



Киселев Алексей Борисович – докт. мед. наук, профессор каф. оториноларингологии Новосибирского ГМУ, Главный внештатный оториноларинголог Департамента здравоохранения мэрии г. Новосибирска. 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52, тел.: 8-383-226-63-52; сот. тел. +7-913-949-63-22, e-mail: kislor@list.ru; **Чаукина** Виктория Александровна – канд. мед. наук, доцент каф. оториноларингологии Новосибирского ГМУ. 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52, тел.: 8-383-226-63-52; сот. тел. +7-923-231-70-81, e-mail: vict.chau@mail.ru; **Самойлов** Константин Олегович – докт. мед. наук, профессор каф. терапевтической стоматологии Новосибирского ГМУ. 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52, сот. тел.: +7-913-940-16-38, раб. тел.: 8-383-278-31-76; **Изьомов** Александр Олегович – канд. мед. наук, сотрудник каф. стоматологии детского возраста Новосибирского ГМУ. 630091, Новосибирск, Красный пр., д. 52, сот. тел.: +7-913-939-10-10, раб. тел.: 8-383-353-53-03; **Пуль** Галина Геннадьевна – стоматолог-терапевт, заведующая лечебно-профилактическим отделением №2 в ЗАО «Стоматологическая поликлиника № 4», раб. тел.: 8-383-269-12-96, сот. тел.: +7-913-939-10-10.

УДК:616.211:616.212.4:616.213:616.213.6:616.214.2:616.216

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ИНВЕРТИРОВАННОЙ ПАПИЛЛОМЫ И РАКА ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

И. А. Коршунова, В. И. Попадюк, И. И. Бабиченко, И. И. Матела

DIAGNOSTIC CRITERIA OF INVERTED PAPILLOMA AND CANCER OF NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUSES

I. A. Korshunova, V. I. Popadyuk, I. I. Babichenko, I. I. Matela

ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», Москва

(Зав. каф. оториноларингологии – проф. В. И. Попадюк,

зав. каф. патологической анатомии – проф. И. И. Бабиченко)

В статье представлены результаты исследования, посвященного ранней диагностике опухолей полости носа (ПН) и околоносовых пазух (ОНП), выявлению источника малигнизации слизистой оболочки ПН и ОНП. С помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода произведена оценка злокачественного потенциала инвертированных папиллом (ИП) и дисплазии эпителия, установлены критерии диагностики рака слизистой оболочки ПН и ОНП.

Анализ полученных данных показал, что ИП и ее рецидивы являются доброкачественными новообразованиями, связанными с вирусом папилломы человека, участки дисплазии эпителия слизистой оболочки ПН и ОНП могут быть причиной развития рака данной локализации.

Ключевые слова: инвертированная папиллома, рак, полость носа, околоносовые пазухи.

Библиография: 11 источников.

This article presents the results of a study on the early diagnosis of tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, identifying the source of malignancy mucosa membrane nasal cavity and paranasal sinuses. Using immunohistochemical method evaluated the malignant potential of inverted papilloma and epithelial dysplasia, established criteria for diagnosis of cancer of the mucous membrane nasal cavity and paranasal sinuses.

Analysis of the data showed that inverted papilloma and its recurrences are benign tumors associated with human papilloma virus, mucosal epithelium dysplasia sites nasal cavity and paranasal sinuses can cause cancer of this localization.

Key words: inverted papilloma, carcinoma, nasal cavity, paranasal sinuses.

Bibliography: 11 sources.

Проблема ранней диагностики и своевременного лечения опухолей ПН и ОНП – одна из наиболее трудных в современной онкологии. Злокачественные опухоли, имея скрытые клинические проявления, диагностируются и верифицируются на достаточно поздних стадиях опу-



холевого процесса, когда радикальное хирургическое вмешательство затруднено или невозможно вследствие распространенности процесса и появления метастатических очагов [1, 8].

