

ЭТИОЛОГИЯ СИНОАЗАЛЬНОЙ ИНВЕРТИРОВАННОЙ ПАПИЛЛОМЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

БОЙКО НАТАЛЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-1316-5061, Scopus Author ID: 16681053200, Researcher ID: I-9086-2017; докт. мед наук, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +79034334113. E-mail: nvboiko@gmail.com

СТАГНИЕВА ИРИНА ВЕНИАМИНОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2894-2062; Scopus Author ID: 37008481700; докт. мед наук, доцент, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +79034016908. E-mail: irinastagnieva@yandex.ru

КИСЕЛЕВ ВЛАДИМИР ВЯЧЕСЛАВОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6008-4283; Scopus Author ID: 37008437500; канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29, тел. +79287593833. E-mail: vladkis2003@yandex.ru

ГУКАСЯН ЕЛЕНА ЛЕОНИДОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5363-2605, Scopus Author ID: 57384421800, канд. мед. наук, ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29. E-mail: elena.guckasyan@yandex.ru

СТАТЕШНАЯ ПАУЛА АЛЕКСАНДРОВНА, ORCID ID: 0000-0002-7035-4344, ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29. E-mail: lula14@rambler.ru

ЛЕБЕДЕНКО МАРΙΑ КОНСТАНТИНОВНА, ORCID ID: 0009-0006-2281-5851, студент, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, 344022, Россия, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29. E-mail: marialebedenko1102@gmail.com

Реферат. Введение. Инвертированная папиллома – самый распространенный тип синоназальных папиллом. Инвертированная папиллома относится к доброкачественным опухолям, но ее клиническое течение нередко сопряжено с рецидивированием после хирургического лечения и малигнизацией. Хотя морфологические характеристики и клинические признаки инвертированной папилломы хорошо известны, ее этиология и факторы риска остаются предметом дискуссии. **Цель исследования.** Провести анализ современной литературы и обобщить имеющиеся данные о роли вирусной инфекции, белков регуляторов клеточного цикла, ангиогенеза, хронического воспаления, влияния окружающей среды и других факторов на риск возникновения Инвертированная папиллома. **Материалы и методы.** Проведен поиск по базам данных SCOPUS, PubMed, Google scholar и РИНЦ по ключевым словам: синоназальная папиллома, инвертированная папиллома носа, папиллома Шнейдера. **Результаты и их обсуждение.** В качестве основного триггера роста инвертированной папилломы рассматривается вирус папилломы человека. Потенциальная роль вируса папилломы человека в инициации опухолевого роста обусловлена наличием в его геноме генов, кодирующих белки E6 и E7. Определенные факторы регуляции клеточного цикла и ангиогенеза способствуют нарушению регуляции пролиферации и апоптоза, а также облегчают миграцию и инвазию опухоли. Несмотря на частое выявление ДНК вируса папилломы человека и связанных с ним транскрипционных факторов в тканях инвертированной папилломы, роль папилломавирусной инфекции в возникновении инвертированной папилломы или ее трансформации в злокачественные формы достоверно не доказана. Следует отметить, что вирус папилломы человека стимулирует не только угнетение апоптоза и неконтролируемое деление эпителиальных клеток, но и ангиогенез, который также является триггером опухолевого роста. Среди других патогенетических факторов обсуждается роль хронического воспаления, воздействия курения, профессиональных вредностей и промышленного загрязнения окружающей среды. **Выводы.** Взгляды на этиологию инвертированной папилломы остаются весьма противоречивыми. Приведенные в данном обзоре результаты исследований указывают на роль вирусной инфекции, нарушений клеточного цикла, факторов ангиогенеза, хронического воспаления и влияния окружающей среды в развитии инвертированной папилломы. Необходимы дальнейшие исследования для обоснования клинических решений и определения терапевтических целей.

Ключевые слова: синоназальная папиллома, инвертированная папиллома носа, папиллома Шнейдера, этиология.

Для ссылки: Бойко Н. В., Стагниева И. В., Киселев В. В. и др. Этиология синоназальной инвертированной папилломы: современный взгляд на проблему // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 1. – С. 101–106. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).101-106.

