

УДК 611.77:616-097.1:616-006.52

**РОЛЬ АНТИГЕНПРЕЗЕНТИРУЮЩИХ КЛЕТОК CD68 В  
КАНЦЕРОГЕНЕЗЕ HPV-АССОЦИИРОВАННОЙ ЭТИОЛОГИИ****<sup>1,2</sup>Рева И.В., <sup>1</sup>Рева Г.В., <sup>1,2</sup>Ямамото Т., <sup>1</sup>Толмачёв В.Е., <sup>1</sup>Усов В.В., <sup>1</sup>Болотная В.Н.**<sup>1</sup>*Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, e-mail: RevaGal@yandex.ru;*<sup>2</sup>*Международный медицинский научно-образовательный центр, Ниигата,  
Япония; e-mail: avers2@yandex.ru*

Показано, что гипертрофия эпидермиса и прилегающей дермы при папилломавирусной инфекции (HPV) с длительностью контаминации свыше 2-х лет приводит к гипертрофическому процессу в коже при отсутствии иммуноцитов CD68 в зоне повреждения кератиноцитов. Гипертрофия эпидермиса и апоптозкератиноцитов сопровождаются локальной гибелью базальных камбиальных клеток с разрушением базальной мембраны и прекращением дифференцировки кератиноцитов, что является пусковым фактором для канцерогенеза. Инфильтрация лейкоцитами различной кластерной дифференцировки зоны повреждения эпидермиса HPV рассматривается как неблагоприятный фактор, свидетельствует о нарушении репаративной регенерации и невозможности реституции эпителиоцитов в повреждённом участке. Наличие в инфильтрате клеток крови является отражением тканевой адаптации в ответ на нарушение барьерных свойств эпителиального пласта и отсутствие дифференцировки лейкоцитов вследствие выключения ключевых для антигенпрезентации лейкоцитов CD68.

**Ключевые слова:** иммуноциты, антигенпрезентирующие клетки, CD68, клетки Лангерганса, папилломавирус человека, HPV, иммунитет, онкогенез, кожа, эпидермис, дерма

**THE ROLE OF CD68 CELLS IN HPV-ASSOCIATED CARCINOGENESIS.****<sup>1,2</sup>Reva I.V., <sup>1</sup>Reva G.V., <sup>1,2</sup>Yamamoto T., <sup>1</sup>Tolmachev V.E., <sup>1</sup>Usov V.V., <sup>1</sup>Bolotnaya V.N.**<sup>1</sup>*Far Eastern Federal University, Vladivostok, e-mail: RevaGal@yandex.ru;*<sup>2</sup>*International Medical Research Center (IMERC), Niigata, Japan, e-mail: avers2@yandex.ru*

Hypertrophy of the epidermis and dermis surrounding the human papillomavirus infection with a duration of contamination over 2 years in the history of the patient and made the conclusion based on hypertrophies process in the skin when HPV is the presence or absence of immune cells in the damaged CD68 keratinocytes. Hypertrophy epidermal keratinocyte and apoptosis, accompanied by a local loss of basal main cells in the epidermis of local damage involving the basal membrane, differentiation of keratinocytes are harbingers of carcinogenesis. Infiltration of blood cells of damaged epidermis HPV can be viewed as a disadvantage, as it constitutes a violation of the reparative regeneration and loss of restitution epithelialcells, which may reflect generalized changes in immune status in the human body.

**Keywords:** immunocytes, antigen presenting cells, CD68, Langerhans cells, human papilloma virus (HPV), immunity, carcinogenesis, skin, the epidermis, dermis

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), к 2030 году ежегодное количество новых случаев заболевания раком в мире превысит 21 млн человек, а число смертей от рака достигнет 13 млн. На современном этапе рак остаётся главным заболеванием развитых стран. В Африке умирают от рака 4% людей по сравнению с 19% в Европе. По данным группы онкологической статистики Российского онкологического научного центра РАМН им. Н.Н. Блохина, в 2007 году скончалось от рака 288,6 тыс. человек, в день это заболевание уносит около 780 россиян. Мужчины гибнут в основном от рака легкого, желудка и предстательной железы. А женщины – от рака молочной железы, желудка, ободочной и прямой кишки и яичников. С 1997 по 2007 год прирост числа заболевших онкологическими заболеваниями составил 13%. Эти цифры свидетельствуют об актуальности изучения причин и механизмов развития онкозаболеваний [2, 34]. В последнее время появилось множество

работ, на основе молекулярно-генетических методов свидетельствующих о вовлечении в онкопроцесс различных структур организма под воздействием ПВЧ (HPV) инфекции: рак шейки матки, колоректальный рак, рак носоглотки, и даже рак молочной железы [2, 7, 12, 18]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире вирусы папилломы человека вызывают до 500 000 новых случаев рака шейки матки и ежегодно около 240 000 женщин умирают от цервикального рака [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru/>]. Несмотря на огромное количество работ, посвящённых изучению папилломавирусной инфекции (ПВИ), разработку профилактики заражения папилломавирусом человека (HPV) и носительства у людей различных возрастных групп, получение исчерпывающих данных о более, чем 150 видах вируса HPV, определение степени их патогенности, вопрос о ранней диагностике онкогенеза в структурах организма человека, повреждаемых HPV, до сих

