмов формирования и развития болезни.

Эпигенетика — наука о наследуемых свойствах организма, которые опосредованно закодированы в геноме и не связаны с изменением собственно нуклеотидной последовательности ДНК. К значимым механизмам эпигенетики относят: метилирование ДНК, геномные перестройки, модификации гистонов, малые некодирующие РНК и т.д. [7]. К настоящему времени исследовано множество генов в опухолевых тканях, эпигенетические повреждения которых приводят к их инактивации [8–11].

Одним из важнейших механизмов эпигенетической регуляции является метилирование промоторов генов. Данный процесс сопровождается ковалентным переносом метильной группы (CH<sub>3</sub>-) с S-аденозилметионина (SAM) на остаток цитозина, стоящий перед гуанином, в последовательности CpG-динуклеотида, и катализируется ферментом ДНК-метилтрансферазой. Метилированию подвергается только одно основание ДНК — цитозин в позиции N5 пиримидинового кольца [7].

В геноме CpG-динуклеотиды находятся в виде одиночных динуклеотидов или CpG-островков. CpG-островки — это участки высокой плотности CpG. Они обнаруживаются в промоторе 60% генов и в нормальных тканях обычно не метилированы, за небольшим исключением. Присоединение метильной группы к цитозину (с образованием метилцитозина) приводит к невозможности узнавания факторами транскрипции метилированной последовательности регуляторного участка, что сопровождается

значительным снижением уровня, вплоть до полного отсутствия, транскрипции гена [7, 14].

Характер метилирования, устанавливающийся в ходе эмбрионального развития, оказывает влияние на регуляцию экспрессии тканеспецифичных генов, клеточной дифференцировки, инактивации X-хромосомы, репликации ДНК, регуляции структуры хроматина, канцерогенеза и старения.

На данный момент во всем мире активно изучается роль уровня метилирования гена *WIFI* (*WNT-inhibitory factor-1*) и его экспрессии в развитии опухолевых процессов. Выявлено, что гиперметилирование в промоторной части гена *WIFI* является одним из важнейших механизмов образования, малигнизации и метастазирования многих опухолей. Фактор *WIFI* — это белок, который блокирует активацию Wnt-сигнального пути, непосредственно связываясь с главным участником этого пути — с Wnt-лигандом. У человека Wnt-лиганды представлены 19 белками. В норме Wnt-сигнальный путь регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток, поддержание популяции стволовых клеток, а также участвует в организации цитоскелета и клеточной подвижности. Гиперметилирование в промоторной части гена приводит к снижению уровня экспрессии гена *WIFI* и дефициту фактора *WIFI*. Таким образом, Wnt-сигнальный путь становится неконтролируемым, что ведет к нарушению процесса клеточного деления и созревания и приводит к образованию опухоли [6–14].

Известно, что в ткани здоровой кожи Wnt-сигнальный путь активируется при повреждении кожного покрова и является необходимым для заживления ран, восстановления целостности кожи, а также для поддержания гомеостаза организма в целом. В ходе исследования экспрессии генов Wnt-лигандов в различные промежутки времени после нанесения раны было показано, что одним из первых начинает экспрессироваться *Wnt4*, в то время как максимум активности транскрипции генов *Wnt5a* и *Wnt11* приходится на период ремоделирования раны [15, 16]. В экспериментах на трансгенных мышах показано, что активность канонического Wnt-сигнального пути увеличена в волосяных фолликулах, примыкающих к месту повреждения, но не в самой ране. Обработка повреждения ретровирусным вектором, содержащим ген лиганда *Wnt5a*, приводит даже к более эффективному образованию кожных придатков в пределах раны [15].

Цель настоящего исследования — изучение статуса метилирования гена *WIFI* в тканях доброкачественных образований кожи и слизистых, вызванных вирусом папилломы человека, в сравнении со здоровой кожей. В группу исследования вошли такие образования кожи, как себорейные кератомы, актинические кератомы, вульгарные бородавки, подошвенные бородавки, акрохордо-

ны, остроконечные кондиломы, фибропапилломы.