ETIOLOGY OF SINONASAL INVERTED PAPILLOMA: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

BOIKO NATALIA V., ORCID ID: 0000-0002-1316-5061, Scopus Author ID: 16681053200, Researcher ID: I-9086-2017; Dr. sc. med., Professor at the Department of Otorhinolaryngology, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevsky per., 344022 Rostov-on-Don, Russia. E-mail: nvboiko@gmail.com; tel.: +79034334113

STAGNIEVA IRINA V., ORCID ID: 0000-0002-2894-2062, Scopus Author ID: 37008481700; Dr. sc. med., Associate Professor, Head of Department of Otorhinolaryngology, Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy, 29. E-mail: irinastagnieva@yandex.ru

KISELEV VLADIMIR V., ORCID ID: 0000-0001-6008-4283; Scopus Author ID: 37008437500; Cand. sc. Med., assistant professor of Department of Otorhinolaryngology, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevsky per., 344022 Rostov-on-Don, Russia. E-mail: vladkis2003@yandex.ru

GUKASYAN ELENA L., ORCID ID: 0000-0001-7401-0680, Scopus Author ID: 57384421800, Cand. sc. med., assistant professor of Department of Otorhinolaryngology, Rostov State Medical University, 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevskiy, 29. E-mail: elena.guckasyan@yandex.ru

STATESHNAYA PAULA A., ORCID ID: 0000-0002-7035-4344, Scopus Author ID: 57384660800, Postgraduate Student, Department of Otorhinolaryngology, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevsky per., 344022 Rostov-on-Don, Russia. E-mail: lula14@rambler.ru

LEBEDENKO MARIA K., ORCID ID: 0009-0006-2281-5851, Student, Rostov State Medical University, 29 Nakhichevsky per., 344022 Rostov-on-Don, Russia. E-mail: marialebedenko1102@gmail.com

Abstract. Introduction. Inverted papilloma is the most common type of sinonasal papilloma. It refers to benign tumors, but its clinical course is often associated with post-surgical recurrences and malignancy. Although the morphological characteristics and clinical features of inverted papilloma are well known, its etiology and risk factors remain a matter of debate. **Aim.** The aim of the study was to analyze the contemporary literature and summarize the data available regarding the significance of viral infection, cell cycle regulator proteins, angiogenesis, chronic inflammation, environmental influences, and other factors for the risk of inverted papilloma. **Materials and Methods.** A search was made in databases, such as SCOPUS, PubMed, Google Scholar, and RSCI, using the following keywords: Sinonasal papilloma, inverted nasal papilloma, Schneiderian papilloma. **Results and Discussion.** Human papillomavirus is considered the main growth trigger of inverted papilloma. Potential role of human papillomavirus in initiating the tumor growth is related to the presence in its genome of genes encoding the E6 and E7 proteins. Certain cell cycle regulatory factors and angiogenic proteins contribute to the dysregulation of proliferation and apoptosis and facilitate cell migration and tumor invasion. However, despite the frequent detection of human papillomavirus DNA and associated transcription factors in inverted papilloma tissues, significance of the papillomavirus infection in the occurrence of inverted papilloma or its transformation into malignant forms has not been proven reliably yet. It should be noted that human papillomavirus stimulates not only apoptosis inhibition and the uncontrolled division of epithelial cells, but also angiogenesis, which is also a tumor growth trigger. Among other pathogenic factors, we also discussed the importance of chronic inflammation, smoking, occupational hazards, and industrial environmental pollution. **Conclusions.** Though etiology of sinonasal inverted papilloma remains controversial, the studies reviewed here indicate the importance of viral infection, cell cycle and angiogenic factors, environmental and occupational exposure, and chronic inflammation. Further studies on etiologic factors are required to ensure better clinical guidance and therapeutic targets.

Keywords: sinonasal papilloma, inverted nasal papilloma, Schneiderian papilloma, etiology.

For reference: Boiko NV, Stagnieva IV, Kiselev VV, et al. Etiology of sinonasal inverted papilloma: A modern view on the problem. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (1): 101-106. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(1).101-106.

Введение. Синоназальные папилломы являются редкими доброкачественными эпителиальными неоплазиями, возникающими из эктодермальной слизистой оболочки дыхательных путей (эпителий Шнейдера), выстилающей синоназальный тракт. Поэтому эти новообразования также известны как папилломы Шнейдера.

Согласно последней классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), синоназальные папилломы разделены на три гистологических типа: экзофитная (фунгиформная, септальная и плоскоклеточная), инвертированная и онкоцитарная (цилиндрикоклеточная, столбчатая папиллома) [1].

Инвертированная папиллома (ИП) – самый распространенный тип, составляет 0,5-4% всех новообразований синоназальной локализации и встречается с частотой 0,2 - 1,5 на 100000 в год [2]. Мужчины страдают чаще женщин в соотношении 3,4 : 1 [3].

