

## К ВОПРОСУ ОБ ОСТЕОГЕНЕЗЕ В ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЯХ НА ПРИМЕРЕ ПИЛОМАТРИКОМ

Р.В. Деев<sup>1,2</sup>, И.Л. Плакса<sup>1,3</sup>, А.В. Баранич<sup>4</sup>, Е.В. Щербакова<sup>2</sup>, И.И. Виноградов<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Институт стволовых клеток человека, Москва, Россия

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Московская городская онкологическая больница № 62, Россия

<sup>4</sup> Рязанский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова, Рязань, Россия

<sup>5</sup> Областной клинический онкологический диспансер, Рязань, Россия

### OSTEOGENESIS IN EPITELIAL TUMORS ON THE EXAMPLE OF A PILOMATRICOMAS

R.V. Deev<sup>1,2</sup>, I.L. Plaksa<sup>1,3</sup>, A.V. Baranich<sup>4</sup>, E.V. Shcherbakova<sup>2</sup>, I.I. Vinogradov<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Human Stem Cell Institute, Moscow, Russia

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Moscow City Oncology Hospital № 62, Moscow, Russia

<sup>4</sup> I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

<sup>5</sup> Ryazan Regional Clinical Oncology Center, Ryazan, Russia

e-mail: romdey@gmail.com

Гетеротопический остеогенез (ГО) — это процесс формирования типичной (в патоморфологическом смысле) костной ткани в таком месте организма, где в норме эта ткань не развивается. ГО может стать исходом каких-либо патологических процессов, например, организации некроза и гематом, первичного туберкулезного аффекта, а также сформироваться в опухолях различного гистогенеза. Последние случаи представляют помимо практического и теоретического интереса, как пример явления взаимоиндукции тканей во взрослом организме.

Пиломатрикома (эпителиома Малерба) — это редкая доброкачественная опухоль, составляющая 0,2% от всех новообразований кожи, развивающаяся из эпителия волосяного фолликула. В редких случаях в структуре опухоли могут быть обнаружены очаги ГО. Проанализировано 43 случая пиломатриком, в 3 (7%) из которых обнаружена костная ткань. Проведены гистологические и иммуногистохимические исследования и клинко-морфологический анализ.

**Ключевые слова:** эпителиома Малерба, пиломатрикома, пиломатриксосома, гетеротопический остеогенез.

### Введение

Гетеротопический остеогенез (ГО) — формирование дифференцированной костной ткани вне скелета, то есть в местах, не связанных преемственностью с первоначально детерминированной скелетогенной мезенхимой [1]. Описаны как наследственные формы заболеваний, при которых происходит внескелетное костеобразование (фибродисплазия оссифицирующая прогрессирующая), так и приобретенные. Последние встречается чаще и могут являться результатом травм, вследствие которых создаются условия для формирования гетеротопического оссификата, известны случаи остеогенеза в опухолях [2, 3]. Описаны случаи ГО при организации гематом (подкожных, меж- и внутримышечных) и первичного туберкулезного аффекта, они описаны в качестве осложнений спинальной травмы, в послеоперационных рубцах, очагах атеросклеротического кальциноза крупных сосудов и в клапанах сердца [1, 4–6].

В редких случаях ГО развивается в эпителиальных опухолях, включая аденокарциномы [7]. В других опухолях желудочно-кишечного тракта ГО регистрируется менее чем в 0,4% случаев. Причем, описаны случаи истинной оссификации (не дистрофического обызвествления) в раке молочной железы, опухолях печени, желудка и почек, щитовидной железы, кожи [8].

Heterotopic osteogenesis (HO) is the process of formation of typical bone tissue in a place in the body where this tissue normally does not develop. HO can be the outcome of many pathological processes, for example, necrosis, the organization of hematomas and primary tuberculous affect, and also develop in tumors of various histogenesis. This may be an example of the mutual induction of tissue development in an adult organism.

Pilomatricoma (epithelioma of Malherbe) is a rare benign tumor, accounting for 0,2% of all skin neoplasms, developing from the hair follicle epithelium. In rare cases, foci of HO can be detected in the tumor structure. 43 cases pilomatricomas were analyzed by, in 3 (7%) of which bone tissue was detected. Histological and immunohistochemical studies and clinical morphological analysis were performed.

**Keywords:** Malherbe epithelioma, pilomatricoma, pilomatricoma, heterotopic osteogenesis.

Нередко описывают оссификацию в светлоклеточном почечно-клеточном раке [9]. ГО также обнаруживают при исследовании доброкачественных опухолей, например, пиломатриком [3, 10].