В основе настоящей работы лежит анализ данных комплексной диагностики и результатов лечения 79 больных с ИП и раком слизистой оболочки ПН и ОНП.

Проведенное исследование включало в себя комплекс мероприятий: помимо данных анамнеза, сведений, касающихся начала заболевания, первых признаков болезни, ее развития изучались данные клинической картины, предоперационного обследования, включая дополнительные методы лучевой диагностики (рентгенография, КТ и МРТ ОНП), методы лечения, особенности хода и объема хирургического вмешательства, результаты детального гистологического исследования материала, получаемого во время операций, особенности послеоперационного периода. Также изучались данные послеоперационных осмотров для оценки непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Цель исследования. Улучшение ранней диагностики неопластических процессов и обнаружение источника малигнизации слизистой оболочки ПН и ОНП путем детального изучения особенностей клиники заболевания, а также использования современных методов морфологической диагностики опухолей и, в конечном итоге, повышения эффективности лечения больных.

По данным литературы, одним из источников развития рака ПН и ОНП является инвертированная папиллома, которая может озлокачиваться в 5–10% случаев. Кроме этого, она обладает высокой склонностью к рецидивам (в 3–19% случаях) [1, 6, 7]. Именно по этой причине изучение особенностей этой опухоли представляет большой интерес для современной оториноларингологии.

Существует целый ряд особенностей локализации, клинического течения и диагностики ИП. Местом роста ИП является ПН, в частности латеральная стенка в области средней носовой раковины и прилежащие синусы (верхнечелюстной и клетки решетчатого лабиринта). Чаще наблюдается сочетанное поражение ПН и указанных пазух, реже поражаются клиновидные и лобные синусы. ИП перегородки носа обладают всеми признаками опухолей, растущих на латеральной стенке ПН. Поражение ПН инвертированной папилломой отмечено в 33 (42%) наблюдениях. У 23 (40%) больных ИП исходным местом роста опухоли была средняя носовая раковина, что подтверждают литературные данные. У 6 (11%) пациентов ИП была выявлена в области перегородки носа. Изолированного поражения опухолевым процессом ОНП в ходе нашего исследования выявлено не было. Развитие в ПН и ОНП инвертированной папилломы процесс односторонний, что было подтверждено и нашими клиническими наблюдениями.

В большинстве случаев ИП внешне ничем не отличаются от полипов или доброкачественных опухолей полости носа, иногда определяются зернистая поверхность, дольчатость, несколько меньшая прозрачность, более яркий цвет, могут содержать небольшие сосочковые выросты.

Наиболее частым и ранним признаком роста ИП является одностороннее затруднение носового дыхания. Следующим по частоте признаком считают периодически возникающие носовые кровотечения, также отмечают нарушения обоняния и наличие отделяемого гнойного или слизисто-гнойного характера из ПН. К другим более редким проявлениям относятся боль в области лица, ощущение инородного тела, слезотечение, гнусавость.

Еще одна очень важная черта ИП: оставаясь доброкачественными гистологически, они могут разрушать костные структуры и в результате экспансивно-узурирующего роста прорастать в стенки синусов, орбиты, черепа.

Традиционное рентгенографическое исследование и томография в случаях поражения ПН и ОНП инвертированной папилломой позволяют лишь косвенно, без четкого изображения тени опухоли, судить о ее наличии и распространенности. Рентгенографические данные в этих случаях показывают наличие или отсутствие затемнения ПН и ОНП.

В постановке окончательного диагноза и определения степени распространения опухолевого процесса ценными диагностическими критериями обладают данные КТ и МРТ. Для инвертированной папилломы на КТ характерна односторонняя локализация процесса. Поверхность ее имеет бугристо-мелкодольчатый характер, структура – мягкотканную плотность, относи-



тельно четкие контуры и при ее значительных размерах – признаки деструкции стенок носа и пазух за счет остеопороза от давления.

