

© АВАД ЖАБЕР МАХМУД ЖАБЕР, СНАРСКАЯ Е.С., 2019

*Авад Жабер Махмуд Жабер, Снарская Е.С.***Вирус папилломы человека как эпигенетический кофактор развития ряда эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи (обзор литературы)**

Кафедра кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия.

В последние десятилетия интерес к роли вирусов папилломы человека (ВПЧ) неуклонно возрастает, что можно связать как с эволюцией методов молекулярно-генетической детекции, так и с широким распространением этой вирусной инфекции в популяции. Эпидемиологические и молекулярно-биологические данные позволяют предполагать, что ВПЧ рода beta способны вызывать развитие ряда эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи, однако данная взаимосвязь в настоящее время до конца ещё не изучена. Возможно, папилломавирусную инфекцию следует рассматривать с позиций коканцерогенеза с кумулятивным эффектом ультрафиолетового облучения, на что косвенно указывают как преимущественная локализация элементов на открытых участках кожи, так и высокие риски их злокачественного перерождения.

Ключевые слова: специфические типы вируса папилломы человека рода beta; кумулятивный эффект УФ-излучения; фотостарение; коканцерогенез; эпителиальные немеланоцитарные новообразования кожи.

Для цитирования: Авад Жабер Махмуд Жабер, Снарская Е.С. Вирус папилломы человека как эпигенетический кофактор развития ряда эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2019; 22(5–6): 138–148.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.02.2020
Принята к печати 28.02.2020

*Avad Zhaber Mahmud Zhaber, Snarskaya E.S.***Human papillomavirus as an epigenetic cofactor of the development of several epithelial non-melanocytic skin neoplasms (literature review)**

Department of Dermatology and Venereology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

In recent decades, interest in the role of human papillomavirus (HPV) has been steadily increasing, which can be attributed both to the evolution of molecular genetic detection methods and to the widespread of this viral infection in the population. Epidemiological and molecular biological data suggest that HPV genus beta can cause the development of a number of epithelial non-melanocytic neoplasms of the skin. However, this relationship has not yet been fully studied. Possibly, human papillomavirus infection should be considered from the perspective of co-carcinogenesis with the cumulative effect of UV irradiation, which is indirectly indicated by the predominant localization of elements in open areas of the skin and the high risks of their malignant transformation.

Key words: specific types of human papilloma virus of the genus beta; the cumulative effect of UV radiation; photoaging; carcinogenesis; epithelial non-melanocytic neoplasms of the skin.

For citation: Avad Zhaber Mahmud Zhaber, Snarskaya E.S. Human papillomavirus as an epigenetic cofactor of the development of several epithelial non-melanocytic skin neoplasms. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznej)*. 2019; 22(5-6): 138-148. (in Russian)

Acknowledgments. The study had no sponsorship.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 22 Febr 2020
Accepted 28 Febr 2020

Для корреспонденции:

Авад Жабер Махмуд Жабер, аспирант кафедры кожных венерических болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). 119991, г. Москва, Россия. E-mail: jaberawad1987@yahoo.com

For correspondence:

Avad Zhaber Mahmud Zhaber, Department of Dermatology and Venereology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: jaberawad1987@yahoo.com

Information about author: Snarskaya E.S., <https://orcid.org/0000-0002-7968-7663>

Эпителиальные немеланоцитарные новообразования кожи (ЭННК) – одна из самых распространённых групп опухолей человека, отличающаяся значительным клиническим и морфологическим разнообразием. К факторам, способствующим их развитию, прежде всего относят: длительную инсоляцию, химические канцерогены, ионизирующее излучение, иммуносупрессивные состояния [1–3]. В настоящее время проводятся немногочисленные разрозненные исследования, посвящённые изучению роли вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии отдельных вариантов ЭННК [2]. В современных условиях ВПЧ-инфекцию, распространённость которой в популяции стремится к 90%, целесообразно рассматривать с позиций коканцерогенеза, прежде всего – с кумулятивным эффектом ультрафиолетового (УФ) облучения, на что косвенно указывают как преимущественная локализация неоплазий, так и высокие риски злокачественного перерождения элементов на открытых участках кожного покрова [3, 4]. Большой интерес представляет собой изучение роли ВПЧ с позиций канцерогенеза, в связи с чем предпринимаются единичные попытки определения роли ВПЧ-инфекции в развитии отдельных клинических вариантов ЭННК [2]. В последние десятилетия интерес к роли ВПЧ неуклонно возрастает, что можно связать как с эволюцией методов молекулярно-генетической детекции, так и с широким распространением этой вирусной инфекции в популяции [3].

Эпидемиологические и молекулярно-биологические данные позволяют предполагать, что ВПЧ рода beta способны вызывать развитие ряда ЭННК, однако данная взаимосвязь в настоящее время до конца ещё не изучена. Возможно, ВПЧ-инфекцию следует рассматривать с позиций коканцерогенеза с кумулятивным эффектом ультрафиолетового (УФ) облучения, на что косвенно указывают как преимущественная локализация элементов на открытых участках кожи, так и злокачественное их перерождение [4, 5]. Рассматривается несколько гипотез участия и влияния ВПЧ кожного типа, который может выступать кофактором в развитии опухолей, вмешиваясь в контроль клеточного цикла и усугубляя соматические мутации, которые возникли в результате хронического УФ-индуцированного повреждения, т. е. фотостарения. Также возможно, что ВПЧ действует как инициатор канцерогенеза, а в дальнейшем утрачивает свою роль и исчезает из опухолевой ткани. Третья гипотеза заключается в том, что ВПЧ является всего лишь случайной находкой и не играет роли в развитии эпителиальных опухолей [6].

Сегодня многочисленными исследованиями показана важная роль кумулятивного УФ-облучения в патогенезе развития эпителиальных неоплазий [5], где УФ-излучение спектра В служит промотором экспрессии ВПЧ-5 и ВПЧ-8 и, таким образом, инду-

цирует и ускоряет опухолевый рост [6]. Кроме того, под длительным и неконтролируемым воздействием УФ-излучения происходит угнетение функций иммунного надзора из-за необратимого повреждения клеток Лангерганса со снижением их антиген-презентативной функции и клеточно-опосредованного иммунного ответа на опухолевые антигены [7]. В клетках эпидермиса, подвергавшихся хроническому воздействию УФ-излучения, выявляется белок p53, а именно его особый мутантный тип, который отличается способностью к накоплению, длительным периодом полураспада и потерей его основной функции – инициации апоптоза [8].

В норме функция белка p53 заключается в распознавании и исправлении ошибок, неизменно возникающих в ходе процессов репликаций ДНК, однако при повреждениях её структур или других внутриклеточных нарушениях происходит переключение физиологических функций p53: приобретая транскрипционную активность и изменяя экспрессию генов-мишеней, он вызывает либо остановку размножения аномальных клеток (временную или необратимую), либо их гибель, в результате чего устраняется возможность накопления в организме генетически изменённых клеток. Выделяют так называемый латентный и стрессовый варианты белка p53. Латентный участвует в контроле репликации и рекомбинации ДНК, репарации ошибок репликации, а стрессовый запускает процессы апоптоза, играющую решающую роль в элиминации клеток со значительными повреждениями генетического аппарата, вызванными воздействием УФ-излучения, остановке клеточного цикла, подавлению ангиогенеза [9]. Клеточные мутации белка p53 приводят к приобретению эпителиальными клетками свойств опухолевых клеток, которые отличаются понижением чувствительности к различным супрессирующим сигналам, иммортализацией, генетической нестабильностью, стимуляцией неоангиогенеза, блокированием клеточной дифференцировки и т. д., что позволяет моментально преодолеть сразу несколько этапов опухолевой прогрессии. Причём мутации p53 могут как детерминировать начальные этапы канцерогенеза, так и возникать в ходе роста опухоли, обеспечивая приобретение ею агрессивных свойств [10]. Интересно, что повышенная экспрессия белка p53 обнаруживается не только при таких злокачественных опухолях кожи, как базальноклеточный (мутации p53 составили 20–29%) и метатипический рак (мутация определялась в 50–72% опухолевых клеток), но уже и в клетках актинического кератоза [11]. Фотостарение – это сложный многокаскадный молекулярно-биологический процесс, происходящий на эпидермальном уровне в результате реализации кумулятивного эффекта УФ-облучения, сопровождающийся необратимыми инволютивными процессами и

высокими рисками развития эпителиальных неоплазий кожи (кератоакантом, актинического кератоза, базальноклеточного, метатипического и плоскоклеточного рака кожи, меланомы) [12]. Признаки, отличающие фотостарение от естественного хронологического старения, наблюдаются и при осмотре пациента, и при гистологическом исследовании образцов кожи. Характерные черты фотостарения включают в себя: локализацию на открытых участках кожного покрова (лицо, шея, декольте, предплечья и кисти рук), наличие глубоких морщин, пёструю пигментацию кожи (гипер- и гипопигментация), сухость и шелушение, дряблость кожи, желтоватый цвет, грубые атрофии кожи, телеангиоэктазии, солнечный эластоз, актиническую пурпуру, возникновение предраковых (солнечный кератоз) и злокачественных (меланома, базальноклеточный и плоскоклеточный рак кожи) заболеваний кожи [13–15]. Биологическое старение кожи характеризуется, в свою очередь, локализацией на защищенных от воздействия УФ-лучей участках тела, наличием меньшего количества неглубоких морщин, бледностью, депигментацией, возникновением доброкачественных опухолей кожи типа гемангиом и себорейного кератоза [14]. Степень выраженности изменений, свойственных для фотостарения, пропорциональна количеству времени, в течение которого пациент подвергался солнечному облучению за всю жизнь [16].