ИП обычно выглядит как большое полиповидное образование сероватого цвета с неровной, многоузелковой поверхностью, исходящее из латеральной

стенки носа или верхнечелюстной пазухи, расположенное в одной половине носа [4]. Гистологически ИП характеризуется утолщением эпителиального пласта с сосочковой инвагинацией его в подлежащую соединительную ткань и интактной базальной мембраной [5]. Эпителиальный покров ИП представлен хорошо дифференцированным респираторным эпителием с вариабельной плоскоклеточной дифференцировкой.

Хотя морфологические характеристики и клинические признаки ИП хорошо известны, ее этиология и факторы риска остаются предметом дискуссии [6].

В свете имеющихся данных о причастности вируса папилломы человека (ВПЧ) к развитию различных гиперпластических и опухолевых процессов [7, 8, 9, 10] предприняты попытки поиска корреляции выявления ВПЧ с возникновением ИП и ее последующей малигнизации.

Цель исследования: провести анализ современной литературы и обобщить имеющиеся данные о роли вирусной инфекции, белков регуля-

торов клеточного цикла, ангиогенеза, хронического воспаления, влияния окружающей среды и других факторов на риск возникновения ИП.

Материал и методы. Проведен поиск по базам данных SCOPUS, PubMed, Google scholar и РИНЦ по ключевым словам: синоназальная папиллома, инвертированная папиллома носа, папиллома Шнейдера. Для рассмотрения произведен отбор мета-анализов, систематических обзоров, оригинальных исследований за период с 1998 по 2023 год.

Результаты и их обсуждение.

Вирусная теория происхождения ИП обсуждается в литературе на протяжении многих лет. В качестве основного триггера опухолевого роста рассматривается вирус папилломы человека (ВПЧ). Существовавшие ранее гипотезы о причастности вируса Эпштейна-Барр к возникновению ИП в настоящее время опровергнуты многочисленными исследованиями, приведенными в обзорных статьях S. Anari, S. Carrie [11] и C.L. Sham et al. [12].

Потенциальная роль ВПЧ в инициации опухолевого роста обусловлена наличием в его геноме генов, кодирующих белки E6 и E7. Эти белки способны связывать транскрипционные факторы, регулирующие деление клетки (p53, p21, pRb) и ее программированную смерть – апоптоз (bcl - 2). Результатом такого связывания является снижение противоопухолевой защиты и неконтролируемое деление клеток.

Несколько исследований изучали корреляцию между вирусом папилломы человека, инвертированной папилломой и ее возможной злокачественной трансформацией. H.K. Kashima et al. [13] предположили, что ВПЧ этиологически связан с синоназальными папилломами, инвертированными папилломами и плоскоклеточным раком на основании обнаружения ДНК ВПЧ в образцах каждой опухоли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). В соответствии с результатами предыдущих исследований, авторы разделили пациентов с доброкачественным и злокачественным клиническим течением на группы низкого и высокого риска на основе типов выделенных ВПЧ. ВПЧ-6 и -11 считаются типами низкого риска, а ВПЧ-16 и -18 - типами высокого риска.

S.P. McKay et al. [14] в ретроспективном исследовании 14 пациентов с синоназальной папилломой сообщили, что вирусный геном ВПЧ был интегрирован в образцы 2 из 3 пациентов со злокачественными ИП, что еще раз указывает на активную роль ВПЧ в процессах малигнизации.

В ряде исследований было показано, что ВПЧ может быть фактором инициации развития ИП на ранних стадиях ее развития. По данным F.M. Cheng et al. [15] ДНК ВПЧ обнаружена в 7 из 57 случаев синоназальной ИП, причем у этих 7 больных ИП были отнесены к 1-2 стадии заболевания, в то время как у остальных 50 больных с 3-4 стадией опухоли ВПЧ не обнаружен. Выделенные ДНК принадлежали ВПЧ различных типов: 11, 16, 31, 35, 58, 52, причем в двух случаях обнаружены вирусы ВПЧ двух типов.

C.S. Hwang et al. [16] продемонстрировали связь присутствия ВПЧ не только со злокачественной трансформацией ИП, но и с рецидивами опухоли.

Несмотря на это множество данных о причастности ВПЧ к патогенезу ИП, существует ряд исследований, представляющих противоречивые данные. M. Kraft et al. [17] обнаружили ВПЧ-11 только в 1 из 29 ИП (3%) и ни в одном из четырех случаев ИП с сопутствующим плоскоклеточным раком. Кроме того, исследование 66 пациентов с ИП и 5 пациентов с ИП с озлокачествлением, не выявило наличия ДНК ВПЧ у 20 (30,3%) и 3 (60%) соответственно. Последующий анализ показал, что присутствие ДНК ВПЧ не было ни статистически значимым предиктором рецидива ИП ($p = 0,745$), ни статистически значимым фактором риска малигнизации ($p = 0,32$) [18]. Эти данные свидетельствуют о том, что папилломавирусная инфекция может быть проявлением случайной колонизации полости носа, а не важным этиологическим фактором или предиктором рецидива или малигнизации.