Завершающим и наиболее ценным для верификации опухолевого процесса является гистологический метод диагностики, но его использование не позволяет определить степень злокачественности опухоли. Для этой цели в нашем исследовании мы применяли иммуногистохимическую методику.

Поскольку цилиарный эпителий представлен слоями различных по своему строению клеток, а пролиферация клеток наблюдалась только в нижних слоях эпителия, в настоящем исследовании ИГХ маркеры определяли в 400 клетках четырех рядов: первом (базальном), в котором клетки непосредственно прилегают к базальной мембране, и трех последующих рядах клеток. В качестве индикатора пролиферативной активности использован индекс пролиферации Ki-67 (ИП Ki-67), который определялся в каждом ряду клеток долей окрашенных ядер, выраженной в процентах.

Мутации гена опухолевой супрессии p53 являются частыми генетическими нарушениями, связанными с онкологическими заболеваниями. Результатом этих мутаций является синтез более устойчивого белка, который определяется ИГХ [2, 5, 11]. Он может быть использован в качестве косвенного индикатора этих нарушений.

Цитокератины (кератины) представляют собой большую подгруппу белков промежуточных филаментов. Для каждого типа эпителиальных клеток характерен определенный набор этих белков. При различных заболеваниях не только отмечаются изменения синтеза цитокератинов в количественном отношении, но также возможна экспрессия белка, который характерен для другого вида эпителия [2].

Экспрессия цитокератина 8 характерна для простого железистого эпителия. В ходе опухолевой трансформации от неизмененного эпителия с бокаловидными клетками до плоскоклеточной метаплазии в ИП, дисплазии эпителия слизистой оболочки и формирования плоскоклеточного рака возможно изменение экспрессии этого цитокератина, поэтому мы посчитали целесообразным изучить особенности экспрессии белка цитокератина 8 при различных опухолевых образованиях слизистой оболочки ПН и ОНП.

Семейство рецепторов эпидермального фактора роста (РЭФР) включает четыре представителя: EGFR, c-erbB-2, c-erbB-3, c-erbB-4. Лиганды, активирующие РЭФР, подразделяются на группы. РЭФР-2 (c-erbB-2) не имеет собственного лиганда и за счет образования гетеродимеров с другими членами семейства РЭФР участвует в их активации. РЭФР-2 отличается от других представителей семейства РЭФР также и тем, что гиперэкспрессия РЭФР-2 может вызывать лиганд-независимую опухолевую трансформацию клетки [2]. При ИГХ-изучении этого рецепторного белка его экспрессия не была выявлена на поверхности цитоплазматической мембраны эпителиальных клеток неизмененного и гиперпластического эпителия слизистой оболочки ПН.

При развитии ИП изменения слизистой оболочки характеризовались появлением участков с выраженной плоскоклеточной метаплазией, поражающей многорядный призматический эпителий. При этом пролиферирующие клетки располагались исключительно в нижней трети эпителия, инвазирующего собственную пластинку слизистой оболочки.

Общая пролиферативная активность эпителия ИП соответствовала $5,66 \pm 2,65\%$ и достоверно не отличалась от гиперпластических процессов. Была выявлена отрицательная ИГХ-реакция на белок p53 в инвертированной папилломе.

Особый интерес представляет экспрессия цитокератина 8 при ИП слизистой оболочки, учитывая развитие процессов плоскоклеточной метаплазии в этих опухолевых образованиях. Наши исследования показали, что эпителиальные клетки ИП, несмотря на процессы плоскоклеточной метаплазии, продолжают экспрессировать цитокератин 8, характерный для железистого эпителия, и не экспрессируют РЭФР-2.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что при развитии ИП, так же как в неизмененном эпителии, клетки обладают слабой пролиферативной активностью, содержат в цитоплазме характерный для железистого эпителия цитокератин 8 и не экспрессируют на поверхности цитоплазматической мембраны патологический рецепторный белок. Все это свидетельствует



о том, что ИП является доброкачественным образованием и, скорее всего, не связана с развитием рака ПН и ОНП.