## Материал и методы

**Образцы ткани.** В проспективном исследовании были проанализированы 32 образца биоптатов доброкачественных кожных опухолей, полученные в результате бритвенной биопсии у пациентов в возрасте от 16 до 67 лет. В группу исследования вошли больные с доброкачественными образованиями кожи, вызванными ВПЧ, такими как себорейные кератомы, актинические кератомы, вульгарные бородавки, подошвенные бородавки, акрохордоны, остроконечные кондиломы, фибропапилломы. Диагноз устанавливали на основании данных анамнеза, клинической картины, результатов дерматоскопии и гистологических исследований.

Основные характеристики исследуемых образцов ткани представлены в **табл. 1**.

**Выделение ДНК.** Полученные образцы тканей были измельчены на кусочки по 2 мг, которые затем

подвергались лизису с целью выделения ДНК и переводу метилированных остатков цитозина в тимин при сохранении неизменными метилированных остатков цитозина (бисульфитной конверсии). Для достижения данной цели был использован набор innuCONVERT Bisulfite All-In-One Kit («Analytik Jena», Германия). Все действия выполнялись согласно протоколу производителя.

*Проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР).* 50 нг бисульфит-конвертированной ДНК отбирали для последующей «тачдаун» ПЦР-амплификации с использованием полимеразной смеси GoTaq HotStartGreenMasterMix («Promega», США) и праймеров для амплификации участков промоторов гена *WIFI* от –554 до –140 нуклеотидов до старт-кодона, содержащих, помимо комплементарной последовательности, универсальную последовательность M13 на 5'-конце.

### WIF1-M13F

5'-gttttccagtcacgacGAGTGATGTTTtaggggTtT -3'

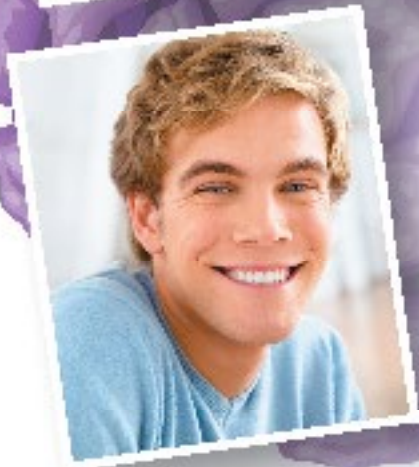
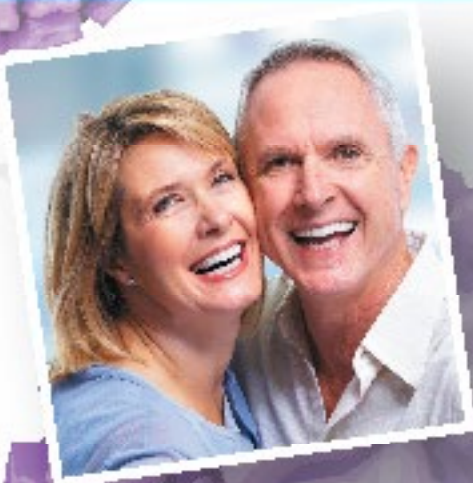
### WIF1-M13R

5'-ggaacagctatgaccatgCCTAAATACCAAAAAACCTAC-3'

Таблица 1. Характеристики исследуемых образцов

Тип образования	Размер образования, мм	Пол	Возраст пациента, годы	Локализация образования
Себорейный кератоз	5	Ж	64	Грудь
	3			Живот
	5			Спина
Актинический кератоз	4	Ж	65	Лицо
Кондилома (кожа)	2	М	16	Паховая область
Кондилома (кожа)	4	М	25	Паховая область
Подошвенная бородавка	5	М	17	Подошва
Папиллома	2	М	45	Грудь
	1			Живот
	2			Шея
	3			Спики носа
Папиллома	2	Ж	51	Грудь
	3			Живот
	3			Шея
Себорейный кератоз	5	Ж	64	Лицо
	4			Живот
	5			Шея
Папиллома	3	Ж	60	Шея
	2			Грудь
Себорейный кератоз	3	Ж	60	Голова
Себорейный кератоз	4	М	65	Голова
Фибропапиллома	7	Ж	58	Живот
Подошвенная бородавка	6	М	34	Подошва
Себорейный кератоз	7	Ж	50	Спина
Папиллома	4	Ж	42	Шея
Подошвенная бородавка	3	М	30	Подошва
Себорейный кератоз	3	Ж	67	Спина
	3			Живот
	4			Спина
	5			Голова
Себорейный кератоз	4	М	64	Голова
	4			Голова
Простая бородавка	3	Ж	34	Кисть