Пиломатрикома (пиломатриксосома, кальцифицирующая эпителиома Малерба, эпителиома Малерба) — это редкая доброкачественная опухоль, составляющая по данным разных авторов до 0,2% от всех новообразований кожи, развивающаяся из базальных эпителиоцитов волосяной луковицы (матриксные клетки) [10, 11]. Большая часть опухолей из этого источника являются доброкачественными, однако в литературе описано не менее 130 случаев злокачественного варианта опухоли (pilomatric carcinoma) [12, 13]. По некоторым данным ее рост связан с мутацией в гене, отвечающим за выработку β-катенина (catenin-β1, CTNNB1), который является частью белкового комплекса кадгерина. Известно, что высокая экспрессия β-катенина приводит к активации Wnt-сигнального пути, вовлеченного в пролиферацию клеток. β-катенина также участвует в обеспечении межклеточной адгезии, в частности, в эпителиальных тканях [3, 12].

Пиломатрикома представляет собой опухоль, заключенную в фиброзную капсулу, расположенную в дерме, иногда распространяющуюся в подкожную жировую клетчатку. Опухоль состоит из клеток двух типов:

**Таблица 1.** Общая характеристика пациентов с участками остеогенеза в пиломатрикомах

Характеристика	Случай 1	Случай 2	Случай 3
Пол	женский	мужской	мужской
Возраст (лет)	40	21	56
Локализация	Верхняя конечность (предплечье)	Шея	Верхняя конечность (кость)
Длительность анамнеза	4 года	более 10 лет	2 года
Предшествующие травмы	не отмечает	не отмечает	не отмечает
Размер образования (см)	1,5×1,0×1,0	2,5×1,5×1,0	1,4×1,3×1,1

базофильных (базолоидных) и так называемых клеток «теней» [12, 14]. Базофильные клетки расположены по периферии опухолевых тяжей или опухолевого узла и представляют собой небольшие клетки со скудной цитоплазмой, нечеткими границами при светооптическом изучении и резко базофильным ядром. Они считаются клеточным источником роста опухоли. Пролиферируя базофильные клетки проходят путь корнизации, «теряют» ядра, что приводит к образованию т.н. клеток «теней», расположенных в центральных объемах опухоли. Клетки, находящиеся в процессе дифференцировки от базофильных до клеток «теней», имеют пикнотичное ядро и называются промежуточными [11].

Выделяют 4 гистологические стадии развития пиломатрикомы: ранняя, полного развития, раннего регресса и позднего регресса [12, 15–17]. На ранних стадиях развития опухоли преобладает базолоидный компонент, с увеличением продолжительности существования опухоли увеличивается доля клеток «теней», а в центре появляются очаги кератинизации и дистрофического обызвествления. Так же в некоторых публикациях описано появление гигантских многоядерных клеток, преимущественно вблизи участков, занятых кератиновыми массами.

Образование истинной костной ткани в опухоли нельзя считать частым событием. Согласно научной литературе, оссификация пиломатриком происходит в 6–15% зарегистрированных случаев опухоли [10, 16]; имеются указания на то, что в детской практике частота костеобразования в опухоли не превышает 2,6% [14]. Справедливо отмечено, что гетеротопический остеогенез по-прежнему остается недостаточно изученным явлением [2].

Цель настоящего анализа состоит в патоморфологическом исследовании доступных для изучения пиломатриком и обсуждении возможных механизмов гетеротопического остеогенеза в них.

## Материал и методы

Проанализировано 43 случая пиломатрикомы у пациентов, обратившихся за медицинской помощью в Государственное учреждение здравоохранения Рязанской области «Областной клинический онкологический диспансер», Государственное учреждение здравоохранения Рязанской области «Областная клиническая больница» и Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московская городская онкологическая больница № 62» департамента здравоохранения города Москвы.

Проведено патогистологическое исследование 22 доступных микропрепаратов с целью верификации диагноза и выявления очагов оссификации опухоли. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори. Проведено

иммуногистохимическое исследование для определения индекса пролиферации опухоли (Ki-67, Dako, Дания) и точного определения ее эпителиального компонента (AE1/AE3, Novocastra, США).