Поскольку для ИП характерна склонность к рецидивам, были исследованы и рецидивирующие ИП. Отличий в клинической картине рецидивов ИП от впервые выявленных ИП нами не обнаружено, также их не было и при использовании дополнительных лучевых методов исследования. В связи с этим была изучена пролиферативная активность клеток рецидивирующих ИП.

При иммуногистохимическом исследовании слизистой оболочки ПН и ОНП во всех исследуемых препаратах в ядрах пролиферирующих клеток отмечалась выраженная экспрессия по Ki-67. Для оценки пролиферативной активности в нормальном эпителии слизистой оболочки ПН и ОНП и инвертированных папилломах были подсчитаны позитивно окрашенные клетки на Ki-67 в трех рядах эпителия, а также определялись их суммарные значения.

Проведенные исследования показали, что суммарный уровень пролиферативной активности эпителиальных клеток невысокий в неизменном эпителии (4,7%) и более выражен в папилломах слизистой оболочки носа (25%). Однако достоверные различия по пролиферативной активности между неизменным эпителием и различными видами папиллом выявлены только в 1-м ряду клеток ($p < 0,01$).

В ИП, а также при их рецидивах максимальная пролиферативная активность клеток выявлена в парабазальном слое для первичных опухолей – 27,3 и 34,9% для рецидивов соответственно, однако эти различия не были достоверны.

Для выявления причин пролиферации клеток при ИП слизистой оболочки были проведены иммуногистохимические исследования папилломавируса человека (ВПЧ) [3, 4, 9, 10]. При нанесении антител к ВПЧ положительное иммуноокрашивание выявлялось в отдельных ядрах инфицированных клеток базального и парабазального слоев. Иногда позитивная реакция отмечалась в цитоплазме коилоцитов.

В ходе наших ИГХ-исследований были выявлены элементы ВПЧ в активно пролиферирующих базальном и парабазальном слоях ИП и их рецидивах. Подобные исследования участков ткани плоскоклеточного рака элементов ВПЧ не выявили, несмотря на высокую пролиферативную активность клеток. Скорее всего, пролиферативная активность клеток в рецидивирующих ИП, наблюдаемая в базальном и парабазальном клеточных слоях, также связана с вирусом папилломы человека и статистически не отличается от пролиферации клеток в первично выявленных ИП.

Таким образом, рецидивирующие ИП не имеют клинико-морфологических отличий от папиллом, впервые выявленных. В ходе иммуногистохимических исследований были выявлены элементы ВПЧ в ИП и их рецидивах, что указывает на их роль в формировании и рецидивировании инвертированных папиллом ПН и ОНП.

В ходе проведенного исследования было выявлено, что ИП, равно как и ее рецидивы, иногда сочеталась с дисплазией эпителия. Поскольку клинически и с помощью КТ- и МРТ-диагностики дисплазированный эпителий не проявляется, то необходим такой метод диагностики, который позволит оценить его злокачественный потенциал. Выявление дисплазии эпителия возможно только с использованием морфологических методов исследования.

Диспластические процессы слизистой оболочки выявлены в 12 случаях и характеризовались общей пролиферативной активностью во всех слоях эпителиальных клеток $17,25 \pm 4,11\%$, что было достоверно выше ($p < 0,01$) пролиферации клеток в неизменном эпителии, при гиперплазии слизистой и при ИП.

Иммуногистохимические исследования диспластических процессов в слизистой оболочке полости носа показали, что на фоне злокачественной трансформации эпителиальных клеток они теряют способность экспрессировать характерный для неизменного эпителия цитокератин 8 и приобретают способность экспрессировать характерный для неопластической трансформации клеток патологический рецепторный белок РЭФР-2.