пор не решён окончательно [26]. Открытие эндогенных вирусов, ознаменовавшее новый этап в развитии вирусогенетической теории возникновения рака, сформулированной Л.А. Зильбером (1938), потребовало по-новому пересмотреть всю проблему онкогенеза в целом [24]. Появившиеся в последние годы более общие концепции и гипотезы уже включают в себя все положения и постулаты вирусогенетической теории как неотъемлемую часть, а в качестве индукторов рассматриваются как различные причины, так и различные микроорганизмы [6, 14, 17, 21, 22]. Попытки разработки вакцинации дендритными клетками пока не дают желаемых результатов, а указывают на необходимость пересмотра современных стратегий по изучению канцерогенеза [11, 19.] Тем более, что 98% спонтанно выздоравливающих пациентов без лечения при HPV-инфекции свидетельствуют о некоторой спекулятивности в необходимости вакцинации для профилактики онкогенеза HPV ассоциированной этиологии, а также об отсутствии исчерпывающих доказательных данных о том, что определённые штаммы, чаще встречающиеся на фоне онкологии шейки матки, более патогенны, чем другие. Несмотря на многочисленные полученные сведения о биологии вируса, путях заражения, патогенезе, клинических проявлениях инфекции, поражённости HPV-инфекцией, природа и механизмы развития разрастаний структур кожи, подвергшихся контаминации вируса, до сих пор не известны, а также не доказано, что именно папилломавирусы вырабатывают пусковые для канцерогенеза вещества [9]. Обсуждается роль иммуноцитов при ПВЧ (HPV)-инфекции различных структур организма человека [12, 20]. На современном этапе рассматриваются различные концепции канцерогенеза, на которых должны базироваться диагности-

ческие стратегии, обсуждаются подходы к лечению ПВИ (PVI), включающие деструктивные (физические, химические), хирургические, иммунологические и комбинированные методы [10, 15, 23]. Также пока не установлены точные механизмы повреждения HPV кожи и слизистых оболочек человека. До сих пор не решён вопрос, от чего зависит глубина контаминации в эпителиальные пласты вируса, каков механизм канцерогенеза при HPV [7]. Убедившись в несостоятельности концепций онкогенов, протоонкогенов, антионкогенов, стратегия поиска на современном этапе направлена на выявление HPV-индуцированных онкогенетических нарушений в последовательности нуклеотидов в ДНК соматических клеток человека [27]. Также на современном этапе открыт вопрос о происхождении опухолевых клеток [24]. Учитывая высокую инфицированность населения HPV, актуальность изучения особенностей развития альтерации кожи при длительной вирусной контаминации в коже человека является чрезвычайно высокой, что определило направление нашей работы.

**Цель исследования** – установить особенности повреждения структур кожи человека при хронической HPV-инфекции.

**Задачи исследования** – дать характеристику морфологических особенностей альтерации структур кожи при HPV-инфекции.

#### Материалы и методы исследования

Исследование было проведено с учётом положений Хельсинкской декларации (2000) и с разрешением этического комитета ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет». По клиническим показаниям и с письменного информированного согласия пациентов произвели забор биоптатов кожи у 129 пациентов в возрасте от 45 до 78 лет, которых распределили с учётом возрастных групп, принятых Международным симпозиумом по возрастной периодизации в Москве (1965 г.) и сроков заболевания HPV-инфекцией (таблица).

Распределение больных с учётом возрастной периодизации и сроков давности HPV-инфекции

Количество больных в возрастных группах	Всего больных	Длительность заболевания			
		2 года	3 года	4 года	5 лет и более
VI	12	3	3	3	3
VII	14	4	3	4	3
VIII	22	7	5	7	3
IX	23	8	5	7	3
X	29	5	9	11	4
XI	16	3	5	4	4
XII	13	3	3	6	1
Итого	129	33	33	42	21

По клиническим показаниям и с согласия пациентов производили забор биоптатов кожи в зоне разрастаний предполагаемой папилломавирусной этиологии. Полученные биоптаты фиксировали в 10%-м формалине на фосфатном буфере с рН 6,8–7,2 в течение 24 часов, затем промывали в воде в течение 2-х часов и обезживали в спиртах возрастающей концентрации в течение 1 часа в каждой порции. В спирте 96°C выдерживали в течение 1, 2, 4 часов, а затем помещали в абсолютный спирт 5 раз по 30 минут, потом оставляли в последней порции на всю ночь. После этого материал помещали в смесь абсолютного спирта и ксилола в соотношении 1:1 на 30 минут, а затем в сменах ксилола в термостате при 37°C по 30 минут в каждой. После этого использовали смесь ксилола с парафином (1:1) при 56°C по 20 минут в 2 порциях, а затем в двух порциях парафина при 56°C (по 1 часу в каждой порции), после чего проводили заливку. Парафиновые блоки выдерживали в течение суток в термостате при 37°C, после чего производили срезы толщиной 3–5 мкм. Срезы и вся дальнейшая обработка материала (депарафинирование и обезживание) выполнялась на автоматизированной аппаратуре лаборатории патоморфологии Медицинского университета Ниигата (Япония). Идентификация иммунокомпетентных клеток проводилась по одинаковой схеме, несмотря на различную локализацию антигена в клеточных структурах: мембраны, лизосомы, комплекс Гольджи. Иммуногистохимическими методами на определение CD68 в биоптатах кожи, сохраненных в растворе Митчела, с помощью экспрессии GDI-антигена – гликопротеина, являющегося высокоспецифичным маркером для клеток Лангерганса (Dendritic cells, DC, клетки Steinman Ralph M., 1973, [42]) и их пролиферирующих форм, произвели фенотипирование иммуноцитов и проанализировали их количественные соотношения, а также выявили особенности топографии иммуноцитов при HPV. С помощью моноклональных антител (клон KP1, код № M 0814, лот 119) выявляли макрофаги по маркеру CD68 (высокогликозилированный трансмембранный гликопротеин, который локализуется в лизосомах). Молекулярный клон CD68 показал, что семейство лизосомальных гликопротеинов с плазматическими мембранными белками играют роль в лизосомальном трафике и эндоцитозе, включая лизосомальные ассоциации мембранных протеинов 1 и 2 (LAMP-1 и LAMP-2). Демаскировка антигенных детерминант проводилась в стеклянном контейнере, заполненном восстанавливающим раствором, с созданием водяной бани в течение одного часа. Часть препаратов была обработана в течение 30 минут с помощью микроволнового излучения, которое даёт лучший демаскировочный эффект. Для демаскировки антигенов использовали 10 ммоль/л цитратный буфер с рН 6,0 или DAKO TRS (Target retrieval solution, code № S1700). Остывшие препараты промывали в дистиллированной воде. Антитела применяли в разведении 1:50 и 1:100. Анализ материала проведён с помощью микроскопа Olympus – Vx82 и цифровой камеры PDx25.