# ИНДИНОЛ ОТ КОНДИЛОМ



- Вызывает гибель вирус-инфицированных клеток, что приводит к элиминации вируса [1]
- Элиминирует папилломавирусы с эффективностью 86% [2]
- Снижает частоту рецидивов кондиломатоза в 4 раза [2]



[www.indinol.ru](http://www.indinol.ru)  
[www.cervix-uteri.ru](http://www.cervix-uteri.ru)

1. Kim H, Li J, Adams C, Gao H, Gao Q. Indin-3: A Novel Inhibitor of Human Papillomavirus Replication. *Journal of Virology*. 2007;81(12):6711-6718.  
2. В.А. Лопаткин, Е.А. Рубин, Е.А. Шибанова, О.А. Волкова, И.В. Смирнова, Е.В. Астахова, Т.В. Тарасова. Эффективность инновационного средства для лечения вирусных заболеваний шейки матки. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012;61(4):4-8.

Содержание не гарантирует результат. Для консультации звоните по телефону: +7 (495) 721-20-58

Регистрация

АО «ИльинексГрупп»  
115054, г. Москва, ул. Валуевская, д.21 корп. 125  
+7 (495) 721-20-58  
[www.ilmgroup.ru](http://www.ilmgroup.ru)

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Таблица 2. Результаты исследования статуса метилирования образцов кожных опухолей

	Положение сайта метилирования																										
	36	42	55	64	66	70	82	87	106	117	119	125	131	147	160	164	175	177	191	195	202	206	208	221	235	249	
1	•	•	○	•	○	○	○	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	
2	•	•	•	•	○	•	○	•	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	•	○	•
3	•	•	○	•	○	•	○	•	○	•	○	○	•	○	○	○	○	○	○	○	○	○	•	○	○	•	•
4	•	•	•	•	•	•	•	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	○	•	○	•	•	•	•	•	•	•
5	•	•	•	•	•	•	○	•	○	○	○	○	○	○	○	•	○	○	•	○	•	•	•	•	•	•	•
6	•	•	○	•	○	•	○	•	○	○	○	○	○	○	○	○	•	○	•	○	•	•	•	•	•	•	○
7	•	•	•	•	•	•	○	•	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•
8	•	•	○	•	○	•	○	•	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	•	○	•	○	○	○	○	•
9	•	•	○	•	○	○	○	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	○	○	○	○	○	•	•	○	•	•
10	•	•	○	•	○	•	•	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	○	•	○	•	•	•	•	•	•	x
11	•	•	○	•	○	○	○	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	○	○	○	○	○	○	○	○	○	•
12	•	•	•	•	•	•	•	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	○	•	○	•	•	•	•	•	•	•
13	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	○	○	○	○	○	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•
14	•	•	•	•	○	•	○	•	○	•	○	○	○	○	○	•	•	○	•	○	•	•	•	•	•	•	•
15	•	•	•	•	•	•	○	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
16	•	•	○	•	○	○	○	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	○	○	○	•	•	•	•	•	○	•
17	•	•	○	•	○	○	○	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	○	○	○	•	•	•	•	•	•	•
18	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	○	○	○	○	○	•	•	○	•	○	•	•	•	•	•	•	•
19	•	•	•	•	○	•	•	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•
20	•	•	•	•	○	•	•	•	○	•	○	○	•	•	○	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
21	•	•	•	•	○	•	•	•	○	•	○	○	•	○	○	•	•	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•
22	•	•	•	•	○	•	•	•	○	○	○	○	•	•	○	•	•	○	•	○	•	•	•	•	•	•	•
23	•	•	•	•	○	•	○	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•
24	•	•	○	•	○	•	○	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	○	•	○	•	•	•	•	•	•	•
25	•	•	•	•	○	•	•	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	○	•	○	•	•	•	•	•	•	•
26	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	○	○	•	○	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
27	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	○	○	•	○	○	•	•	○	•	○	•	•	○	•	•	•	•
28	•	•	•	•	•	•	•	•	○	•	○	○	•	○	○	•	•	○	•	○	•	•	•	•	•	•	•
29	•	•	•	•	○	•	•	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	○	•	○	•	•	•	•	•	•	•
30	•	•	•	•	•	•	•	•	○	○	○	○	•	○	○	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•
31	•	•	•	•	○	○	○	•	○	○	○	○	○	○	○	○	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•
32	•	•	•	•	○	•	•	•	○	○	○	○	○	○	○	•	•	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•

**Секвенирование** проводили в центре коллективного пользования ГЕНОМ на базе института молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН по стандартному протоколу с использованием прямых праймеров и набора реактивов ABI PRISM BigDye Terminator v. 3.1.