Таким образом, проведенные исследования показали, что наиболее вероятным источником развития рака слизистой оболочки ПН и ОНП являются участки диспластических изменений, обладающие более высокой общей пролиферативной активностью клеток по сравнению



с гиперплазией слизистой оболочки и ИП. Также при развитии диспластических процессов в слизистой оболочке атипичный эпителий цитокератин 8 не экспрессирует, но приобретает способность экспрессировать характерный для неопластической трансформации клеток патологический рецепторный белок РЭФР-2.

В структуре онкологической заболеваемости рак слизистой оболочки ПН и ОНП составляет 0,2–5%. Ранние формы рака слизистой оболочки ПН и ОНП практически не имеют патогномоничных симптомов и протекают под маской хронических воспалительных заболеваний, опухолеподобных заболеваний, а также доброкачественных опухолей. При дальнейшем развитии опухоли клинические проявления определяются ее исходной локализацией и направлением роста. Особенностью опухолей является распространение путем инфильтрации соседних структур, а не метастазированием, что является основанием для совершенствования методов диагностики и лечения первичного очага.

Следует отметить, что злокачественные опухоли ПН чаще располагаются на латеральной стенке; поскольку ПН свободно сообщается с ОНП, новообразования быстро распространяются на соседние анатомические структуры и к моменту распознавания уже инфильтрируют несколько областей. Поэтому в поздних стадиях трудно или невозможно установить исходное место возникновения опухоли.

В ходе нашего исследования поражение раком только ПН было выявлено у 4 пациентов: в 2 (9,5%) случаях процесс локализовался на латеральной стенке ПН и ею был ограничен, в 1 (5%) наблюдении распространение опухоли было ограничено перегородкой носа и в 1 случае (5%) имело место сочетанное поражение латеральной стенки ПН и перегородки. При раке слизистой оболочки ПН и ОНП поражение верхнечелюстных пазух отмечено в 14 случаях, клеток решетчатого лабиринта – в 9. Вовлечения в процесс лобных пазух при раке слизистой оболочки ПН и ОНП выявлено не было, клиновидная пазуха поражалась в 1 случае (4,8%). При поражении ПН и ОНП раком слизистой оболочки дефект латеральной стенки ПН отмечался в 14 случаях, дефект верхней стенки верхнечелюстной пазухи – в 2 случаях. Прорастания и разрушения нижней и задней стенок верхнечелюстной пазухи отмечено не было. Во всех случаях поражения ПН и ОНП раком слизистой оболочки процесс носил односторонний характер.

Визуально рак отличается неровными контурами, нечеткими границами, поверхность может быть представлена участками изъязвлений с грязно-серым налетом, кровоточащих при пальпации. Слизистая оболочка вокруг новообразования может быть отечна, гиперемирована, с усиленным сосудистым рисунком, в ПН отмечается наличие отделяемого слизистого, слизисто-гнойного характера, слизисто-геморрагического или гнойно-геморрагического характера.

Рентгенологическое исследование ПН и ОНП при их опухолевом поражении позволяло лишь косвенно, без четкого изображения опухоли судить о ее наличии и распространенности. Рентгенотомография также не позволяла с достаточной степенью точности судить о размерах опухолевого процесса.

К методам выбора в современной лучевой диагностике ПН и ОНП относятся КТ и МРТ. Признаком злокачественного течения опухолевого процесса являются локальное или протяженное разрушение костных стенок и распространение образования мягкой тканой плотности за пределы костных границ пазухи. Ценность КТ-исследования в таких случаях состоит в возможности точной оценки границ, что позволяет определить стадию процесса, степень распространенности и разрушения окружающих анатомических структур.

Для определения тактики лечения пациента необходима морфологическая диагностика с применением гистологического метода и современного иммуногистохимического анализа.

При гистологическом исследовании плоскоклеточного рака определялись беспорядочно расположенные комплексы атипичных клеток плоского эпителия с инвазивным ростом в глубже лежащие слои. Средняя пролиферативная активность атипичных клеток составляла $64,82 \pm 3,76\%$ и достоверно отличалась от пролиферативной активности эпителиальных клеток при дисплазии слизистой.