В аспекте анализа коканцерогенной роли папилломавирусной инфекции важным обстоятельством является тот факт, что носительство ВПЧ также в первую очередь отмечается именно на открытых участках кожного покрова, подвергающихся неконтролируемому регулярному влиянию УФ-излучения. Специфические типы ВПЧ рода beta – 5, 8, 38 – могут усугублять вызванное УФ повреждение структур ДНК эпителиоцитов и кератиноцитов и пролонгировать жизнь первичных кератиноцитов, приводя к дестабилизации процесса апоптоза, ведущей к бессмертию мутировавших клеток [17]. Кроме того, мутировавшие клетки, не вступившие на путь апоптоза, на фоне папилломавирусной инфекции могут в свою очередь нарушать процессы специфической Ваксигнализации [18, 19]. Вак представляет собой проапоптотический белок, экспрессируемый клетками в большом количестве после УФ-индуцированного повреждения структур ДНК, и в случаях, когда его функция блокируется, мутировавшие клетки также не подвергаются апоптозу. Также ВПЧ рода beta нарушают механизмы репарации ДНК за счёт прямого связывания с белками XRCC1, нарушая процесс утилизации образующихся под действием УФ тиминовых димеров, что также приводит к повышению УФ-индуцированных мутаций [20, 21].

Таким образом, наличие папилломавирусной инфекции на фоне прогрессирующей иммуносупрес-

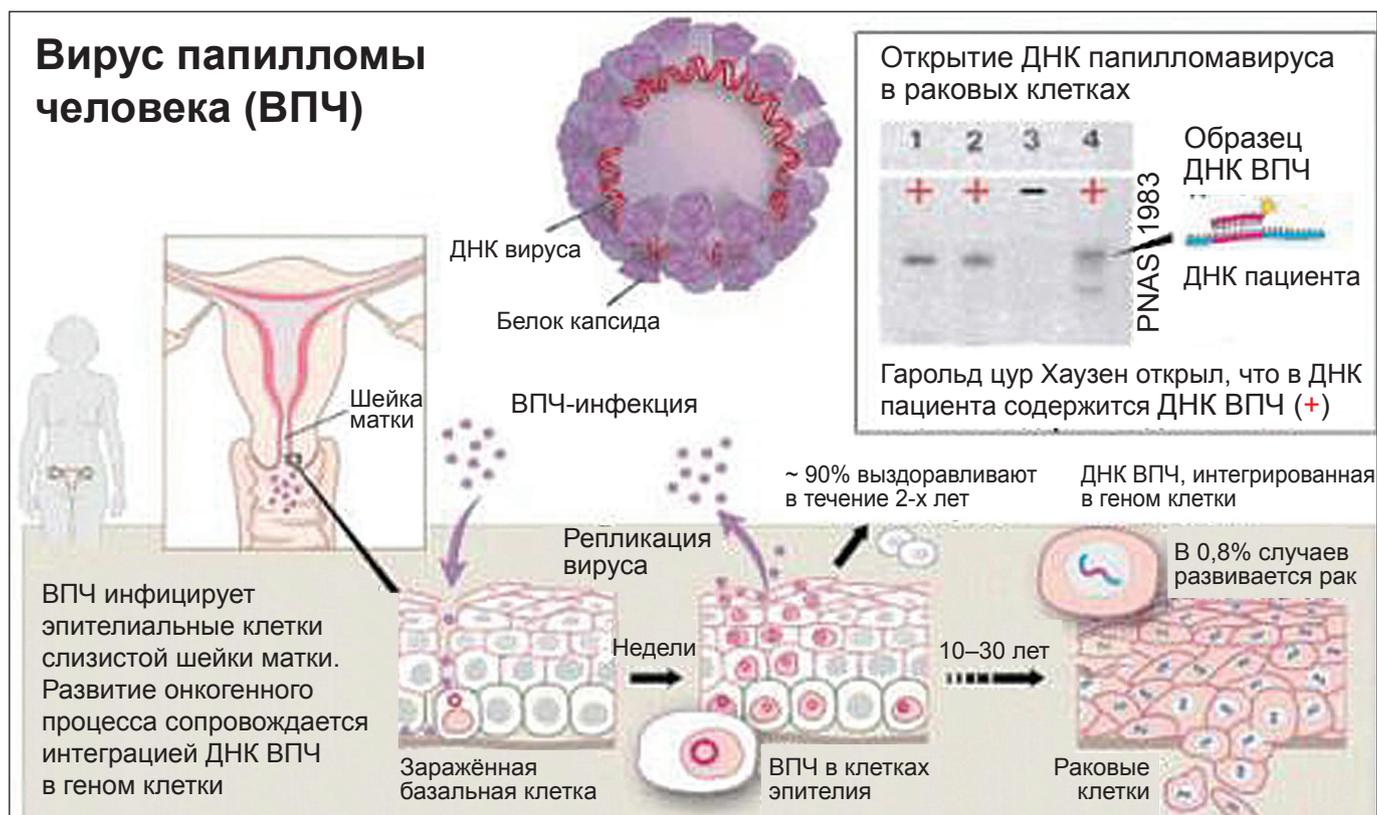
сии, вызванной фотостарением, представляется нам важным кофактором процессов канцерогенеза и развития ЭННК.

В последние десятилетия интерес к роли ВПЧ неуклонно возрастает, что можно связать как с эволюцией методов молекулярно-генетической детекции, так и с широким распространением этой вирусной инфекции. ВПЧ – один из самых распространённых в мире, в настоящее время охарактеризовано около 200 генотипов вирусов папиллом, инфицирующих человека, млекопитающих и птиц; из них к родам, инфицирующих человека, относятся alpha, beta, gamma, mu и nu [22]. Эпидемиологические и молекулярно-биологические данные позволяют предполагать, что ВПЧ рода beta способны вызывать развитие ряда эпителиальных немеланоцитарных новообразований кожи, однако данная взаимосвязь в настоящее время до конца не изучена. Среди здоровых людей чаще наблюдается латентное инфицирование дермы ВПЧ рода beta, при которой вирус папилломы может выступать компонентом нормальной микрофлоры, обитая в волосяных фолликулах [23]. Было показано, что в 70–90% новообразованиях кожи выявлялись ВПЧ рода beta, в 10–30% случаев – вирусы кожных родов gamma, mu, nu и отдельные типы из рода alpha, при этом слизистые типы вируса папилломы в эпителиальных новообразованиях кожи не обнаруживались в достаточных количествах [17, 24]. По данным некоторых исследователей, серопозитивность по ВПЧ колеблется в пределах от 24 до 57% среди людей европейской популяции [25] и значительно варьирует в зависимости от этнической принадлежности [26, 27]. Исследования серопозитивности по множественным типам ВПЧ указывают на ассоциацию с плоскоклеточной карциномой [28–30], однако эти данные весьма противоречивы [29].

Глобальное исследование кластеров антител и анализ основных типов папилломавирусов до настоящего времени не смогли достоверно установить кожные типы ВПЧ высокого канцерогенного риска [25]. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, Лион, Франция), в настоящее время возможными канцерогенами принято считать типы ВПЧ-5 и ВПЧ-8 (группа 2b), но только в отношении больных верруциформной эпидермодисплазией [30].

В развитии процессов инициации опухолей важное значение имеют эпигенетические механизмы модификации генома под действием ВПЧ. Было показано, что гиперэкспрессия онкобелка E7 ВПЧ 16-го типа активирует процессы метилирования генов противоопухолевой защиты [31, 32].