Многие исследователи пытались объяснить потенциальные механизмы участия ВПЧ в этиологии ИП, исследуя его влиянием на экспрессию p53 и p21. p53 действует как супрессор опухоли, запуская защитный клеточный цикл угнетения и апоптотический ответ в клетках с повреждением ДНК [19] и его генные мутации хорошо известны как наиболее частые изменения при раке головы и шеи [19]. Онкопротеины E6 и E7 генома ВПЧ подавляют p53, нарушая нормальный контроль цикла клеточного деления [20]. Еще один фактор транскрипции – p21, участвующий в ограничении цикла клеточного деления, также угнетается онкопротеинами ВПЧ [21].

Были проведены серьезные исследования, изучающие эти белки в ИП, но их результаты оказались неубедительными. В исследовании A. Scheel и соавт. [2] ВПЧ был обнаружен у 11 из 90 (12%) пациентов, из них ВПЧ-11 выделен лишь в 9 образцах. Различия в выявлении p53, p16 и циклина D1 по сравнению с контролем были незначительными. Это позволяет предполагать, что нарушение регуляции данных белков не является важным для типов ВПЧ низкого риска. В другом исследовании гиперэкспрессия p53 была обнаружена только у больных со злокачественными формами ИП, но не при доброкачественных поражениях, что поддерживает точку зрения об участии p53 в процессах канцерогенеза и малигнизации [22].

C. Buchwald et al. [19] обнаружили присутствие ВПЧ только у 4 из 30 пациентов с ИП и карциномой. У больных, положительных по ВПЧ, не обнаружено гиперэкспрессии p53, в то время как она отмечена у 21 из 24 (88%) ВПЧ-негативных больных. Таким образом, авторы продемонстрировали обратную связь между экспрессией p53 и присутствием ВПЧ у пациентов с ИП с плоскоклеточным раком.

H. Katori et al. [21] обнаружили экспрессию p21 и p53 в 13 из 29 (45%) и 11 из 29 (38%) образцах тканей ИП соответственно. Повышенное содержание p21 и p53 было показано в образцах тканей ИП с

тяжелой дисплазией и ИП с плоскоклеточным раком по сравнению с контрольными образцами слизистой оболочки носа. Авторы предлагают использовать тесты на ВПЧ, p21 и p53 в качестве скрининга для выявления потенциальной дисплазии и малигнизации.

G. Altavilla et al. [23] также сообщили, что опухоли, несущие диспластический эпителий, были резко положительными по p21 и p53 в переходных и метастатических клетках, но доброкачественные ИП, связанные с ВПЧ, также высоко экспрессируют p21. В целом, эти исследования предполагают сложную взаимосвязь между ВПЧ, p53 и p21, которые могут зависимо или независимо влиять на развитие и злокачественную трансформацию ИП.

Подводя итог, можно сказать, что, несмотря на частое выявление ДНК ВПЧ в тканях ИП, роль папилломавирусной инфекции, как провоцирующего фактора развития папилломы или ее трансформации в злокачественные формы, достоверно не доказана.

Еще одним важным фактором стимуляции опухолевого роста является ангиогенез [24, 25]. В тканях ИП были обнаружены некоторые клеточные факторы, стимулирующие неоангиогенез: остеопонтин (OPN), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), остеомотин и другие.

Остеопонтин (OPN) представляет собой секретируемый фосфопротеин, критически важный для образования, миграции и инвазии различных опухолевых клеток. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) играет существенную роль в опосредовании неоангиогенеза во время опухолевой прогрессии, способствуя митогенезу и миграции эндотелиальных клеток, повышая проницаемость сосудов и формируя кровеносные сосуды.

W. Liu et al. [26] сообщили, что уровни окрашивания, экспрессия мРНК и уровни белка для OPN и VEGF были выше в тканях ИП по сравнению с контрольными тканями, и что корреляция между уровнем экспрессии и тяжестью заболевания была значительной. Эти результаты свидетельствуют о том, что взаимосвязь OPN-VEGF способствует прогрессированию опухоли за счет усиления ангиогенеза и может способствовать клиническому прогрессированию ИП. Ангиомотин является еще одним белком, модулирующим ангиогенез посредством подавления ангиостатина – циркулирующего ингибитора ангиогенеза. J.Y. Yun et al. [27], основываясь на анализе ПЦР и вестерн-блоттинга, сообщили о гиперэкспрессии ангиомотина в тканях ИП по сравнению с нормальной слизистой оболочкой носа и пазух, что предполагает его связь с прогрессированием и ростом ИП посредством ангиогенеза.