В свою очередь, при плоскоклеточном раке слизистой оболочки ПН и ОНП выявлена высокая пролиферативная активность клеток, которая связана с патологической гиперэкспрессией проапоптозного белка P53 в ядрах атипичных клеток. Около 53% атипичных клеток



были с положительной иммуногистохимической реакцией в ядрах, при этом иммунопозитивные клетки равномерно распределялись по всей опухоли.

Таким образом, экспрессия белка P53 отмечалась только при раке слизистой оболочки ПН и ОНП. Отсутствие подобной экспрессии в неизмененном эпителии при ИП и дисплазии эпителия слизистой оболочки делает этот маркер надежным критерием для ИГХ-диагностики плоскоклеточного рака данной локализации.

Иммуногистохимические исследования с антителами к цитокератину 8 в случае развития плоскоклеточного рака слизистой оболочки ПН и ОНП подтвердили ранее выявленную закономерность о том, что по мере неопластической трансформации эпителиальных клеток они прекращают экспрессировать белки цитоскелета, характерные для неизмененного эпителия. Так, на фоне беспорядочно расположенных комплексов атипичных клеток плоского эпителия с инвазивным ростом в глубжележащие слои подслизистого слоя мы не выявили экспрессии цитокератина 8 в опухолевых клетках. Скорее всего, этот факт может быть связан либо с более выраженной плоскоклеточной дифференцировкой опухолевых клеток, либо с явлениями атипии и мутацией генов раковых клеток, характеризующих железистую дифференцировку эпителиальных клеток, характерную для неизмененного эпителия слизистой оболочки ПН и ОНП.

Иммуногистохимические исследования с антителами к рецепторному белку РЭФР-2 при развитии плоскоклеточного рака слизистой оболочки ПН и ОНП подтвердили, что рецепторный белок РЭФР-2 характеризует неопластическую трансформацию эпителиальных клеток с экспрессией патологических рецепторов на своей поверхности. Этот факт может быть связан с мутацией генов раковых клеток, характеризующих появление на поверхности цитоплазматической мембраны патологического рецепторного белка РЭФР-2, характеризующего лигандо-независимый рост опухолевых клеток и их высокий уровень пролиферативной активности.

По данным клинического материала, рак отличается от ИП более агрессивным течением, быстрым распространением и разрушением анатомических структур, выявленных при проведении КТ и МРТ. По данным ИГХ-диагностики отмечено, что при формировании плоскоклеточного рака резко повышается пролиферативная активность атипичного эпителия, он не содержит цитокератин 8 и интенсивно экспрессирует на цитоплазматической мембране патологический рецепторный белок РЭФР-2. Кроме этого, при развитии плоскоклеточного рака слизистой оболочки ПН и ОНП в атипичных клетках выявляется большое количество мутантного белка P53, характеризующего генетические изменения в опухолевых клетках.

Очевидно, что при прогнозировании клинического течения опухолей ПН и ОНП необходимо принимать во внимание не только проявления патологического процесса, данные дополнительных методов исследования, гистологические параметры новообразования, но и ИГХ-критерии, характеризующиеся типоспецифической экспрессией РЭФР-2, СК8 и P53.

Выводы

1. В неизмененном эпителии, так же как при развитии ИП, эпителиальные клетки обладают слабой пролиферативной активностью, содержат в цитоплазме характерный для железистого эпителия цитокератин 8 и не экспрессируют на поверхности цитоплазматической мембраны патологический рецепторный белок. Все это свидетельствует о том, что ИП является доброкачественным образованием и, скорее всего, не связана с развитием рака ПН и ОНП.

2. Рецидивирующие ИП не имеют клинико-морфологических отличий от папиллом, впервые выявленных. В ходе ИГХ-исследований элементы ВПЧ были выявлены в ИП и их рецидивах, что, несомненно, указывает на их роль в формировании и рецидивировании инвертированных папиллом ПН и ОНП.