Однако этот эпигенетический механизм влияния ВПЧ подробно изучен только на модели цервикальных интраэпителиальных неоплазий (см. **рисунок**). Увеличение репликации вируса в эпителиальных



Интеграция ДНК ВПЧ в геном клетки (по [39]).

клетках приводит к активации пролиферативных процессов и приобретению инфицированными клетками опухолевого фенотипа [32, 33]. Исходя из полученных данных, можно по аналогии предположить, что ВПЧ рода beta должен иметь схожий механизм канцерогенеза. Частота выявления ВПЧ в различных ЭННК существенно различается [20, 24, 34–36], что обусловлено разнообразием используемых с этой целью лабораторных методов: менее чувствительные способны обнаруживать вирус только при его высокой концентрации, более чувствительные – даже единичные копии вируса в коже [37, 38]. Кроме того, предполагают, что ассоциация ВПЧ-инфекции с ЭННК может иметь различия в популяциях жителей Восточной Европы, жителей Центральной Европы и Америки [39]. В России подобные исследования единичны и носят разрозненный характер. Частота случаев детекции ДНК ВПЧ рода beta в ЭННК значительно возросла, что можно связать с эволюцией методов молекулярной диагностики. В 70–90% новообразований кожи выявлялись копии ВПЧ рода beta, в оставшейся доле случаев – представители кожных родов gamma, mu, nu, отдельные типы из рода alpha, относящиеся к кожным, тогда как слизистые типы, причастные к развитию раков аногенитальной области, как правило, не детектировались в ЭННК [40, 41]. Исключением служила околоногтевая локализация плоскоклеточного рака кожи, при

которой обнаруживали как кожные, так и слизистые типы ВПЧ, особенно ВПЧ-16 [42]. Роль ВПЧ-16 в патогенезе данного типа рака подтверждало присутствие транскриптов Е6 гена ВПЧ-16 [43]. Первые указания на роль ВПЧ в развитии эпителиальных опухолей кожи отмечены у больных верруциформной эпидермодисплазией, при которой наблюдается предрасположенность к развитию множественных неоплазий кожи, имеющих высокий риск трансформации в базально-клеточный или плоскоклеточный рак кожи [44].

В высыпаниях у больных верруциформной эпидермодисплазией обнаруживают ВПЧ рода beta, но никакие другие кожные или слизистые типы (из семейств alpha, gamma, nu и mu) [45]. Больные верруциформной эпидермодисплазией также могут быть коинфицированы 3-м и 10-м типами ВПЧ из семейства alpha-2, в результате чего развиваются плоские бородавки, которые также встречаются в общей популяции. ДНК ВПЧ обычно персистирует экстрахромосомно, и число копий вируса в плоскоклеточном раке достигает 100–300 на одну клетку хозяина. Патогенез заболевания обусловлен гомозиготной мутацией гена *TMC6* (прежде *EVER1*) или *TMC8* (прежде *EVER2*) [46, 47], продукты которых играют роль в поддержании уровня цинка в кератиноцитах [47]. Дисбаланс цинкового гомеостаза, возникающий за счёт данных мутаций, способствует

ВПЧ-специфической иммунной недостаточности [48]. Спонтанный канцерогенез при верруциформной эпидермодисплазии связан с экспрессией ранних генов ВПЧ-8 (*E6* и *E7*) [47]: в двух исследованиях *in vitro* показано, что экспрессия *E7* онкогена ВПЧ-8 в эпидермальных кератиноцитах вызывает гиперпролиферацию и нарушение структуры базальной мембраны, приводящие к инвазии в дерму [48, 49].

С помощью высокочувствительных методов молекулярной диагностики ДНК ВПЧ стали выявлять в ЭННК как иммуносупрессивных, так и иммунокомпетентных пациентов. Попытки установить достоверную связь между ЭННК и ВПЧ-инфекцией приводили к противоречивым результатам. Не все опухоли были инфицированы ВПЧ, данные о распространённости ВПЧ варьировали в широких пределах и зависели преимущественно от метода детекции [49]. Хотя в некоторых исследованиях обнаружить ВПЧ в плоскоклеточном раке не удалось, большинство работ свидетельствуют об инфицировании опухолей иммуносупрессивных и иммунокомпетентных пациентов в высокой доле случаев [50–55].

За последние годы частота обнаружения ДНК ВПЧ рода *beta* в ЭННК значительно возросла, что прежде всего связано с эволюцией методов молекулярной диагностики.

Ранее с целью обнаружения ДНК ВПЧ в ЭННК использовали консенсусные праймеры, с помощью которых в процессе одной постановки можно было выявить и кожные, и слизистые типы ВПЧ. Однако консенсусные праймеры обладали низкой избирательной способностью к связыванию с ДНК-матрицей, что отражалось на специфичности и общей чувствительности полимеразной цепной реакции (ПЦР). Подтверждением служат результаты, полученные при сравнении двух праймерных систем, апробированных на одной серии клинических образцов больных плоскоклеточным раком кожи: при использовании универсальных праймеров ДНК ВПЧ выявляли в 50% случаев, при использовании группоспецифических – в 69% случаев. Конкордантность результатов по спектру выявляемых генотипов составила 25% [20].

Механизмы вирус-индуцированного канцерогенеза наиболее изучены для слизистых типов высокого риска, которые вызывают развитие раков аногенитальной области. На ранних стадиях инфицирования ДНК вируса в клетках персистирует в эписомальной форме, при этом клетка становится способной продуцировать вирусные частицы. Позже геном ВПЧ типа *alpha* интегрируется в геном клетки хозяина с утратой способности к репродукции вируса. Встраивание генома ВПЧ *alpha* наблюдается в разной степени во всех клеточных линиях цервикального рака: в высоком проценте раков, положительных на ВПЧ 16-го и 18-го типов, и с меньшей частотой – в вы-

сокодифференцированных цервикальных предраковых образованиях [32, 33]. Интеграция завершает жизненный цикл вируса, в интегрированной ДНК многие вирусные гены удалены или инактивированы. Это свидетельствует о том, что встраивание вирусного генома является ключевым событием в цервикальном канцерогенезе и может служить триггером хромосомной нестабильности. Происходит разрушение регуляторного вирусного гена *E2*, что приводит к неконтролируемой экспрессии генов *E6* и *E7* и, следовательно, к повышению синтеза белков *E6* и *E7* [17, 22]. Белки *E6* и *E7* взаимодействуют с белками – супрессорами опухолевого роста: ретинобластомным белком (*pRb*) и *p53* соответственно – и вызывают их деградацию. Это приводит к хромосомной нестабильности [12] с пролиферацией и злокачественной трансформацией инфицированных вирусом клеток. Кроме того, данные белки оказывают иммуносупрессивное действие, в результате чего инфицированные ВПЧ клетки ускользают от иммунологического надзора хозяина и не подвергаются элиминации. Также в образовании опухолей важное значение имеют эпигенетические механизмы модификации генома под действием ВПЧ. Показано, что гиперэкспрессия онкобелка *E7* ВПЧ 16-го типа активизирует процессы метилирования генов противоопухолевой защиты [9, 26, 31, 39]. Эпигенетический механизм влияния ВПЧ подробно изучен на модели цервикальной интраэпителиальной неоплазии [33]. Увеличение репликации вируса в эпителиальных клетках приводит к активации пролиферативных процессов и приобретению инфицированными клетками опухолевого фенотипа. Это может происходить с помощью как генетических, как и эпигенетических механизмов [39]. Поскольку последние могут быть устранены, дисплазия шейки матки в ряде случаев носит обратимый характер [40].

По данным многочисленных исследований [6–8, 13, 14], главная роль в развитии ЭННК принадлежит УФ-облучению. Повреждающее действие на ДНК кератиноцитов оказывает УФ-облучение В-спектра с длиной волны 280–320 нм (УФ-В) [6]. Образование пиримидиновых димеров циклобутанового типа и (6) фотопродуктов приводит к появлению мутаций, затем мутировавшие участки ДНК подвергаются эксцизионной репарации или, если это невозможно, клетка вступает на каспазозависимый путь апоптоза [8, 21]. Однако в случае возникновения мутаций в генах, контролирующих клеточный цикл, репарацию ДНК и апоптоз, запускается фотоканцерогенез. При избыточной инсоляции зафиксировано образование мутантных форм белка *p53*, повышение образования антиапоптотического белка *Bcl-2*, подавление экспрессии *Fas*-рецепторов [11, 62]. В дополнение к прямому влиянию на клеточный цикл, кумулятивная доза УФ-излучения вызывает сначала локальную,

а затем, видимо, и системную иммуносупрессию, блокируя целый каскад молекулярных механизмов противоопухолевого контроля, который иначе отреагировал бы на образование высокоантигенной эпителиальной опухоли [43].