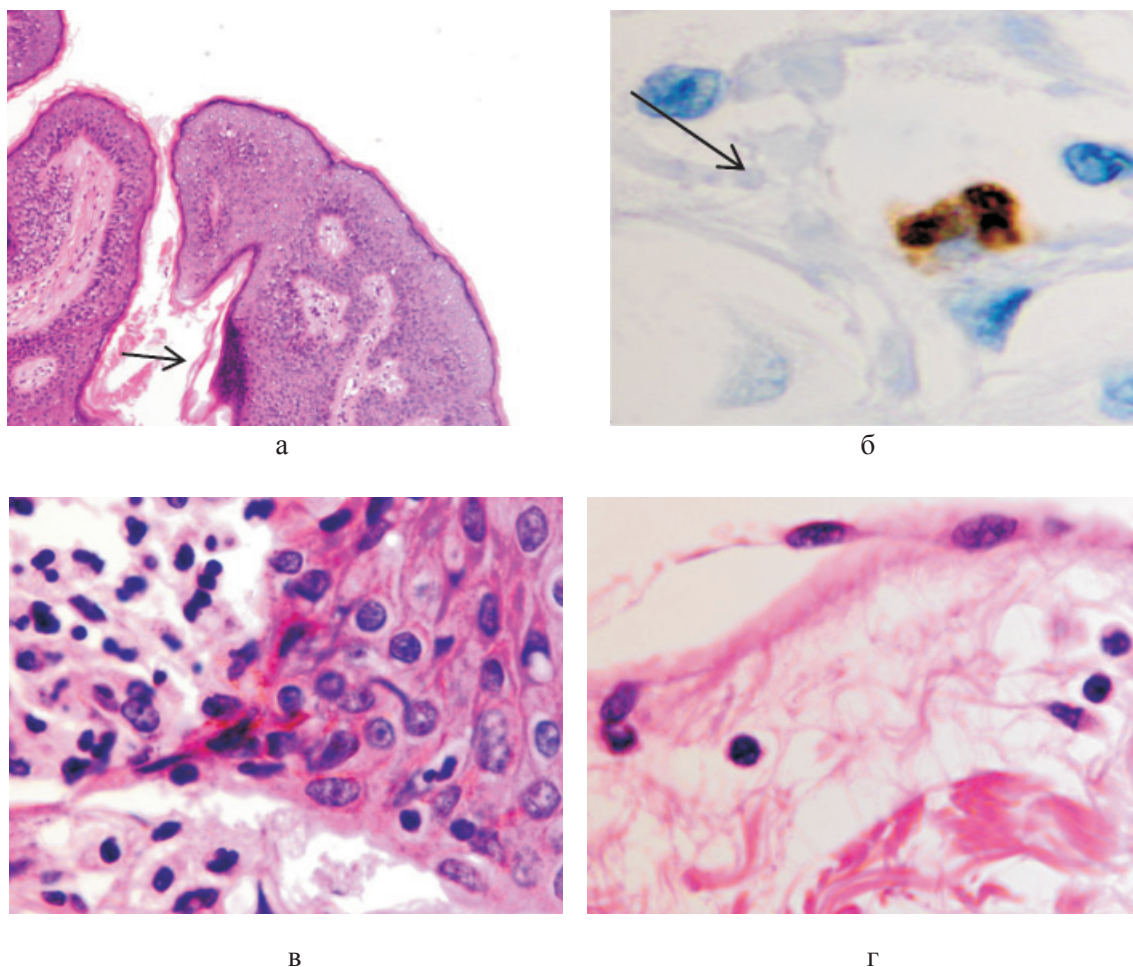
#### **Результаты исследования и их обсуждение**

Нами установлено, что при хронической HPV-инфекции с длительностью заболевания более чем 2 года, в возрастной группе