3. В ходе изучения дисплазированного эпителия было отмечено, что клинически или с помощью КТ- и МРТ-диагностики его выявление невозможно. Выявление дисплазии эпителия возможно только с использованием морфологических методов исследования.

4. По данным клинического материала, рак отличается от ИП более агрессивным течением, быстрым распространением и разрушением анатомических структур, выявленных при проведении КТ и МРТ. По данным ИГХ-диагностики, при формировании плоскоклеточного рака резко



повышается пролиферативная активность атипического эпителия, он не содержит цитокератин 8 и интенсивно экспрессирует на цитоплазматической мембране патологический рецепторный белок РЭФР-2. Кроме этого, при развитии плоскоклеточного рака слизистой оболочки ПН и ОНП в атипических клетках выявляется большое количество мутантного белка Р53, характеризующего генетические изменения в опухолевых клетках.

5. Проведение иммуногистохимического исследования и его анализ позволяет не только провести дифференциальную диагностику опухолевых процессов ПН и ОНП, но и оценить злокачественный потенциал каждого образования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2005 г. – М. – Т. 18. – Прил. 1. – 38 с.
2. Бабиченко И. И., Ковязин В. А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста. – М.: РУДН, 2008. – 109 с.
3. Бойко Н. В., Панченко С. Н., Кириченко Ю. Г. К вопросу о морфогенезе инвертированной папилломы носа // Рос. ринология. – 2008. – № 3. – С. 23–28.
4. Detection of capsid antigen of human papillomavirus (HPV) in benign lesions of female genital tract using anti-HPV monoclonal antibody / T. Iwasaka [et al.] // J. Pathol. – 1992. – Vol. 168. – P. 293–300.
5. Human papilloma virus and p53 expression in carcinomas associated with sinonasal papillomas: a Danish Epidemiological study 1980–1998 / C. Buchwald [et al.] // Laryngoscope. – 2001. – Vol. 111. – N 6. – P. 1104–1110.
6. Inverted papilloma of paranasal sinuses / G. Eggers [et al.] // J. Craniomaxillofac. Surg. – 2007. – Vol. 35. – N 1. – P. 21–29.
7. Inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses – diagnosis, surgical procedure and studies of cytokeratin profile / P. K. Prinkert [et al.] // Laryngorhinootologie. – 1997. – Vol. 76. – N 4. – P. 216–224.
8. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours / L. Barnes [et al.] // IARC. – 2005. – 430 p.
9. Relationship between the biological behavior of nasal cavity or sinonasal inverted papilloma and infection of human papillomavirus / S. S. Lu [et al.] // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. – 2007. – N 87. – P. 1342–1344.
10. Significance of human papillomavirus in sinonasal papillomas / M. Kraft [et al.] // J. Laryngol. Otol. – 2001. – Vol. 115. – N 9. – P. 709–714.
11. Suprabasal P53 immunoreexpression is strongly associated with high grade dysplasia and risk for malignant transformation in potentially malignant oral lesions from Northern Ireland / I. Cruz [et al.] // J. Clin. Pathol. – 2002. – Vol. 55. – P. 98–104.

Коршунова Ирина Анатольевна – аспирант каф. оториноларингологии Российского университета дружбы народов. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, тел.: 955-65-40, e-mail: Alena-Korshunova0@rambler.ru; **Попадюк** Валентин Иванович – докт. мед. наук, профессор, зав. каф. оториноларингологии Российского университета дружбы народов. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, тел.: 955-65-64, e-mail: lorval04@mail.ru; **Бабиченко** Игорь Иванович – докт. мед. наук, профессор, зав. каф. патологической анатомии Российского университета дружбы народов. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, e-mail: babichenko@list.ru; **Матёла** Иван Иванович – канд. мед. наук, доцент каф. оториноларингологии Российского университета дружбы народов. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8, тел.: 955-65-40, lorval04@mail.ru