Многие факты указывают на то, что кумулятивные эффекты солнечного УФ-излучения и ВПЧ являются коканцерогенами. Несмотря на распространённость высыпаний при веррукозной эпидермодисплазии, злокачественному перерождению подвергаются преимущественно те элементы, которые локализируются на открытых участках кожного покрова [4, 6, 46]. Данный факт свидетельствует о синергизме влияния УФ-излучения и носительства ВПЧ рода *beta*, где лучи спектра В служат промотором экспрессии ВПЧ-5 и ВПЧ-8, что индуцирует и промотирует канцерогенез в эпителиоцитах [14, 21]. Носительство ВПЧ отмечается прежде всего на открытых участках кожи, т. е. в зонах неконтролируемого солнечного облучения [7, 8, 21]. Развитие множественных плоских и вульгарных бородавок, фиброэпителиальных полипов, ассоциированное с пересадкой внутренних органов, также манифестирует на открытых участках кожного покрова [56]. Некоторые специфические типы ВПЧ рода *beta* (5, 8, 38) и, возможно, другие могут усугублять вызванное УФ повреждение структур ДНК клеток. Белки Е6 по крайней мере нескольких кожных типов ВПЧ способны активировать теломеразу и продлить жизнь первичных кератиноцитов, которые в обычных условиях погибли бы от естественного старения [17]. Вместо естественного старения данные клетки становятся бессмертными и передают мутировавшую ДНК своим потомкам, хотя данный патогенетический механизм наиболее характерен для стволовых клеток, которые могут служить источником развития неоплазий кожи, и не реализуется в эпидермисе, клетки которого имеют короткую продолжительность жизни.

Наличие хронической длительной иммуносупрессии (приём цитостатиков, иммуносупрессантов, глюкокортикостероидов, хронический лимфолейкоз) десятикратно повышает риск развития рака кожи, причём встречаемость эпителиальных неоплазий кожи, в частности базалиом, возрастает с увеличением срока иммуносупрессии. В среднем они развиваются через 6,9 года после трансплантации [26, 27]. Развитие ВПЧ-ассоциированных бородавок и кератотических кожных высыпаний неуклонно повышается после трансплантации органов, на фоне приёма иммуносупрессивных препаратов [34, 52–55, 57, 58]. Постепенное снижение дозы иммуносупрессивных препаратов снижает частоту кожного канцерогенеза [58, 59], также было показано, что замена данных препаратов может приводить к регрессу прежде существовавших кератом [11].

При анализе современных источников литературы, посвящённых роли ВПЧ в развитии отдельных клинических вариантов немеланоцитарных эпителиальных новообразований, обращает на себя внимание тот факт, что наибольшая часть работ посвящена роли ВПЧ в развитии цервикальной неоплазии, плоскоклеточного рака и некоторых форм базалиом [60–62]. Современные возможности молекулярной детекции разных родов вируса с использованием метода ПЦР значительно повышают выявляемость ВПЧ, однако данные о частоте обнаружения, числе типов вирусов при той или иной патологии кожи существенно отличаются, прежде всего – из-за специфичности используемых систем олигонуклеотидов [63, 64].

При анализе одного из исследований установлено, что использование универсальных праймеров высокой степени вырожденности ВПЧ позволяет обнаруживать в 27% случаев преобладание слизистых типов высокого онкогенного риска (типы 16, 18, 31, 35 и 51) в структурах некоторых базалиом [59, 63]. В других исследованиях показано наличие ДНК ВПЧ рода *beta* у иммунокомпетентных пациентов в 55–70%, а у иммуносупрессивных пациентов в 75–91% случаев [66, 69].

В ряде последних работ слизистые типы ВПЧ вообще не выявлялись в базалиоме [65, 67]. Показано также, что инфицирование ВПЧ эпителиальных неоплазий типа базалиом чаще отмечалось среди лиц старшего возраста, при этом не было установлено различий в частоте детекции ВПЧ рода *beta* и числе типов вируса между очагами опухоли и здоровой кожей у иммунокомпетентных пациентов [66].

Также интересно проанализировать ассоциацию между наличием ВПЧ и наиболее часто встречающимися доброкачественными эпителиальными неоплазиями, например акрохордонами и себорейным кератозом. Попытки обнаружить ВПЧ в акрохордонах предпринимались достаточно давно. С. Dianzani и соавт. [70] обнаружили ДНК ВПЧ 6-го и 11-го типов методом дот-блот-гибридизации в 88% акрохордонов. В аналогичном исследовании ДНК ВПЧ 6-го и 11-го типов [71] выявили в фиброэпителиальных полипах (в 77% образцов) статистически значимо чаще, чем в коже вокруг очагов (53%) и у лиц контрольной группы (20%).

В исследовании, проведённом S. Gupta и соавт. у жителей в Индии [77], ДНК ВПЧ 6-го и 11-го типов содержались в 18 из 37 акрохордонов, что составляет 48,6%.

В другой работе [72] с участием 50 человек ни в одном образце акрохордонов слизистых типов ВПЧ обнаружить не удалось. Попыток выявить ассоциацию акрохордонов с ВПЧ рода *beta* и изучить вирусную нагрузку в очагах опухолевого роста ранее не предпринималось. Не менее интересным нам

представляется анализ немногочисленных работ по изучению связи ВПЧ с себорейным кератозом, который является самым распространённым доброкачественным ЭННК и развивается на фоне прогрессирующего фотостарения кожи [73–75]. Клиническая картина себорейного кератоза очень схожа с таковой при бородавках, что даёт возможность рассматривать ВПЧ как потенциальный этиологический фактор данных опухолей [76]. Подобная ассоциация была подтверждена и в ряде исследований: например, Y. Zhao и соавт. [78] обнаружили ВПЧ в 4 из 89 кератом методом световой и электронной микроскопии, A. Gushi и соавт. [79] выявили слизистые типы ДНК ВПЧ в 95 из 104 себорейных кератом методом ПЦР и саузерн-блоттинга. D. Tsambaos и соавт. [80] с помощью гибридизации *in situ* подтвердили наличие ДНК ВПЧ слизистых типов в 34 из 173 себорейных кератом при отсутствии её в 173 образцах здоровой кожи. W. Roncalli de Oliveira и соавт. [50] выдвинули гипотезу о том, что инфицирование ВПЧ провоцирует развитие кератозов и подобных эфлоресценций у больных верруциформной эпидермодисплазией. W. Jacyk и соавт. [47] методом обратной блот-гибридизации показали наличие ДНК ВПЧ, филогенетически сходных с ВПЧ-5, в кератомах только в трёх случаях. P. Bertoli и соавт. [62] обнаружили ВПЧ даже в очагах чёрного папулёза, очень редкого дерматоза. Y. Li и соавт. [48] обнаружили ВПЧ рода *beta* в 42 (76%) из 55 образцов биоптатов себорейных кератом по сравнению с 13 (27%) из 48 образцов здоровой кожи ($p < 0,005$). Вместе с тем в ряде исследований, в основном с использованием менее чувствительных разновидностей ПЦР, ДНК ВПЧ в себорейных кератомах обнаружить не удалось [40]. Акрохордоны наблюдались у 102 из 308 иммуносупрессивных пациентов, их также чаще обнаруживали у лиц более старшего возраста (однако разница не была статистически значимой), с большим индексом массы тела и при более длительной иммуносупрессии. Режим иммуносупрессивной терапии не влиял на частоту обнаружения данных опухолей [55].

Существует пробел в нашем понимании эпигенетической роли ВПЧ и риска развития ЭННК на фоне иммуносупрессивной кожи как результата прогрессирующего фотостарения. Сложности обнаружения ВПЧ в повреждённых структурах кожи с неоплазиями может быть обусловлена ограничениями применяемых методов молекулярной диагностики. Тем не менее, ВПЧ может выступать ко-фактором в развитии некоторых злокачественных опухолей, вмешиваясь в контроль клеточного цикла как заместитель для соматических мутаций [39]. Таким образом, иммуносупрессивное состояние кожного покрова, развивающееся в результате прогрессирующего фотостарения, является, на наш взгляд, важным ко-фактором развития ЭННК и может служить моделью

для изучения роли вирусов и оценки степени рисков развития доброкачественных и злокачественных неоплазий.

С учётом вышеизложенного, проведение исследований, изучающих патогенетическую ассоциативную роль папилломавирусной инфекции с выраженным фотостарением 3–4-й степени по Глогау на основе качественного и количественного определения ДНК ВПЧ, является актуальной задачей дерматологии, решение которой будет способствовать дальнейшему пониманию патогенетических аспектов канцерогенеза.