Следует отметить, что ВПЧ стимулирует не только угнетение апоптоза и неконтролируемое деление эпителиальных клеток, но и процессы новообразования сосудов для обеспечения трофики образовавшихся пролифератов [28, 29, 30].

Среди множества потенциальных триггеров развития ИП обсуждается роль хронического воспаления, поскольку ИП обычно берет начало в области латеральной стенки носа, то есть в зоне среднего носового хода и остиомеатального комплекса, пора-

жаемых при хронических воспалительных процессах околоносовых пазух [31, 32].

Гистопатологические исследования выявляют повышенное количество клеточных маркеров воспаления: нейтрофилов (в преобладающем количестве), а также макрофагов, эозинофилов, Т-лимфоцитов CD8+, Т-регуляторных клеток в периферических зонах ИП, сочетание ИП и назальных полипов было отмечено в 28% исследованных случаев, а сопутствующий хронический риносинусит выявлен у 100% пациентов [33]. Эти результаты показывают, что активные клеточно-опосредованные врожденные и приобретенные иммунные ответы играют важную роль в развитии ИП.

B.N. Yoon et al. [34] сообщили, что 21,9% образцов тканей ИП были охвачены воспалительными полипами носа, что позволяет предположить, что хроническое воспаление могло быть предшественником ИП. R.R. Orlandi и et al. [35] обнаружили, что показатель Lund-Mackay в контралатеральной пазухе, как правило, выше у пациентов с ИП, чем с другими синоназальными опухолями, что также подтверждает гипотезу участия воспаления в патогенезе ИП.

Взаимосвязь между воспалением и ИП была также изучена H.J. Roh et al. [36], которые продемонстрировали, что популяция воспалительных клеток была значительно выше в тканях ИП по сравнению с другими синоназальными папилломами (экзофитной и онкоцитарной папилломой) и что эта клеточная популяция была более значительна при ранних стадиях поражения, что, по мнению авторов, указывает на роль воспаления в инициации развития ИП. Не исключено, что хроническое воспаление создает условия для вирусной репликации и стимулирует продукцию клеточных медиаторов, нарушающих механизмы апоптоза, что и приводит к росту опухоли [35].

Изучение маркеров пролиферации и апоптоза, таких как PCNA, BAX, цитохром С и каспаза-8 в тканях ИП и назальных полипов выявляют их дисрегуляцию и потенциальное участие в развитии ИП [37].

Наконец, матриксные металлопротеиназы (MMPs), признанные ключевыми ферментами ремоделирования тканей, были обнаружены в высоких концентрациях в воспалительных клетках, прилегающих к гиперпластическому эпителию ИП. J.F. Rapin et al. [38] сообщили о значительном увеличении количества MMP-9-положительных воспалительных клеток, примыкающих к гиперпластическому эпителию ИП, по сравнению с негиперпластическим эпителием, что подтверждает вовлечение MMP-9-экспрессирующих воспалительных клеток в переход от хронического воспаления к папилломе.

Хотя воспалительные клетки идентифицируются как значительная клеточная популяция при ИП, механизмы связи между хроническим воспалением и ИП до конца не изучены.

В зарубежной литературе имеются публикации о влиянии факторов внешней среды на возникновение, рецидивы и малигнизацию ИП. Основными такими факторами являются курение [39, 40], профессиональные вредности и загрязнение окружа-

ющей среды продуктами промышленного производства [41, 42].