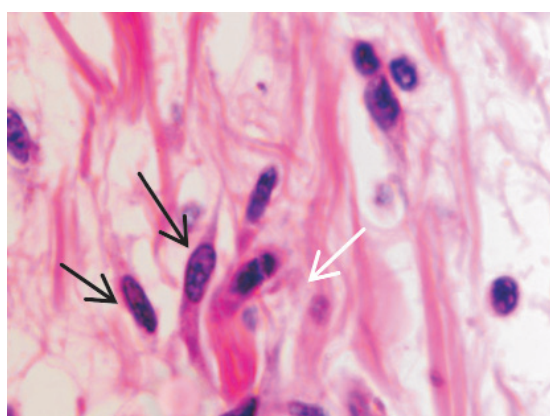
старше 45 лет, в коже некоторых больных происходит некротизация части эпидермиса как на поверхности, так и в глубине папилломатозных разрастаний (рис. 1, а). Нами отмечено, что CD68 клетки с антигенпрезентирующей функцией идентифицируются исключительно только в соединительной ткани сосочкового слоя дермы (рис. 1, б). При появлении воспалительного инфильтрата под блестящим слоем в сочетании с разрушением базальной мембраны эпидермиса и гибели базальных и шиповатых клеток происходит их замещение клетками крови, не способными дифференцироваться в эффекторные клетки (рис. 1, в). Кроме этого, лейкоцитарная инфильтрация, которая при HPV-инфицированности до 2-х лет наблюдается только в пределах соединительной ткани дермы, при длительной инфекции сопровождается разрушением базальной мембраны. Также нами отмечено, что вследствие гибели кератиноцитов базального слоя и в отсутствие дифференцировки и специализации клеток эпидермиса, сохраняется только зернистый, блестящий и роговой слои (рис. 1, а-г).

При наличии инфильтрации поверхность эпидермиса может быть сохранена, идентифицируется слой ороговевающих клеток, блестящий слой и слой зернистых клеток; под ними – инфильтрат. Клетки инфильтрата активно пролиферируют, видны фигуры амитозов, полицентрических митозов, а также клетки с двумя ядрами в цитоплазме (рис. 1, в), клетки с гантелеобразной неправильной формой ядра.

Нами отмечено, что клетки инфильтрата в зоне разрушенных кератиноцитов имеют ярко-базофильные ядра, наблюдаются не только многочисленные фигуры митозов и амитозов, но и полицентрические митозы. Это говорит о том, что в зоне гибели клеток с утратой обычных контактных информационных сигналов для торможения пролиферативной активности, в отсутствие условий для дифференцировки и специализации, под воздействием сигналов гибнущих кератиноцитов, лейкоциты устремляются в зону драматических для тканей кожи событий. Их миграция направлена на закрытие дефекта кожи без последующего выполнения защитных и барьерных функций кератиноцитов. При этом часть клеток соединительной ткани фибробластного дифферона также мигрирует в зону повреждения кожи. Благодаря их секреторной активности формируется нежная волокнистая коллагеновая сеть, которая не выполняет функций защиты, аналогичной разрушенным кератиноцитам (рис. 2).



*Рис. 1. Формирование инфильтрата (а, в, г) из делящихся клеток крови в коже при поражении HPV инфекцией; организация ткани опухоли (г); черной стрелкой указана фибробластоподобная клетка. Окраска а, в, г – гематоксилин-эозином; б – иммунная гистохимия. Микрофото. Ув. а – x100; б, в, г – x400; а – стрелкой указан очаг некроза в эпидермисе; в – лейкоцитарный инфильтрат при увеличении x400; базальная мембрана отсутствует, в основании инфильтрата крупные клетки с гигантскими гиперхромными ядрами*



*Рис. 2. Зона разрушенной базальной мембраны в коже человека, повреждённой HPV. Окраска гематоксилин-эозином. Микрофото. Ув. x 400. Фибробластоподобные клетки указаны чёрными стрелками, волокна – белыми стрелками*

Учитывая тропность HPV к камбиальным клеткам эпидермиса, можно сделать вывод о том, что регенераторный потенциал стволовых кератиноцитов истощён, а также прекращена выработка кератиноцитами индукторов для созревания поступающих молодых недифференцированных лимфоцитов. Таким образом, можно сделать вывод, что формирующийся инфильтрат в дерме и эпидермисе кожи представлен клетками лейкоцитарного пула крови, поступившими из кровеносного русла кожи гематогенным путём. В месте формирования патологического процесса базальных стволовых кератиноцитов нет, базальная мембрана, производное этих клеток и прилежащих структур соединительной ткани соответственно отсутствует. Поэтому нами сделан вывод о том, что, возможно, гибнущие камбиальные клетки могли дать сигнал специфиче-

скими цитокинами к миграции молодых недифференцированных клеток крови в зону повреждения кожи для закрытия дефекта, но без выполнения функции разрушенных HPV-структур. Дифференцировка этих клеток в новых условиях контактных взаимодействий отсутствует, им присуща только высокая пролиферация – как адаптация на повреждающее влияние HPV, которая возможна, но в режиме бесконтрольного деления. Наши данные согласуются с данными Susman S., Tomuleasa C., Soritau O., Mihiu C., Rus-Ciucu D., Sabourin J.C., Bibeau F., Irimie A., Buiga R. (2012), выявившими при развитии опухоли инфильтрацию лейкоцитами слизистой оболочки толстой кишки [23]. Эти авторы предположили, что вследствие инфильтрации развиваются генные мутации в эпителиоцитах, которые ведут к перестройке камбиальных клеток ткани слизистой оболочки кишки.