Таким образом, в настоящее время не вызывает сомнений необходимость проведения количественного анализа вирусных геномов в коже с выраженным фотостарением и ЭННК, что позволит более объективно судить о характере присутствия ВПЧ в опухолях кожи, а следовательно, глубже понимать эпигенетические механизмы канцерогенеза, связывающие влияние кумулятивных эффектов УФ-излучения с ВПЧ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Urbach F., et al. Ultraviolet radiation and skin cancer in man. In: Montagna W.R., Dobson L., eds. *Carcinogenesis*. New York: Pergamon Press; 1966.
2. Кладова А.Ю., Кувейда Д.А., Молочков В.А., Шипулина О.Ю., Киселев В.И., Хлебникова А.Н., Козлова Е.С. Встречаемость кожных типов вирусов папилломы человека в патологиях кожи. *Альманах клинической медицины*. 2006; (9): 44–50.
3. Marcuzzi G.P., Hufbauer M., Kasper H.U., Weissenborn S.J., Smola S., Pfister H. Spontaneous tumour development in human papillomavirus type 8 E6 transgenic mice and rapid induction by UV-light exposure and wounding. *J. Gen. Virol.* 2009; 90(Pt 12): 2855–64.
4. Beissert S., Loser K. Molecular and cellular mechanisms of photocarcinogenesis. *Photochem. Photobiol.* 2008; 84(1): 29–34.
5. Morales-Ducret C.R., van de Rijn M., LeBrun D.P., Smoller B.R. Bcl-2 expression in primary malignancies of the skin. *Arch. Dermatol.* 1995; 131(8): 909–12.
6. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. Lyon; 2007. vol. 90.
7. Снарская Е.С., Борисова А.И., Чанглян К.А. Развитие множественных опухолей различного генеза в процессе фотостарения кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2011; 14(4): 13–8.
8. Олисова О.Ю., Громова С.А., Смирненная В.А. Фотостарение кожи: современный взгляд на проблему (лекция). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010; 13(2): 58–62.
9. Копнин Б.П. *Опухолевые супрессоры и мутаторные гены*. Москва: НИИ канцерогенеза ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава РФ; 2013. Доступно на: <http://www.rosoncower.ru/library/pub/02/>
10. Rittie L., Fisher G.J. UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Res. Rev.* 2002; 1(4): 705–20.
11. Herman J.G. Epigenetic changes in cancer and preneoplasia. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2005; 70: 329–33.
12. Pandel R., Poljsak B., Godic A., Dahmane R. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatol.* 2013; 2013: 930164. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/930164>.
13. Снарская Е.С. Фотостарение кожи: современные аспекты. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; (2): 98–103.

14. Pfister H. HPV and skin neoplasia. *Hautarzt*. 2008; 59(1): 26–30.
15. Martires K.J., Fu P., Polster A.M., Cooper K.D., Baron E.D. Factors that affect skin aging: a cohort-based survey on twins. *Arch. Dermatol.* 2009; 145(12): 1375–9.
16. Pinkus H., Mehregan A.H. Premalignant skin lesions. *Clin. Plast. Surg.* 1980; 7(3): 289–300.
17. Bedard K.M., Underbrink M.P., Howie H.L., Galloway D.A. The E6 oncoproteins from human beta papillomaviruses differentially activate telomerase through an E6AP-dependent mechanism and prolong the lifespan of primary keratinocytes. *J. Virol.* 2008; 82(8): 3894–902.
18. Thomas M., Banks L. Inhibition of Bak-induced apoptosis by HPV-18 E6. *Oncogene*. 1998; 17(23): 2943–54.
19. Jackson S., Harwood C., Thomas M., Banks L., Storey A. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev.* 2000; 14(23): 3065–73.
20. Iftner A., Klug S.J., Garbe C., Blum A., Stancu A., Wilczynski S.P., Iftner T. The prevalence of human papillomavirus genotypes in nonmelanoma skin cancers of nonimmunosuppressed individuals identifies high-risk genital types as possible risk factors. *Cancer Res.* 2003; 63(21): 7515–9.
21. Giampieri S., Storey A. Repair of UV-induced thymine dimers is compromised in cells expressing the E6 protein from human papillomaviruses types 5 and 18. *Br. J. Cancer.* 2004; 90(11): 2203–9.
22. Akgul B., Garcia-Escudero R., Ghali L., Pfister H.J., Fuchs P.G., Navsaria H., Storey A. The E7 protein of cutaneous human papillomavirus type 8 causes invasion of human keratinocytes into the dermis in organotypic cultures of skin. *Cancer Res.* 2005; 65(6): 2216–23.
23. Lazarczyk M., Pons C., Mendoza J.A., Cassonnet P., Jacob Y., Favre M. Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of EVER-mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. *J. Exp. Med.* 2008; 205(1): 35–42.
24. Forslund O., DeAngelis P.M., Beigi M., Schjølberg A.R., Clausen O.P. Identification of human papillomavirus in keratoacanthomas. *J. Cutan. Pathol.* 2003; 30(7): 423–9.
25. Mallitt K.A., O'Rourke P., Bouwes Bavinck J.N., Abeni D., de Koning M.N.C., Feltkamp M.C.W., et al.; The Epi-Hpv-Uv-Ca Group. An analysis of clustering of betapapillomavirus antibodies. *J. Gen. Virol.* 2010; 91(Pt 8): 2062–7.
26. Casabonne D., Michael K.M., Waterboer T., Pawlita M., Forslund O., Burk R.D., et al. A prospective pilot study of antibodies against human papillomaviruses and cutaneous squamous cell carcinoma nested in the Oxford component of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer.* 2007; 121(8): 1862–8.
27. Casabonne D., Lally A., Mitchell L., Michael K.M., Waterboer T., Pawlita M., et al. A case-control study of cutaneous squamous cell carcinoma among Caucasian organ transplant recipients: the role of antibodies against human papillomavirus and other risk factors. *Int. J. Cancer.* 2009; 125(8): 1935–45.
28. Karagas M.R., Nelson H.H., Sehr P., Waterboer T., Stukel T.A., Andrew A., et al. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98(6): 389–95.
29. Andersson K., Waterboer T., Kimbauer R., Slupetzky K., Iftner T., de Villiers E.M., et al. Seroreactivity to cutaneous human papillomaviruses among patients with nonmelanoma skin cancer or benign skin lesions. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17(1): 189–95.
30. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., et al.; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009; 10(4): 321–2.
31. Burgers W.A., Blanchon L., Pradhan S., de Launoit Y., Kouzarides T., Fuks F. Viral oncoproteins target the DNA methyltransferases. *Oncogene*. 2007; 26(11): 1650–5.
32. Herman J.G. Epigenetic changes in cancer and preneoplasia. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2005; 70: 329–33.
33. Киселев В.И., Ашрафян Л.А., Бударина С.О., Киселев О.И., Пальцев М.А., Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы, возможности терапии и профилактики. *Гинекология*. 2004; 6(4): 174–80.
34. Shamanin V., Glover M., Rausch C., Proby C., Leigh I.M., zur Hausen H., de Villiers E.M. Specific types of human papillomavirus found in benign proliferations and carcinomas of the skin in immunosuppressed patients. *Cancer Res.* 1994; 54(17): 4610–3.
35. Harwood C.A., Suretheran T., McGregor J.M., Spink P.J., Leigh I.M., Breuer J., Proby C.M. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J. Med. Virol.* 2000; 61(3): 289–97.
36. Forslund O., DeAngelis P.M., Beigi M., Schjølberg A.R., Clausen O.P. Identification of human papillomavirus in keratoacanthomas. *J. Cutan. Pathol.* 2003; 30(7): 423–9.
37. de Villiers E.M., Laverne D., McLaren K., Benton E.C. Prevaling papillomavirus types in non-melanoma carcinomas of the skin in renal allograft recipients. *Int. J. Cancer.* 1997; 73(3): 356–61.
38. Meyer T., Arndt R., Christophers E., Stockfleth E. Frequency and spectrum of HPV types detected in cutaneous squamous-cell carcinomas depend on the HPV detection system: a comparison of four PCR assays. *Dermatology*. 2000; 201(3): 204–11.
39. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92(9): 690–8.
40. Durst M., Bosch F.X., Glitz D., Schneider A., zur Hausen H. Inverse relationship between human papillomavirus (HPV) type 16 early gene expression and cell differentiation in nude mouse epithelial cysts and tumors induced by HPV-positive human cell lines. *J. Virol.* 1991; 65(2): 796–804.
41. Meibodi N.T., Nahidi Y., Meshkat Z., Esmaili H., Gharib M., Gholoobi A. No evidence of human papillomaviruses in non-genital seborrheic keratosis. *Indian J. Dermatol.* 2013; 58(4): 326.
42. Forslund O., DeAngelis P.M., Beigi M., Schjølberg A.R., Clausen O.P. Identification of human papillomavirus in keratoacanthomas. *J. Cutan. Pathol.* 2003; 30(7): 423–9.
43. Sanchez-Lanier M., Triplett C., Campion M. Possible role for human papillomavirus 16 in squamous cell carcinoma of the finger. *J. Med. Virol.* 1994; 44(4): 369–78.
44. Ramoz N., Taieb A., Rueda L.A., Montoya L.S., Bouadjar B., Favre M., Orth G. Evidence for a nonallelic heterogeneity of epidermodysplasia verruciformis with two susceptibility loci mapped to chromosome regions 2p21-p24 and 17q25. *J. Invest. Dermatol.* 2000; 114(6): 1148–53.
45. Ramoz N., Rueda L.A., Bouadjar B., Montoya L.S., Orth G., Favre M. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat. Genet.* 2002; 32(4): 579–81.
46. Orth G. Genetics of epidermodysplasia verruciformis: Insights into host defense against papillomaviruses. *Semin. Immunol.* 2006; 18(6): 362–74.
47. Jacyk W.K., Dreyer L., de Villiers E.M. Seborrheic keratoses of black patients with epidermodysplasia verruciformis contain human papillomavirus DNA. *Am. J. Dermatopathol.* 1993; 15(1): 1–6.
48. Li Y.H., Chen G., Dong X.P., Chen H.D. Detection of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis. *Br. J. Dermatol.* 2004; 151(5): 1060–5.
49. Feltkamp M.C., Broer R., di Summa F.M., Struijk L., van der Meijden E., Verlaan B.P., et al. Seroreactivity to epidermodysplasia verruciformis-related human papillomavirus types is associated with nonmelanoma skin cancer. *Cancer Res.* 2003; 63(10): 2695–700.