Заключение. Синоназальная ИП – редкая доброкачественная опухоль. Ее важное клиническое значение определяется склонностью к рецидивированию и малигнизации. Взгляды на этиологию ИП остаются весьма противоречивыми, однако, данный обзор выявляет роль вирусной инфекции, факторов регуляции клеточного цикла и ангиогенеза, хронического воспаления и влияния окружающей среды. Необходимы дальнейшие исследования факторов риска и взаимоотношений различных медиаторов воспаления, пролиферации и апоптоза в патогенезе этого заболевания для принятия клинических решений и определения терапевтических целей.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. El-Naggar AK, Chan JKC, Takata T, et al. The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives. *Human Pathology*. 2017; 66: 10–12. DOI: 10.1016/j.humpath.2017.05.014
2. Scheel A, Lin GC, McHugh JB, et al. Human papillomavirus infection and biomarkers in sinonasal inverted papillomas: clinical significance and molecular mechanisms. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015; 5 (8): 701–707. DOI:10.1002/alr.21524
3. Govindaraj S, Wang H. Does human papilloma virus play a role in sinonasal inverted papilloma? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 22 (1): 47–51. DOI:10.1097/moo.0000000000000017
4. Suh JD, Ramakrishnan VR, Thompson CF, et al. Inverted papilloma of the sphenoid sinus: risk factors for disease recurrence. *Laryngoscope*. 2015; 125 (3): 544–548. DOI: 10.1002/lary.24929
5. Бойко Н.В., Панченко С.Н., Кириченко Ю.Г. К вопросу о морфогенезе инвертированной папилломы носа // *Рос. ринология*. – 2008. – № 3. – С.23–28. [Boiko NV, Panchenko SN, Kirichenko UG. K voprosu o morfogeneze invertirovannoy papillomy nosa [On the issue of the morphogenesis of the nasal inverted papilloma]. *Rossiyskaya rinologiya* [Russian Rhinology]. 2008; 3: 23–28. (In Russ.). eLIBRARY ID: 11649971. EDN: JUYIWB
6. Wang M–J, Noel JE. Etiology of sinonasal inverted papilloma: A narrative review. *World Journal of Otorhinolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2017; 3 (1): 54–58. DOI: 10.1016/j.wjorl.2016.11.004
7. Бойко Н.В., Панченко С.Н. Обнаружение вируса папилломы человека при гиперпластических процессах в ЛОР органах // *Вестник оториноларингологии*. – 2017. – Т. 82, № 2. – С.51–54. [Boiko NV, Panchenko SN. Obnaruzhenie virusa papillomy cheloveka pri giperplasticheskikh protsessakh v LOR organakh [The detection of the human papilloma virus during hyperplastic processes in the nose, ears and throat]. *Vestnik Otorinolaringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2017; 82 (2): 51–54. (In Russ.). DOI:10.17116/otorino201782251–54
8. Верещагин М.Ю., Минкин А.У., Макарова М.В. Частота вирусассоциированного рака полости носа и околоносовых пазух в Архангельской области // *Опухоли головы и шеи*. – 2018. – Т. 8, № 4. – С.56–60. [Vereschagin MYu, Minkin AU, Makarova MV. Chastota virusassotsiirovannogo raka polosti nosa i okolonosovykh pazukh v Arkhangel'skoj oblasti [Prevalence of virus-associated cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses in the Arkhangelsk Region]. *Opukholi golovy i shei* [Head and Neck Tumors]. 2018; 8 (4): 56–60. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222–1468–2018–8–4–56–60
9. Певзнер А.М., Цыганов М.М., Ибрагимова М.К. Литвяков Н.И. Вирус папилломы человека и злокачественные новообразования головы и шеи (обзор литературы) // *Опухоли головы и шеи*. – 2019. – Т. 9, № 2. – С.43–52. [Pevzner AM, Tsyganov MM, Ibragimova MK, Litvyakov NV. Virus papillomy cheloveka i zlokachestvennye novoobrazovaniya golovy i shei (obzor literatury) [Human papillomavirus in head and neck cancer (literature review)]. *Opukholi golovy i shei* [Head and Neck Tumors]. 2019; 9 (2): 43–52. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222–1468–2019–9–2–43–52
10. Полатова Д.Ш., Мадаминов А.Ю. Молекулярно–клинические аспекты плоскоклеточной карциномы ротоглотки, ассоциированной с вирусом папилломы человека // *Опухоли головы и шеи*. – 2021. – Т. 11, № 2. – С.31–40. [Polatova DSh, Madaminov AYU. Molekulyarno–klinicheskie aspekty ploskokletochnoj kartsinomy rotoglotki, assotsiirovannoj s virusom papillomy cheloveka [Molecular and clinical aspects of oropharyngeal squamous cell carcinoma associated with human papillomavirus]. *Opukholi golovy i shei* [Head and Neck Tumors]. 2021; 11 (2): 31–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313–805X–2021–11–2–31–40
11. Anari S, Carrie S. Sinonasal inverted papilloma: narrative review. *J Laryngol Otol*. 2010; 124 (7): 705–715. DOI: 10.1017/s0022215110000599
12. Sham CL, To KF, Chan PK, et al. Prevalence of human papillomavirus, Epstein–Barr virus, p21, and p53 expression in sinonasal inverted papilloma, nasal polyp, and hypertrophied turbinate in Hong Kong patients. *Head Neck*. 2012; 34 (4): 520–533. DOI: 10.1002/hed.21772
13. Kashima HK, Kessis T, Hruban RH, et al. Human papillomavirus in sinonasal papillomas and squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 1992; 102 (9): 973–976. DOI: 10.1288/00005537–199209000–00003
14. McKay SP, Gre'goire L, Lonardo F, et al. Human papillomavirus (HPV) transcripts in malignant inverted papilloma are from integrated HPV DNA. *Laryngoscope*. 2005; 115 (8): 1428–1431. DOI: 10.1097/01.mlg.0000168091.50584.b4
15. Cheung FM, Lau TW, Cheung LK, et al. Schneiderian papillomas and carcinomas: a retrospective study with special reference to p53 and p16 tumor suppressor gene expression and association with HPV. *Ear Nose Throat J*. 2010; 89 (10): E5–E12. DOI: 10.1177/014556131008901002
16. Hwang CS, Yang HS, Hong MK. Detection of human papilloma–virus (HPV) in sinonasal inverted papillomas using polymerase chain reaction (PCR). *Am J Rhinol*. 1998; 12 (5): 363–366. DOI: 10.2500/105065898780182499
17. Kraft M, Simmen D, Casas R, Pfaltz M. Significance of human papillomavirus in sinonasal papillomas. *J Laryngol Otol*. 2001; 115 (9): 709–714. DOI: 10.1258/0022215011908955
18. Jenko K, Kocjan B, Zidar N, et al. Inverted papillomas HPV more likely represents incidental colonization than an etiological factor. *Virchows Arch*. 2011; 459 (5): 529–538. DOI: 10.1007/s00428–011–1139–1