**Статистический анализ результатов секвенирования** проводили с использованием программного

обеспечения DNA Sequencing Analysis Software версии 5.1 и ресурса QUMA: quantification tool for methylation analysis. Уровень ДНК-метилирования оценивали качественно (наличие/отсутствие). Положение сайтов метилирования отмечено числами, которые соответствуют положению цитозина в паре CpG, считая от начала синтезированного участка ДНК.

## Результаты

Результаты исследования образцов тканей на определение статуса метилирования приведены в табл. 2.

## Выводы

Как видно из представленных данных, в 32 исследуемых образцах доброкачественных образований кожи, вызванных ВПЧ, установлено гиперметилирование промотора гена *WIFI*. При этом количество сайтов, содержащих метилирование, находится в диапазоне от 7 до 20.

Многие исследователи высказали предположение, что гиперметилирование гена *WIFI* приводит к образованию опухоли за счет снижения уровня экспрессии гена *WIFI* и синтеза белка с последующей неконтролируемой активацией WNT-сигнального пути [15–19]. Данное предположение также подтверждается результатами работ, где было показано,

что восстановление уровня экспрессии за счет деметилирования гена *WIFI* приводит к выраженной опухолевой супрессии, уменьшению подвижности опухолевых клеток и снижению их инвазивного и метастатического потенциала [17–19].

Существует группа препаратов, способных деметилировать ген *WIFI*, такие как: флавоноид эпигаллокахетин-3-галлат (EGCG); индол-3-карбинол (I3C); 3,3'-дииндолилметан (DIM). Учитывая высокую вероятность влияния метилирования гена *WIFI* на образование кожных опухолей, в том числе и ВПЧ-индуцированных, необходимо провести дальнейшие исследования, основанные на применении деметилирующих препаратов.