Borowicz K. Walczak L. (1990) подчёркивают важность морфологических исследований для подтверждения HPV в структурах различных систем организма [16]. На основе молекулярно-генетических исследований признано, что стойкая HPV-инфекция является центральным фактором риска для развития HPV-ассоциированной неоплазии. При этом авторы утверждают, что продолжение экспрессии вирусных E6 и E7 онкогенов разрушает механизмы контроля клеточного цикла в инфицированных клетках, тем самым приобретает безграничный пролиферативный потенциал и возникает сопротивление против апоптоз-индуцирующих сигналов. Последующее приобретение мутаций и геномной нестабильности может привести к злокачественной трансформации в этих клетках. Но ни один автор, изучающий механизмы онкогенеза, не ответил на вопрос о сущности пролиферативной активности перед карциногенезом. Необходимыми условиями для возникновения рака являются нарушения клеточного обновления – метаплазия или атрофия структур, создающие предпосылки для дисплазии эпителия – практически облигатного предракового состояния. Метаплазия, атрофия и рак – звенья одной цепи, в которой иницирующую роль играет микроорганизм; в ответ на инвазию у человека развивается хронический воспалительный процесс в структурах организма, сопровождающийся инфильтрацией, дисрегуляторными изменениями эпителия, создающими, в свою очередь, фон для развития рака, связанный с гибелью собственного камбия и заселением зоны гибели инфильтратом крови [31]. Действительно, сведений, достоверно подтверждающих

синтез или секрецию HPV-мутагенных или канцерогенных субстанций нет. Поэтому современные представления состоят в том, что микроорганизмы скорее действуют в качестве промотора, чем инициатора канцерогенеза. При инфицировании микроорганизмами возникает воспалительная инфильтрация кожи, наблюдается продукция нейтрофильными лейкоцитами реактивных кислородных метаболитов и происходит высвобождение цитокинов клетками воспалительного инфильтрата, что приводит не к повреждению ДНК, а стимуляции пролиферации клеток.

Иммунологическая функция кератиноцитов при этом, очевидно, также нарушается, так как она, по данным Vaesk M. et.al., (2013), реализуется за счёт того, что кератиноциты в постнатальном онтогенезе секретируют эпидермальный фактор дифференцировки лимфоцитов (ELDIF), ингибирующий пролиферацию и стимулирующий дифференцировку, специализацию и созревание в целом лимфоцитов, что подтверждает наши выводы о невозможности клеток инфильтрата крови выполнить барьерные функции в условиях отсутствия дифференцировки. Истощение CD68 в невоспалительных папилломах при ВПЧ ассоциируется с повышением пролиферации эпителия эпидермиса, затем снижением дифференцировки кератиноцитов, гибелью камбия, разрушением базальной мембраны, инфильтрацией зоны повреждения эпидермиса с последующим снижением дифференцировки мигрирующих лейкоцитов, что ведёт к канцерогенезу.

Сформулированная в начале 80-х гг. XX века концепция лимфоидной ткани кожи – skin-associated lymphoid tissue (SALT), продолжая развиваться на современном этапе, пополнила представления об иммунной системе кожи, включая в неё нейтрофилы, тучные клетки и эозинофилы, клетки Лангерганса или дендритные клетки Штейнмана и кератиноциты [1]. В соединительной ткани кожи человека при HPV-инфекции нарушение хода физиологической регенерации и появление разрастаний в виде бородавок и кондилом связано с нарушением антигенпрезентации CD68, их расположением в подлежащей эпителию соединительной ткани на фоне полного их отсутствия в эпителиальных пластах.

Особенности распределения эффекторных иммуноцитов CD68 при HPV свидетельствуют о нарушении антигенпредставления в структурах кожи человека и последующем снижении контроля за физиологической и репаративной регенерацией в целом, что может привести

к извращению клеточных взаимодействий в системе эффекторных иммуноцитов и запуску процесса онкогенеза в структурах кожи. Одной из причин нарушения является то, что кератиноциты в постнатальном онтогенезе секретируют эпидермальный фактор дифференцировки лимфоцитов (ELDIF), ингибирующий пролиферацию и стимулирующий дифференцировку, специализацию и созревание в целом лимфоцитов [12].

По нашим данным, канцерогенез в структурах кожи можно представить начинающимся с повреждения HPV-инфекцией кератиноцитов с последующим адаптивным повышением их пролиферативной активности для сохранения барьерных свойств эпителия. Высокая скорость пролиферации, отсутствие соответствия дифференцировки и специализации клеток дифферонакератиноцитов приводят к истощению регенераторного потенциала стволовых кератиноцитов. За пролиферацией следует антигенпредставление повреждённых клеток с вирусными контаминантами и с сопровождением макрофагальной инфильтрации эффекторными клетками, способными к фагоцитозу. Истощение регенераторного потенциала эпителиального камбия и хроническая инфильтрация лейкоцитами соединительной ткани, последующий выход лейкоцитов в эпидермальные слои приводит к исчезновению клеточного пула кератиноцитов и извращению взаимодействий эффекторных иммуноцитов. Секреторная активность клеток, ответственных за синтез, структуру и функцию базальной мембраны падает и исчезает, сопровождаясь разрушением базальной мембраны. Так как локальный регенераторный потенциал исчерпан и сохраняются только клетки, успевшие пройти дифференцировку, поверхность кожи в зоне контаминации HPV может иметь некоторое время признаки неповреждённой, но под блестящим слоем формируется воспалительный инфильтрат, который по составу отличается от инфильтрата в начале процесса вирусной контаминации. Место повреждённого эпидермиса занимают не клетки камбия кератиноцитов, а лимфоциты.

### Выводы

1. Процесс апоптоза при HPV происходит тотально, затрагивая шиповатый слой и камбиальный. Разрушается базальная мембрана, прекращается дифференцировка клеток ткани. Исчезают факторы дифференцировки лимфоцитов.

2. Механизм разрастания эпидермиса с прилегающей к нему соединительной тканью сосочкового и сетчатого слоёв дермы

связан с отсутствием иммуноцитов CD68 в эпидермисе кожи, скоплением их в прилегающей к базальной мембране пластинке соединительной ткани.