50. Roncalli de Oliveira W., Neto C.F., Rady P.L., Tyring S.K. Seborrheic keratosis-like lesions in patients with epidermodysplasia verruciformis. *J. Dermatol.* 2003; 30(1): 48–53.
51. Asgari M.M., Kiviat N.B., Critchlow C.W., Stern J.E., Argenyi Z.B., Raugi G.J. et al. Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128(6): 1409–17.
52. Berkhout R.J., Bouwes Bavinck J.N., ter Schegget J. Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38(6): 2087–96.
53. Astori G., Lavergne D., Benton C., Hockmayr B., Egawa K., Garbe C., et al. Human papillomaviruses are commonly found in normal skin of immunocompetent hosts. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 110(5): 752–5.
54. de Jong-Tieben L.M., Berkhout R.J., ter Schegget J., Vermeer B.J., de Fijter J.W., Bruijn J.A., et al. The prevalence of human papillomavirus DNA in benign keratotic skin lesions of renal transplant recipients with and without a history of skin cancer is equally high: a clinical study to assess risk factors for keratotic skin lesions and skin cancer. *Transplantation.* 2000; 69(1): 44–9.
55. de Villiers E.M., Lavergne D., McLaren K., Benton E.C. Prevalent papillomavirus types in non-melanoma carcinomas of the skin in renal allograft recipients. *Int. J. Cancer.* 1997; 73(3): 356–61.
56. Wieland U., Ritzkowsky A., Stoltidis M., Weissenborn S., Stark S., Ploner M., et al. Communication: papillomavirus DNA in basal cell carcinomas of immunocompetent patients: an accidental association? *J. Invest. Dermatol.* 2000; 115(1): 124–8.
57. Robson R., Cecka J.M., Opelz G., Budde M., Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am. J. Transplant.* 2005; 5(12): 2954–60.
58. Snijders P., Chris J. The value of viral load in HPV detection in screening. *HPV today.* 2006; 8: 8–9.
59. Majewski S., Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 36(5): 659–85.
60. Klaes R., Woerner S.M., Ridder R., Wentzensen N., Duerst M., Schneider A., et al. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res.* 1999; 59(24): 6132–6.
61. Pett M.R., Alazawi W.O., Roberts I., Downen S., Smith D.I., Stanley M.A., Coleman N. Acquisition of high-level chromosomal instability is associated with integration of human papillomavirus type 16 in cervical keratinocytes. *Cancer Res.* 2004; 64(4): 1359–68.
62. Bertoli P., Tarantello M., Montesco M.C., Veller Fornasa C. Detection of human papillomavirus in lesions of a patient with dermatosis papulosa nigra. *Acta Dermatoven APA.* 2004; 13(2): 63–5.
63. Giampieri S., Storey A. Repair of UV-induced thymine dimers is compromised in cells expressing the E6 protein from human papillomaviruses types 5 and 18. *Br. J. Cancer.* 2004; 90(11): 2203–9.
64. Quint K.D., Genders R.E., de Koning M.N., Borgogna C., Gargiolo M., Bouwes Bavinck J.N., et al. Human Beta-papillomavirus infection and keratinocyte carcinomas. *J. Pathol.* 2015; 235(2): 342–54.
65. Schaper I.D., Marcuzzi G.P., Weissenborn S.J., Kasper H.U., Dries V., Smyth N., et al. Development of skin tumors in mice transgenic for early genes of human papillomavirus type 8. *Cancer Res.* 2005; 65(4): 1394–400.
66. Harwood C.A., Suretheran T., McGregor J.M., Spink P.J., Leigh I.M., Breuer J., Proby C.M. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J. Med. Virol.* 2000; 61(3): 289–97.
67. Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(17): 1681–91.
68. Bouwes Bavinck J.N., Euvrard S., Naldi L., Nindl I., Proby C.M., Neale R., Abeni D., et al.; EPI-HPV-UV-CA group. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127(7): 1647–56.
69. Gassenmaier A., Fuchs P., Schell H., Pfister H. Papillomavirus DNA in warts of immunosuppressed renal allograft recipients. *Arch. Dermatol. Res.* 1986; 278(3): 219–23.
70. Beissert S., Loser K. Molecular and cellular mechanisms of photocarcinogenesis. *Photochem. Photobiol.* 2008; 84(1): 29–34.
71. Hopfl R.M., Schir M.M., Fritsch P.O. Keratoacanthomas: human papillomavirus associated. *Arch. Dermatol.* 1992; 128(4): 563–4.
72. Waterboer T., Abeni D., Sampogna F., Rother A., Masini C., Sehr P., et al. Serological association of beta and gamma human papillomaviruses with squamous cell carcinoma of the skin. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159(2): 457–9.
73. Waterboer T., Neale R., Michael K.M., Sehr P., de Koning M.N.C., Weissenborn S.J., et al.; The Epi-Hpv-Uv-Ca Group. Antibody responses to 26 skin human papillomavirus types in the Netherlands, Italy and Australia. *J. Gen. Virol.* 2009; 90(Pt 8): 1986–98.
74. Weissenborn S.J., Nindl I., Purdie K., Harwood C., Proby C., Breuer J., et al. Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125(1): 93–7.
75. Beissert S., Loser K. Molecular and cellular mechanisms of photocarcinogenesis. *Photochem. Photobiol.* 2008; 84(1): 29–34.
76. Sallam M.A., Kamel M.M., Missiry A.G.E., Helal M.F. Detection of some types of human papillomaviruses in skin tags. *Sci. J. Al-Azhar Med.* 2003; 24: 311–7.
77. Gupta S., Aggarwal R., Gupta S., Arora S.K. Human papillomavirus and skin tags: is there any association? *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2008; 74(3): 222–5.
78. Zhao Y.K., et al. Human papillomavirus (HPV) infection in seborrheic keratosis. *Am. J. Dermatopathol.* 1989; 11(3): 209–12.
79. Gushi A., Kanekura T., Kanzaki T., Eizuru Y. Detection and sequences of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis of immunopotent individuals. *J. Dermatol. Sci.* 2003; 31(2): 143–9.
80. Tsambaos D., Monastirli A., Kapranos N., Georgiou S., Pasmatzis E., Stratigos A., et al. Detection of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratoses. *Arch. Dermatol. Res.* 1995; 287(6): 612–5.