19. Buchwald C, Lindeberg H, Pedersen BL, Franzmann MB. Human papilloma virus and p53 expression in carcinomas associated with sinonasal papillomas: a Danish Epidemiological study 1980–1998. *Laryngoscope*. 2001; 111 (6): 1104–1110. DOI: 10.1097/00005537-200106000-00032
20. Harris MO, Beck JC, Lancaster W, et al. The HPV 6 E6/E7 transforming genes are expressed in inverted papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 118 (3): 312–318. DOI: 10.1016/s0194-59989870307-9
21. Katori H, Nozawat A, Tsukuda M. Relationship between p21 and p53 expression, human papilloma virus infection and malignant transformation in sinonasal-inverted papilloma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2006; 18 (4): 300–305. DOI: 10.1016/j.clon.2005.11.001
22. Franzmann MB, Buchwald C, Jacobsen GK, Lindeberg H. Expression of p53 in normal nasal mucosa and in sinonasal papillomas with and without associated carcinoma and the relation to human papillomavirus (HPV). *Cancer Lett*. 1998; 128 (2): 161–164. DOI: 10.1016/s0304-3835(98)00058-5
23. Altavilla G, Staffieri A, Busatto G, et al. Expression of p53, p16INK4A, pRb, p21WAF1/CIP1, p27KIP1, cyclin D1, Ki-67 and HPV DNA in sinonasal endophytic Schneiderian (inverted) papilloma. *Acta Otolaryngol*. 2009; 129 (11): 1242–1249. DOI: 10.3109/00016480802620647
24. Рубина К.А., Ткачук В.А. Молекулярные и клеточные механизмы физиологического и опухолевого роста кровеносных сосудов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2017. – Т. 103, № 2. – С.121–137. [Rubina KA, Tkachuk VA. Molekulyarnye i kletochnye mekhanizmy fiziologicheskogo i opukholevogo rosta krovenosnykh sosudov [Molecular and cellular mechanisms of angiogenesis in physiological and pathological conditions]. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni IM Sechenova* [Russian journal of physiology named after IM Sechenov]. 2017; 103 (2): 121–137. (In Russ.). eLIBRARY ID: 28969038. EDN: YJYEBR
25. Cho WC, Jour G, Aung PP. Role of angiogenesis in melanoma progression: update on key angiogenic mechanisms and other associated components. *Semin Cancer Biol*. 2019; 59: 1096–1360. DOI: 10.1016/j.semcancer.2019.06.015
26. Liu W, Li Z, Luo Q, et al. The elevated expression of osteopontin and vascular endothelial growth factor in sinonasal inverted papilloma and its relationship with clinical severity. *Am J Rhinol Allergy*. 2011; 25 (5): 313–317. DOI: 10.2500/ajra.2011.25.3662
27. Byun JY, Lee SH, Shin JM, et al. Overexpression of angiominin in sinonasal inverted papilloma. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014; 4 (6): 512–516. DOI: 10.1002/alr.21293
28. Бойко Н.В., Стагниева И.В., Быкова В.В. Ангиогенез как типовой патологический процесс при рецидивирующих носовых кровотечениях // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2022. – Т. 17, № 1. – С.42–46. [Boiko NV, Stagnieva IV, Bykova VV. Angiogenez kak tipovoy patologicheskiy protsess pri retsidiviruyushchikh nosovykh krvotecheniyakh [Angiogenesis as a typical pathologic process in recurrent epistaxis]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical Bulletin of the North Caucasus]. 2022; 17 (1): 42–46. (In Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2022.17012
29. Smith–McCune KK, Weidner N. Demonstration and characterization of the angiogenic properties of cervical dysplasia. *Cancer Res*. 1994; 54 (3): 800–804. PMID: 7508337