3. Перераспределение эффекторных иммуноцитов CD68 может служить индуктором для дисбаланса в системе кейлоны-некрогормоны, что является пусковым фактором для разрастания не только поверхностного эпителия, но и прилегающей к нему соединительной ткани.

4. Извращение антигенпредставления в соединительной ткани приводит к увеличению количества фибробластов, продуцирующих межклеточное вещество, что приводит к нерегулируемому разрастанию соединительной ткани и нарушению взаимодействия эпителиально-мезенхимных производных.

5. Повышение пролиферации кератиноцитов, атрофия камбиальных слоёв эпидермиса, инфильтрация клетками крови зоны повреждения, перераспределение CD68 в соединительную ткань являются начальными этапами канцерогенеза в коже на фоне HPV.

*Работа выполнена при поддержке Научного фонда ДВФУ и Международного гранта ДВФУ (соглашение № 13-09-0602-м\_а от 6 ноября 2013 г.*

### Список литературы

1. Ali S.M., Sanguenza O.P. What is New in Adnexal Tumors of the Skin? // *Adv Anat Pathol*. 2013 Sep;20(5):334–46.
2. Ananiev J., Tchernev G. HPV-associated verrucous carcinoma of the perianal region--complete remission after surgical excision and postoperative monochemotherapy with methotrexate. // *AkushGinekol (Sofia)*. 2012;51(1):54–7.
3. Bellizzi A.M. Assigning site of origin in metastatic neuroendocrine neoplasms: a clinically significant application of diagnostic immunohistochemistry // *Adv Anat Pathol*. 2013 Sep;20(5):285–314.
4. Birch-Machin M.A., Russell E.V., Latimer J.A. Mitochondrial DNA damage as a biomarker for ultraviolet radiation exposure and oxidative stress // *Br J Dermatol*. 2013 Jul;169Suppl 2:9–14.
5. Dunder P. Precanceroses of the endometrium, fallopian tube and ovary: a review of current conception // *Cesk Patol*. 2012 Jan;48(1):30–4.
6. Dura P. van Veen EM, Salomon J., TeMorsche R.H., Roelofs H.M., Kristinsson J.O., Wobbes T., Wittman B.J., Tan A.C., Drenth J.P., Peters W.H. Barrett associated MHC and FOXP1 variants also increase esophageal carcinoma risk // *Int J Cancer*. 2013 Oct 1;133(7):1751–5.
7. Falter Ii K.J., Frimer M., Lavy D., Samuelson R., Shahabi S. Human papillomavirus associated cancers as acquired immunodeficiency syndrome defining illnesses // *Rare Tumors*. 2013 Jun 25;5(2):93–4.
8. Gómez-García M., Cabello-Tapia M.J., Sánchez-Capilla A.D., De Teresa-Galván J. Redondo-Cerezo E. // Thiopurines related malignancies in inflammatory bowel disease: Local experience in Granada, Spain // *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 14;19(30):4877–86.
9. Guo J., Ma Q., Zhou X., Fan P., Shan T., Miao D. Inactivation of p27kip1 promotes chemical hepatocarcinogenesis

through enhancing inflammatory cytokine secretion and STAT3 signaling activation // *J Cell Physiol*. 2013 Oct;228(10):1967–76.

10. Huang C.Y., Zhao J.J., Lv L., Chen Y.B., Li Y.F., Jiang S.S., Wang W., Pan K., Zheng Y., Zhao B.W., Wang D.D., Chen Y.M., Yang L., Zhou Z.W., Xia J.C. Decreased Expression of AZGP1 Is Associated with Poor Prognosis in Primary Gastric Cancer. // *PLoS One*. 2013 Jul 23;8(7):e69155.

11. Iwamoto H., Ojima T., Hayata K., Katsuda M., Miyazawa M., Iida T., Nakamura M., Nakamori M., Iwahashi M., Yamaue H. Antitumor immune response of dendritic cells (DCs) expressing tumor-associated antigens derived from induced pluripotent stem cells: In comparison to bone marrow-derived DCs // *Int J Cancer*. 2013 Jul 3. doi: 10.1002/ijc.28367. [Epub ahead of print].

12. Jin L., Sturgis E.M., Zhang Y., Huang Z., Song X., Li C., Wei Q., Li G. Association of tumor necrosis factor-alpha promoter variants with risk of HPV-associated oral squamous cell carcinoma // *Mol Cancer*. 2013 Jul 19;12:80.

13. Kimple R.J., Smith M.A., Blitzer G.C., Torres A.D., Martin J.A., Yang R.Z., Peet C.R., Lorenz L.D., Nickel K.P., Klingelutz A.J., Lambert P.F., Harari P.M. Enhanced Radiation Sensitivity in HPV-Positive Head and Neck Cancer // *Cancer Res*. 2013 Aug 1;73(15):4791–800.

14. Kostic A.D. et al., *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment, *Cell Host & Microbe*, 14: 207–215, 2013.

15. Kurman R.J., Vang R., Junge J., Hannibal C.G., Kjaer S.K., Shih Ie.M. Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis // *Am J Surg-Pathol*. 2011 Nov;35(11):1605–14. (опухоли из эпителия из-за имплантов на фоне хрон.Воспал).

16. Laffort C., Le Deist F., Favre M., Caillat-Zucman S., Radford-Weiss I., Debré M., Fraïtag S., Blanche S., Cavazzana-Calvo M., de Saint Basile G., de Villartay J.P., Giliani S., Orth G., Casanova J.L., Bodemer C., Fischer A. Severe cutaneous papillomavirus disease after haemopoietic stem-cell transplantation in patients with severe combined immune deficiency caused by common gamma cytokine receptor subunit or JAK-3 deficiency // *Lancet*. 2004 Jun 19;363(9426):2051–4.