Назарова М.Н. — 0000-0002-2873-6496

Бабкина И.О. — 0000-0001-7695-5565

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кладова А.Ю. Ассоциация эпителиальных опухолей кожи с вирусами папилломы человека: Дисс. ... канд. мед. наук. М. 2007. [Kladova AYU. *Assotsiatsiya ehpitelialnykh opukholej kozhi s virusami papillomy cheloveka*: Dis. ... kand. med. nauk. M. 2007;119. (In Russ.).]
2. Костин А.А., Старинский В.В., Самсонов Ю.В., Асратов А.Т. Анализ статистических данных злокачественных новообразований, ассоциированных с вирусом папилломы человека. *Исследования практической медицины*. 2016;3:1:66-78. [Kostin AA, Starinskiy VV, Samsonov YuV, Asratov AT. The analysis of statistical data on malignant tumors associated with human papilloma virus.] *Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2016;3:1:66-78. (In Russ.).]
3. Maxwell P, Freddie B. The burden of HPV-related cancers. *Vaccine*. 2006;24S3(2006): S3/11-S3/25:11-25.
4. Stanley M. Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Apr;25(2):215-222. <https://doi.org/10.1128/CMR.05028-11>
5. Назарова Н.М., Прилепская В.Н., Суламанидзе Л.А., Мзарелуа Г.М., Бестаева Н.В. Папилломавирусная инфекция: распространенность, диагностика и лечение (обзор литературы). *Лечащий врач*. 2013. Ссылка активна на 07.03.17. [Nazarova NM, Prilepская VN, Sulamanidze LA, Mzarelua GM, Bestaeva NV. Papilomavirusnaya infektsiya rasprostranennost diagnostika i lechenie (obzor-literatury). *Lechashchij vrach*. 2013. Accessed 07.03.2017. (In Russ.).] <https://www.lvrach.ru/2013/11/15435845/>
6. Эллис С.Д., Дженювейн Т., Рейнберг Д. Эпигенетика. М. 2010;496. [Ehllis SD, Dzhenuvejn T, Rejnberg D. *Ehpienetika*. M. 2010;496. (In Russ.).]
7. Ванюшин Б.Ф. Эпигенетика сегодня и завтра. *Журнал генетической селекции*. 2013;17:4(2):805-832. [Vanyushin BF. Epigenetics today and tomorrow. *Zhurnal genetiki i seleksii*. 2013;17:4(2):805-832. (In Russ.).]
8. Киселева Н.П., Киселев Ф.Л. Деметилирование ДНК и канцерогенез (обзор). *Биохимия*. 2005;70:7:900-911. [Kiseleva NP, Kiselev FL. Demetilirovanie DNK i kantserogenez (obzor). [DNA demethylation and carcinogenesis (review).] *Biokhimiya*. 2005;70(7):900-911. (In Russ.).]
9. Michael S, Michael C, Orin B, Matthew Z et al. Choroid plexus papillomas: advances in molecular biology and understanding of tumorigenesis. *Neuro-Oncology*. 2013;15(3):255-267. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos289>
10. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Киселев В.И., Залетаев Д.В. и др. Прогнозирование и профилактика онкотрансформации шейки матки с учетом метилирования генов-супрессоров опухолевого роста. *Акушерство и гинекология*. 2011;1:58-61. [Sidorova IS, Unanyan AL, Kiselev VI, Zaletaev DV et al. Prediction and prevention of cervical oncotransformation with allowance for methylation of tumor suppressor genes. *Akusherstvo iu ginekologiya*. 2011;1:58-61. (In Russ.).]
11. Москалев Е.А. Аномальные изменения карты метилирования геномной ДНК при хроническом В-клеточном лейкозе: Дисс. ... канд. биол. наук. Воронеж. 2007;24. [Moskalyov EA. *Anomalnye izmeneniya karty metilirovaniya genomnoj DNK pri hronicheskom B-kletochnom lejkoze*. Avtoref. dis. kand. biologicheskikh nauk. Voronezh. 2007;24. (In Russ.).]
12. Ибрагимова И.И., Фаттахова А.Н. Анализ метилирования промоторного участка гена *PDLIM4* при раке предстательной железы. *Ученые записки Казанского государственного университета*. Казань. 2008;150:2:136-143. [Ubragimova II, Fattahova AN. *Analiz metilirovaniya promotornogo uchastka gena PDLIM4 pri rake predstatelnoj zhelezy. Uchenye zapiski Kazanskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. Kazan'. 2008;150:2:136-143. (In Russ.).]
13. Куликова К.В., Кибардин А.В., Гнучев Н.В., и др. Значение сигнального пути Wnt для развития меланомы. *Современные технологии в медицине*. 2012;3:107-112. [Kulikova KV, Kibardin AV, Gnuchev NV, et al. The role of Wnt signaling pathway in the development of melanoma. *Sovremennye tekhnologii v meditsine*. 2012;3:107-112. (In Russ.).]
14. Подистов Ю.И., Лактионов К.П., Петровичев Н.И., Брюзгин В.В. Эпителиальные дисплазии шейки матки (диагностика и лечение). М. 2006;138. [Podistov YuI, Laktionov KP, Petrovichev NI, Bryuzgin VV. *Ehpitelialnye displazii shejki matki (diagnostika i lechenie)*. M. 2006;138. (In Russ.).]
15. Xinhong L, Roel N. Wnt-signaling in skin development, homeostasis, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013 Feb;5(2):a008029. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008029>
16. Воротеляк Е.А. Морфогенез и его регуляция в культуре эпидермальных клеток человека: Дисс. ... д-ра биол. наук. М. 2012;38. [Vorotelyak EA. *Morfogenez I ego regulyaciya v culture ehpidermalnykh kletok cheloveka*: Dis. d-ra biol. nauk. M. 2012;38. (In Russ.).]
17. Steenbergen RDM, et al. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer Nature Publishing Group*. 2014;14:6:395-405.
18. Rahman I, Chung S. Dietary polyphenols, deacetylases and chromatin remodeling in inflammation. *Pers Nutr Transl Nutr Res into Diet Guidel*. 2010;101:84-94.
19. Lin YC, You L, Xu Z, He B et al. Wnt inhibitory factor-1 gene transfer inhibits melanoma cell growth. *Hum Gene Ther*. 2007;18(4):379-386.