REFERENCES

1. Urbach F., et al. Ultraviolet radiation and skin cancer in man. In: Montagna W.R., Dobson L., eds. *Carcinogenesis*. New York: Pergamon Press; 1966.
2. Kládova A.Yu., Kuevda D.A., Molochkov V.A., Shipulina O.Yu., Kiselev V.I., Khlebnikova A.N., Kozlova E.S. Occurrence of skin types of human papilloma viruses in skin pathologies. *Almanac of Clinical Medicine. Russian Journal (Almanakh klinicheskoy meditsiny)*. 2006; (9): 44–50. (in Russian)
3. Marcuzzi G.P., Hufbauer M., Kasper H.U., Weissenborn S.J., Smola S., Pfister H. Spontaneous tumour development in human papillomavirus type 8 E6 transgenic mice and rapid induction by UV-light exposure and wounding. *J. Gen. Virol.* 2009; 90(Pt 12): 2855–64.
4. Beissert S., Loser K. Molecular and cellular mechanisms of photocarcinogenesis. *Photochem. Photobiol.* 2008; 84(1): 29–34.
5. Morales-Ducret C.R., van de Rijn M., LeBrun D.P., Smoller B.R. Bcl-2 expression in primary malignancies of the skin. *Arch. Dermatol.* 1995; 131(8): 909–12.
6. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses. Lyon; 2007. vol. 90.
7. Snarskaya E.S., Borisova A.I., Changlyan K.A. Development of multiple neoplasms of different origins in photoaging skin.

- Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2011; 14(4): 13–8. (in Russian)
8. Olisova O.Yu., Gromova S.A., Smirennaya V.A. Photoaging of skin: a modern view of the problem (lecture). *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2010; 13(2): 58–62. (in Russian)
 9. Kopnin B.P. Mechanisms of action of oncogenes and tumor suppressors. Research Institute of Carcinogenesis of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Russian Federation. Moscow; 2013. (in Russian). Available at: <http://www.rosoncweb.ru/library/pub/02/>
 10. Rittie L., Fisher G.J. UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Res. Rev.* 2002; 1(4): 705–20.
 11. Herman J.G. Epigenetic changes in cancer and preneoplasia. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2005; 70: 329–33.
 12. Pandel R., Poljsak B., Godic A., Dahmane R. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatol.* 2013; 2013: 930164. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/930164>.
 13. Snarskaya E.S. Skin photoaging: Current aspects. *Herald of Dermatology and Venerology. Russian journal (Vestnik Dermatologii i Venerologii)*. 2011; (2): 98–103. (in Russian)
 14. Pfister H. HPV and skin neoplasia. *Hautarzt*. 2008; 59(1): 26–30.
 15. Martires K.J., Fu P., Polster A.M., Cooper K.D., Baron E.D. Factors that affect skin aging: a cohort-based survey on twins. *Arch. Dermatol.* 2009; 145(12): 1375–9.
 16. Pinkus H., Mehregan A.H. Premalignant skin lesions. *Clin. Plast. Surg.* 1980; 7(3): 289–300.
 17. Bedard K.M., Underbrink M.P., Howie H.L., Galloway D.A. The E6 oncoproteins from human beta papillomaviruses differentially activate telomerase through an E6AP-dependent mechanism and prolong the lifespan of primary keratinocytes. *J. Virol.* 2008; 82(8): 3894–902.
 18. Thomas M., Banks L. Inhibition of Bak-induced apoptosis by HPV-18 E6. *Oncogene*. 1998; 17(23): 2943–54.
 19. Jackson S., Harwood C., Thomas M., Banks L., Storey A. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev.* 2000; 14(23): 3065–73.
 20. Iftner A., Klug S.J., Garbe C., Blum A., Stancu A., Wilczynski S.P., Iftner T. The prevalence of human papillomavirus genotypes in nonmelanoma skin cancers of nonimmunosuppressed individuals identifies high-risk genital types as possible risk factors. *Cancer Res.* 2003; 63(21): 7515–9.
 21. Giampieri S., Storey A. Repair of UV-induced thymine dimers is compromised in cells expressing the E6 protein from human papillomaviruses types 5 and 18. *Br. J. Cancer*. 2004; 90(11): 2203–9.
 22. Akgul B., Garcia-Escudero R., Ghali L., Pfister H.J., Fuchs P.G., Navsaria H., Storey A. The E7 protein of cutaneous human papillomavirus type 8 causes invasion of human keratinocytes into the dermis in organotypic cultures of skin. *Cancer Res.* 2005; 65(6): 2216–23.
 23. Lazarczyk M., Pons C., Mendoza J.A., Cassonnet P., Jacob Y., Favre M. Regulation of cellular zinc balance as a potential mechanism of EVER-mediated protection against pathogenesis by cutaneous oncogenic human papillomaviruses. *J. Exp. Med.* 2008; 205(1): 35–42.
 24. Forslund O., DeAngelis P.M., Beigi M., Schjølberg A.R., Clausen O.P. Identification of human papillomavirus in keratoacanthomas. *J. Cutan. Pathol.* 2003; 30(7): 423–9.
 25. Mallitt K.A., O'Rourke P., Bouwes Bavinck J.N., Abeni D., de Koning M.N.C., Feltkamp M.C.W., et al.; The Epi-Hpv-Uv-Ca Group. An analysis of clustering of betapapillomavirus antibodies. *J. Gen. Virol.* 2010; 91(Pt 8): 2062–7.
 26. Casabonne D., Michael K.M., Waterboer T., Pawlita M., Forslund O., Burk R.D., et al. A prospective pilot study of antibodies against human papillomaviruses and cutaneous squamous cell carcinoma nested in the Oxford component of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Cancer*. 2007; 121(8): 1862–8.
 27. Casabonne D., Lally A., Mitchell L., Michael K.M., Waterboer T., Pawlita M., et al. A case-control study of cutaneous squamous cell carcinoma among Caucasian organ transplant recipients: the role of antibodies against human papillomavirus and other risk factors. *Int. J. Cancer*. 2009; 125(8): 1935–45.
 28. Karagas M.R., Nelson H.H., Sehr P., Waterboer T., Stukel T.A., Andrew A., et al. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J. Natl. Cancer Inst.* 2006; 98(6): 389–95.
 29. Andersson K., Waterboer T., Kirnbauer R., Slupetzky K., Iftner T., de Villiers E.M., et al. Seroreactivity to cutaneous human papillomaviruses among patients with nonmelanoma skin cancer or benign skin lesions. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008; 17(1): 189–95.
 30. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., El Ghissassi F., et al.; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol.* 2009; 10(4): 321–2.
 31. Burgers W.A., Blanchon L., Pradhan S., de Launoit Y., Kouzarides T., Fuks F. Viral oncoproteins target the DNA methyltransferases. *Oncogene*. 2007; 26(11): 1650–5.
 32. Herman J.G. Epigenetic changes in cancer and preneoplasia. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2005; 70: 329–33.
 33. Kiselev V.I., Ashrafyan L.A., Budarina S.O., Kiselev O.I., Paltsev M.A., Kulakov V.I., Prilepskaya V.N. Etiological role of human papillomavirus in the development of cervical cancer: genetic and pathogenetic mechanisms, possibilities of therapy and prevention. *Gynecology. Russian Journal (Ginekologiya)*. 2004; 6(4): 174–80. (in Russian)
 34. Shamanin V., Glover M., Rausch C., Proby C., Leigh I.M., zur Hausen H., de Villiers E.M. Specific types of human papillomavirus found in benign proliferations and carcinomas of the skin in immunosuppressed patients. *Cancer Res.* 1994; 54(17): 4610–3.
 35. Harwood C.A., Suretheran T., McGregor J.M., Spink P.J., Leigh I.M., Breuer J., Proby C.M. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J. Med. Virol.* 2000; 61(3): 289–97.
 36. Forslund O., DeAngelis P.M., Beigi M., Schjølberg A.R., Clausen O.P. Identification of human papillomavirus in keratoacanthomas. *J. Cutan. Pathol.* 2003; 30(7): 423–9.
 37. de Villiers E.M., Lavergne D., McLaren K., Benton E.C. Prevaling papillomavirus types in non-melanoma carcinomas of the skin in renal allograft recipients. *Int. J. Cancer*. 1997; 73(3): 356–61.
 38. Meyer T., Arndt R., Christophers E., Stockfleth E. Frequency and spectrum of HPV types detected in cutaneous squamous-cell carcinomas depend on the HPV detection system: a comparison of four PCR assays. *Dermatology*. 2000; 201(3): 204–11.
 39. zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2000; 92(9): 690–8.
 40. Durst M., Bosch F.X., Gritz D., Schneider A., zur Hausen H. Inverse relationship between human papillomavirus (HPV) type 16 early gene expression and cell differentiation in nude mouse epithelial cysts and tumors induced by HPV-positive human cell lines. *J. Virol.* 1991; 65(2): 796–804.
 41. Meibodi N.T., Nahidi Y., Meshkat Z., Esmaili H., Gharib M., Gholoobi A. No evidence of human papillomaviruses in non-genital seborrheic keratosis. *Indian J. Dermatol.* 2013; 58(4): 326.
 42. Forslund O., DeAngelis P.M., Beigi M., Schjølberg A.R., Clausen O.P. Identification of human papillomavirus in keratoacanthomas. *J. Cutan. Pathol.* 2003; 30(7): 423–9.
 43. Sanchez-Lanier M., Triplett C., Campion M. Possible role for human papillomavirus 16 in squamous cell carcinoma of the finger. *J. Med. Virol.* 1994; 44(4): 369–78.
 44. Ramoz N., Taieb A., Rueda L.A., Montoya L.S., Bouadjar B., Favre M., Orth G. Evidence for a nonallelic heterogeneity of epidermodysplasia verruciformis with two susceptibility loci