30. Bodily J, Laimins LA. Persistence of human papillomavirus infection: keys to malignant progression. *Trends in Microbiology*. 2011; 19 (1): 33–39. DOI: 10.1016/j.tim.2010.10.002
31. Носуля Е.В., Ким И.А., Максимов В.А., Черных Н.М., Кравчук А.П. Частота и варианты пневматизации внутриносовых структур и их связь с хроническим синуситом // Российская ринология. – 2021. – Т. 29, № 3. – С.155–160. [Nosulya EV, Kim IA, Maksimov VA, Chernykh NM, Kravchuk AP. Chastota i varianty pnevmatizatsii vnutrinosovykh struktur i ikh svyaz' s khronicheskim sinusitom [Frequency and variants of pneumatization of intranasal structures and their association with chronic sinusitis]. *Rossiiskaya rinologiya* [Russian Rhinology]. 2021; 29 (3): 155–160. (In Russ.). DOI: 10.17116/rosrino202129031155
32. Ким И.А., Носуля Е.В., Рагимова Д.Р. Особенности приверженности лечению больных хроническим риносинуситом с полипами носа // Вестник оториноларингологии. – 2022. – Т. 87, № 1. С.81–86. [Kim IA, Nosulya EV, Ragimova DR. Osobennosti priverzhennosti lecheniyu bol'nykh khronicheskim rinosinusitom s polipami nosa [Features of adherence to treatment of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps]. *Vestnik otorinolaringologii* [Bulletin of Otorhinolaryngology]. 2022; 87 (1): 81–86. (In Russ.). DOI: 10.17116/otorino20228701181
33. Zhao L, Li CW, Jin P, et al. Histopathological features of sinonasal inverted papillomas in Chinese patients. *Laryngoscope*. 2016; 126 (4): 141–147. DOI: 10.1002/lary.25694
34. Orlandi RR, Rubin A, Terrell JE, et al. Sinus inflammation associated with contralateral inverted papilloma. *Am J Rhinol*. 2002; 16 (2): 91–95. DOI: 10.1177/194589240201600204
35. Yoon BN, Chon KM, Hong SL, et al. Inflammation and apoptosis in malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: the role of the bridge molecules, cyclooxygenase-2, and nuclear factor kappa B. *Am J Otolaryngol*. 2013; 34 (1): 22–30. DOI: 10.1016/j.amjoto.2012.07.008
36. Roh HJ, Procop GW, Batra PS, Citardi MJ, Lanza DC. Inflammation and the pathogenesis of inverted papilloma. *Am J Rhinol*. 2004; 18 (2): 65–74. DOI: 10.1177/194589240401800201
37. Wang H, Liu Q, Xu R, et al. Outcomes of sinonasal oncocytic papilloma by endoscopic approach in 69 patients. *Auris Nasus Larynx*. 2022; 49: 77–83. DOI: 10.1016/j.anl.2021.05.008
38. Papon JF, Lechapt-Zalcman E, Abina M, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression in sinonasal inverted papilloma. *Rhinology*. 2006; 44 (3): 211–215. PMID: 17020070
39. Moon IJ, Lee DY, Suh MW, et al. Cigarette smoking increases risk of recurrence for sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy*. 2010; 24 (5): 325–329. DOI: 10.2500/ajra.2010.24.3510
40. Hong SL, Kim BH, Lee JH, et al. Smoking and malignancy in sinonasal inverted papilloma. *Laryngoscope*. 2013; 123 (5): 1087–1091. DOI: 10.1002/lary.23876
41. Sham CL, Lee DL, van Hasselt CA, Tong MC. A case-control study of the risk factors associated with sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol Allergy*. 2010; 24 (1): e37e40. DOI: 10.2500/ajra.2010.24.3408
42. d'Errico A, Zajacova J, Cacciatore A, et al. Occupational risk factors for sinonasal inverted papilloma: a case-control study. *Occup Environ Med*. 2013; 70 (10): 703–708. DOI: 10.1136/oemed-2013-101384