17. Marinho-Dias J., Sousa H. Cytomegalovirus infection and cervical cancer: from past doubts to present questions // *Acta Med Port*. 2013 Mar-Apr;26(2):154–60.

18. Nguyen M.L., Flowers L. Cervical cancer screening in immunocompromised women // *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013 Jun;40(2):339–57.

19. Nizard M., Sandoval F., Badoual C., Pere H., Terme M., Hans S., Benhamouda N., Granier C., Brasnu D., Tartour E. Immunotherapy of HPV-associated head and neck cancer: Critical parameters // *Oncoimmunology*. 2013 Jun 1;2(6):e24534.

20. Pouplard C., Brenaut E., Horreau C., Barnette T., Misery L., Richard M.A., Aractingi S., Aubin F., Cribier B., Joly P., Jullien D., Le Maître M., Ortonne J.P., Paul C. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Aug;27 Suppl 3:36–46.

21. Rietman E.A., Friesen D.E., Hahnfeldt P., Gatenby R., Hlatky L., Tuszynski J.A. An integrated multidisciplinary model describing initiation of cancer and the Warburg hypothesis // *Theor Biol Med Model*. 2013 Jun 10;10:39.

22. Rubinstein M.R. et al., *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ $\beta$ -catenin signaling via its FadA adhesin, *Cell Host & Microbe*, 14: 195–206, 2013.

23. Sandberg C.J., Altschuler G., Jeong J., Strømme K.K., Stangeland B., Murrell W., Grasm-Wendler U.H., Myklebost O., Helseth E., Vik-Mo E.O., Hide W., Langmoen I.A. Comparison of gliomastemcells to neural stemcells from the adult human brain identifies dysregulated Wnt- signaling and a fingerprint associated with clinical outcome // *Exp Cell Res*. 2013 Aug 15;319(14):2230–43. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.06.004. Epub 2013 Jun 18.

24. Susman S., Tomuleasa C., Soritau O., Mihu C., Rus-Ciucu D., Sabourin J.C., Bibeau F., Irimie A., Buiga R. The colorectal cancer stem-like cell hypothesis: a pathologists point of view // *J BUON*. 2012 Apr-Jun;17(2):230–6.

25. Tan K.B., Tan S.H., Aw D.C., Jaffar H., Lim T.C., Lee S.J., Lee Y.S. Simulators of squamous cell carcinoma of the skin: diagnostic challenges on small biopsies and clinicopathological correlation // *J Skin Cancer*. 2013;2013:752864.

26. Wang Y.L., Ding X.P., Xiong Z.R., Liao H. Differential gene expression profile in cervical cancer and parenchyma infected with human papillomavirus 16 screened by cDNA microarray // *Eur J Gynaecol Oncol*. 2013;34(2):132–7.

27. Yang B., Peng G., Gao J. Expression of unc5 family genes in zebrafish brain during embryonic development // *Gene Expr Patterns*. 2013 Jun 25;13(8):311–318.

## References

1. Ali S.M., Sanguenza O.P. What is New in Adnexal Tumors of the Skin? // *Adv Anat Pathol*. 2013 Sep;20(5):334–46.

2. Ananiev J., Tchernev G. HPV-associated verrucous carcinoma of the perianal region—complete remission after surgical excision and postoperative monochemotherapy with methotrexat // *AkushGinekol (Sofia)*. 2012;51(1):54–7.

3. Bellizzi A.M. Assigning site of origin in metastatic neuroendocrine neoplasms: a clinically significant application of diagnostic immunohistochemistry // *Adv Anat Pathol*. 2013 Sep;20(5):285–314.

4. Birch-Machin M.A., Russell E.V., Latimer J.A. Mitochondrial DNA damage as a biomarker for ultraviolet radiation exposure and oxidative stress // *Br J Dermatol*. 2013 Jul;169 Suppl 2:9–14.

5. Dunder P. Precanceroses of the endometrium, fallopian tube and ovary: a review of current conception // *Cesk Patol*. 2012 Jan;48(1):30–4.

6. Dura P, van Veen EM, Salomon J, TeMorsche RH, Roelofs HM, Kristinsson JO, Wobbes T, Witteman BJ, Tan AC, Drenth JP, Peters WH. Barrett associated MHC and FOXP1 variants also increase esophageal carcinoma risk // *Int J Cancer*. 2013 Oct 1;133(7):1751–5.

7. Falter I K.J., Frimer M., Lavy D., Samuelson R., Shababi S. Human papillomavirus associated cancers as acquired immunodeficiency syndrome defining illnesses // *Rare Tumors*. 2013 Jun 25;5(2):93–4.

8. Gómez-García M., Cabello-Tapia M.J., Sánchez-Capilla A.D., De Teresa-Galván J., Redondo-Cerezo E. // Thiopurines related malignancies in inflammatory bowel disease: Local experience in Granada, Spain // *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 14;19(30):4877–86.

9. Guo J, Ma Q, Zhou X, Fan P, Shan T, Miao D. Inactivation of p27kip1 promotes chemical hepatocarcinogenesis through enhancing inflammatory cytokine secretion and STAT3 signaling activation. // *J Cell Physiol*. 2013 Oct;228(10):1967–76.

10. Huang C.Y., Zhao J.J., Lv L., Chen Y.B., Li Y.F., Jiang S.S., Wang W., Pan K., Zheng Y., Zhao B.W., Wang D.D., Chen Y.M., Yang L., Zhou Z.W., Xia J.C. Decreased Expression of AZGP1 Is Associated with Poor Prognosis in Primary Gastric Cancer // *PLoS One*. 2013 Jul 23;8(7):e69155.