- mapped to chromosome regions 2p21-p24 and 17q25. *J. Invest. Dermatol.* 2000; 114(6): 1148–53.
45. Ramoz N., Rueda L.A., Bouadjar B., Montoya L.S., Orth G., Favre M. Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat. Genet.* 2002; 32(4): 579–81.
 46. Orth G. Genetics of epidermodysplasia verruciformis: Insights into host defense against papillomaviruses. *Semin. Immunol.* 2006; 18(6): 362–74.
 47. Jacyk W.K., Dreyer L., de Villiers E.M. Seborrhic keratoses of black patients with epidermodysplasia verruciformis contain human papillomavirus DNA. *Am. J. Dermatopathol.* 1993; 15(1): 1–6.
 48. Li Y.H., Chen G., Dong X.P., Chen H.D. Detection of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in nongenital seborrhoeic keratosis. *Br. J. Dermatol.* 2004; 151(5): 1060–5.
 49. Feltkamp M.C., Broer R., di Summa F.M., Struijk L., van der Meijden E., Verlaan B.P., et al. Seroreactivity to epidermodysplasia verruciformis-related human papillomavirus types is associated with nonmelanoma skin cancer. *Cancer Res.* 2003; 63(10): 2695–700.
 50. Roncalli de Oliveira W., Neto C.F., Rady P.L., Tying S.K. Seborrhic keratosis-like lesions in patients with epidermodysplasia verruciformis. *J. Dermatol.* 2003; 30(1): 48–53.
 51. Asgari M.M., Kiviati N.B., Critchlow C.W., Stern J.E., Argenyi Z.B., Raugi G.J., et al. Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals. *J. Invest. Dermatol.* 2008; 128(6): 1409–17.
 52. Berkhout R.J., Bouwes Bavinck J.N., ter Schegget J. Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38(6): 2087–96.
 53. Astori G., Lavergne D., Benton C., Hockmayr B., Egawa K., Garbe C., et al. Human papillomaviruses are commonly found in normal skin of immunocompetent hosts. *J. Invest. Dermatol.* 1998; 110(5): 752–5.
 54. de Jong-Tieben L.M., Berkhout R.J., ter Schegget J., Vermeer B.J., de Fijter J.W., Bruijn J.A., et al. The prevalence of human papillomavirus DNA in benign keratotic skin lesions of renal transplant recipients with and without a history of skin cancer is equally high: a clinical study to assess risk factors for keratotic skin lesions and skin cancer. *Transplantation.* 2000; 69(1): 44–9.
 55. de Villiers E.M., Lavergne D., McLaren K., Benton E.C. Prevaling papillomavirus types in non-melanoma carcinomas of the skin in renal allograft recipients. *Int. J. Cancer.* 1997; 73(3): 356–61.
 56. Wieland U., Ritzkowsky A., Stoltidis M., Weissenborn S., Stark S., Ploner M., et al. Communication: papillomavirus DNA in basal cell carcinomas of immunocompetent patients: an accidental association? *J. Invest. Dermatol.* 2000; 115(1): 124–8.
 57. Robson R., Cecka J.M., Opelz G., Budde M., Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant patients treated with mycophenolate mofetil. *Am. J. Transplant.* 2005; 5(12): 2954–60.
 58. Snijders P., Chris J. The value of viral load in HPV detection in screening. *HPV today.* 2006; 8: 8–9.
 59. Majewski S., Jablonska S. Human papillomavirus-associated tumors of the skin and mucosa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 36(5): 659–85.
 60. Klaes R., Woerner S.M., Ridder R., Wentzensen N., Duerst M., Schneider A., et al. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res.* 1999; 59(24): 6132–6.
 61. Pett M.R., Alazawi W.O., Roberts I., Downen S., Smith D.I., Stanley M.A., Coleman N. Acquisition of high-level chromosomal instability is associated with integration of human papillomavirus type 16 in cervical keratinocytes. *Cancer Res.* 2004; 64(4): 1359–68.
 62. Bertoli P., Tarantello M., Montesco M.C., Veller Fornasa C. Detection of human papillomavirus in lesions of a patient with dermatosis papulosa nigra. *Acta Dermatoven APA.* 2004; 13(2): 63–5.
 63. Giampieri S., Storey A. Repair of UV-induced thymine dimers is compromised in cells expressing the E6 protein from human papillomaviruses types 5 and 18. *Br. J. Cancer.* 2004; 90(11): 2203–9.
 64. Quint K.D., Genders R.E., de Koning M.N., Borgogna C., Garioglio M., Bouwes Bavinck J.N., et al. Human Beta-papillomavirus infection and keratinocyte carcinomas. *J. Pathol.* 2015; 235(2): 342–54.
 65. Schaper I.D., Marcuzzi G.P., Weissenborn S.J., Kasper H.U., Dries V., Smyth N., et al. Development of skin tumors in mice transgenic for early genes of human papillomavirus type 8. *Cancer Res.* 2005; 65(4): 1394–400.
 66. Harwood C.A., Suretheran T., McGregor J.M., Spink P.J., Leigh I.M., Breuer J., Proby C.M. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J. Med. Virol.* 2000; 61(3): 289–97.
 67. Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(17): 1681–91.
 68. Bouwes Bavinck J.N., Euvrard S., Naldi L., Nindl I., Proby C.M., Neale R., Abeni D., et al. EPI-HPV-UV-CA group. Keratotic skin lesions and other risk factors are associated with skin cancer in organ-transplant recipients: a case-control study in The Netherlands, United Kingdom, Germany, France, and Italy. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127(7): 1647–56.
 69. Gassenmaier A., Fuchs P., Schell H., Pfister H. Papillomavirus DNA in warts of immunosuppressed renal allograft recipients. *Arch. Dermatol. Res.* 1986; 278(3): 219–23.
 70. Beissert S., Loser K. Molecular and cellular mechanisms of photocarcinogenesis. *Photochem. Photobiol.* 2008; 84(1): 29–34.
 71. Hopfl R.M., Schir M.M., Fritsch P.O. Keratoacanthomas: human papillomavirus associated. *Arch. Dermatol.* 1992; 128(4): 563–4.
 72. Waterboer T., Abeni D., Sampogna F., Rother A., Masini C., Sehr P., et al. Serological association of beta and gamma human papillomaviruses with squamous cell carcinoma of the skin. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159(2): 457–9.
 73. Waterboer T., Neale R., Michael K.M., Sehr P., de Koning M.N.C., Weissenborn S.J., et al. The Epi-HPV-Uv-Ca Group. Antibody responses to 26 skin human papillomavirus types in the Netherlands, Italy and Australia. *J. Gen. Virol.* 2009; 90(Pt 8): 1986–98.
 74. Weissenborn S.J., Nindl I., Purdie K., Harwood C., Proby C., Breuer J., et al. Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125(1): 93–7.
 75. Beissert S., Loser K. Molecular and cellular mechanisms of photocarcinogenesis. *Photochem. Photobiol.* 2008; 84(1): 29–34.
 76. Sallam M.A., Kamel M.M., Missiry A.G.E., Helal M.F. Detection of some types of human papillomaviruses in skin tags. *Sci. J. Al-Azhar Med.* 2003; 24: 311–7.
 77. Gupta S., Aggarwal R., Gupta S., Arora S.K. Human papillomavirus and skin tags: is there any association? *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2008; 74(3): 222–5.
 78. Zhao Y.K., et al. Human papillomavirus (HPV) infection in seborrhic keratosis. *Am. J. Dermatopathol.* 1989; 11(3): 209–12.
 79. Gushi A., Kanekura T., Kanzaki T., Eizuru Y. Detection and sequences of human papillomavirus DNA in nongenital seborrhic keratosis of immunopotent individuals. *J. Dermatol. Sci.* 2003; 31(2): 143–9.
 80. Tsambaos D., Monastirli A., Kapranos N., Georgiou S., Pasmatzis E., Stratigos A., et al. Detection of human papillomavirus DNA in nongenital seborrhic keratoses. *Arch. Dermatol. Res.* 1995; 287(6): 612–5.