11. Iwamoto H., Ojima T., Hayata K., Katsuda M., Miyazawa M., Iida T., Nakamura M., Nakamori M., Iwahashi M., Yamaue H. Antitumor immune response of dendritic cells (DCs) expressing tumor-associated antigens derived from induced pluripotent stem cells: In comparison to bone marrow-derived DCs. // *Int J Cancer*. 2013 Jul 3. doi: 10.1002/ijc.28367. [Epub ahead of print].

12. Jin L., Sturgis E.M., Zhang Y., Huang Z., Song X., Li C., Wei Q., Li G. Association of tumor necrosis factor-alpha promoter variants with risk of HPV-associated oral squamous cell carcinoma // *Mol Cancer*. 2013 Jul 19;12:80.

13. Kimple R.J., Smith M.A., Blitzer G.C., Torres A.D., Martin J.A., Yang R.Z., Peet C.R., Lorenz L.D., Nickel K.P.,

- Klingelhut A.J., Lambert P.F., Harari P.M. Enhanced Radiation Sensitivity in HPV-Positive Head and Neck Cancer. // *Cancer Res.* 2013 Aug 1;73(15):4791–800.
14. Kostic A.D. et al., Fusobacteriumnucleatum potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment, *Cell Host & Microbe*, 14: 207–215, 2013.
15. Kurman R.J., Vang R., Junge J., Hannibal C.G., Kjaer S.K., Shih IeM. Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis // *Am J Surg-Pathol.* 2011 Nov;35(11):1605-14. (опухоли из эпителия из-за имплантов на фоне хрон.Воспал).
16. Laffort C., Le Deist F., Favre M., Caillat-Zucman S., Radford-Weiss I., Debré M., Fraitag S., Blanche S., Cavazana-Calvo M., de Saint Basile G., de Villartay J.P., Giliani S., Orth G., Casanova J.L., Bodemer C., Fischer A. Severe cutaneous papillomavirus disease after haemopoieticstem-cell transplantation in patients with severe combined immune deficiency caused by common gamma cytokine receptor subunit or JAK-3 deficiency. // *Lancet.* 2004 Jun 19;363(9426):2051–4.
17. Marinho-Dias J., Sousa H. Cytomegalovirus infection and cervical cancer: from past doubts to present questions // *Acta Med Port.* 2013 Mar-Apr;26(2):154–60.
18. Nguyen M.L., Flowers L. Cervical cancer screening in immunocompromised women // *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013 Jun;40(2):339–57.
19. Nizard M., Sandoval F., Badoual C., Pere H., Terme M., Hans S., Benhamouda N., Granier C., Brasnu D., Tartour E. Immunotherapy of HPV-associated head and neck cancer: Critical parameters // *Oncoimmunology.* 2013 Jun 1;2(6):e24534.
20. Pouplard C., Brenaut E., Horreau C., Barnetche T., Misery L., Richard M.A., Aractingi S., Aubin F., Cribier B., Joly P., Jullien D., Le Maître M., Ortonne J.P., Paul C. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Aug;27 Suppl 3:36–46.
21. Rietman E.A., Friesen D.E., Hahnfeldt P., Gatenby R., Hlatky L., Tuszynski J.A. An integrated multidisciplinary model describing initiation of cancer and the Warburg hypothesis // *TheorBiol Med Model.* 2013 Jun 10;10:39.
22. Rubinstein M.R. et al., Fusobacteriumnucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ $\beta$ -catenin signaling via its FadA adhesin, *Cell Host & Microbe*, 14: 195–206, 2013.
23. Sandberg C.J., Altschuler G., Jeong J., Strømme K.K., Stangeland B., Murrell W., Grasmow U.H., Myklebost O., Helseth E., Vik-Mo E.O., Hide W., Langmoen I.A. Comparison of gliomastemcells to neural stemcells from the adult human brain identifies dysregulated Wnt- signaling and a fingerprint associated with clinical outcome // *Exp Cell Res.* 2013 Aug 15;319(14):2230-43. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.06.004. Epub 2013 Jun 18.
24. Susman S., Tomuleasa C., Soritau O., Mihu C., Rus-Ciucu D., Sabourin J.C., Bibeau F., Irimie A., Buiga R. The colorectal cancer stem-like cell hypothesis: a pathologists point of view // *J BUON.* 2012 Apr-Jun;17(2):230-6.
25. Tan K.B., Tan S.H., Aw D.C., Jaffar H., Lim T.C., Lee S.J., Lee Y.S. Simulators of squamous cell carcinoma of the skin: diagnostic challenges on small biopsies and clinicopathological correlation // *J Skin Cancer.* 2013;2013:752864.
26. Wang Y.L., Ding X.P., Xiong Z.R., Liao H. Differential gene expression profile in cervical cancer and parenchyma infected with human papillomavirus 16 screened by cDNA microarray // *Eur J GynaecolOncol.* 2013;34(2):132–7.
27. Yang B., Peng G., Gao J. Expression of unc5 family genes in zebrafish brain during embryonic development // *Gene Expr Patterns.* 2013 Jun 25;13(8):311–318.

**Рецензенты:**

Храмова И.А., д.м.н., профессор, врач акушер-гинеколог, Приморский краевой диагностический центр, г. Владивосток;

Шульгина Л.В., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией микробиологии ФГУП «ТИНРО-Центр», г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 16.12.2013.