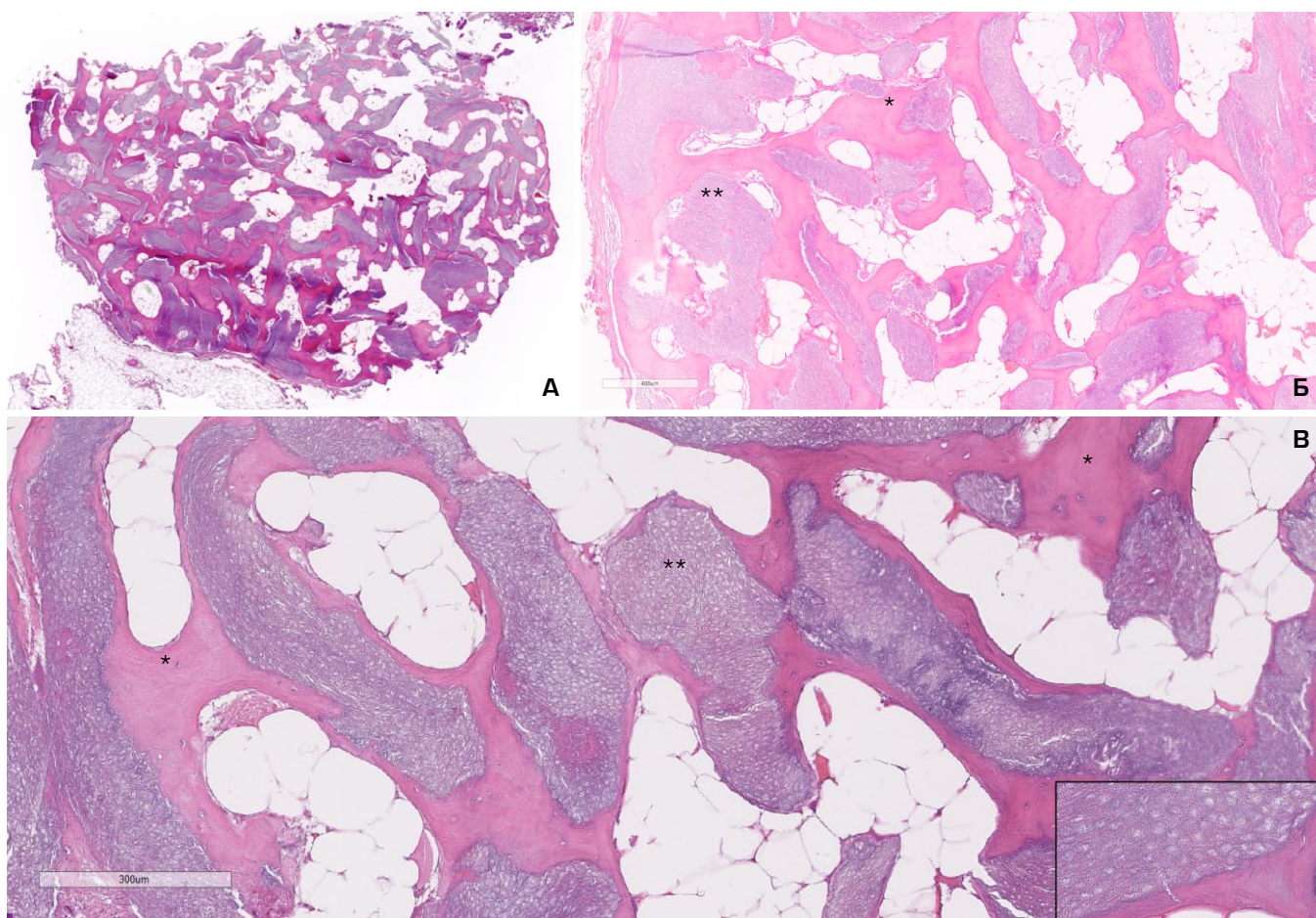
## Результаты

Среди пациентов преобладали женщины — 64%. Средний возраст обратившихся составил 52 года. Наиболее частой локализацией опухоли являлась область головы и шеи (40%).

При патогистологическом исследовании выявлено, что опухоль представлена солидным образованием с фиброзной капсулой, в большинстве случаев различался эпителиальный и стромальный компоненты. Базолоидные эпителиоциты без признаков атипии составляли периферические части опухолевых тяжей. Ближе к центру опухолевых структур базолоидные клетки приобретали внешний вид промежуточных, а далее — клеток «теней». В некоторых случаях базолоидные клетки обнаруживались в минимальном количестве или вообще отсутствовали. В ряде случаев в опухолевой ткани имелись микрокальцинаты, скопления кератиновых масс. Стромальная часть опухоли была сформирована волокнистой соединительной тканью с незначительной (редкой) лимфоцитарной инфильтрацией. В 3 случаях значительная часть новообразования представлена костной тканью (рис. 1).

Клинические данные пациентов, у которых были обнаружены оссифицированные пиломатрикомы, представлены в таблице 1.

Гистологическое строение всех трех случаев было сходным. На периферии эпителиальных тяжей, построенных из клеток «теней», имеются наложения костного вещества в виде сформированных из ретикулофиброзной костной ткани трабекул (рис. 2). Окрашивание по Маллори позволяет выявить пограничный низкоминерализованный коллагеновый слой между эпителиоцитами и оссифицированной стромой. В отдельных полях зрения минерализованные трабекулы характеризовались тенденцией к «созреванию» в пластинчатую костную ткань. Совокупность костной ткани формировала архитектуру губчатого вещества кости. Вероятно, поверхностью аппозиционного роста костной ткани является сторона, обращенная к соединительнотканной строме. Важно подчеркнуть, что ни на стороне, обращенной к эпителию, ни на противоположной поверхности не обнаружены активные матрикс-продуцирующие остеобласты. В самих балках имеются отдельные редкие остециты. Остеокласты не обнаружены; вместе с тем, гигантские многоядерные клетки могут быть выявлены вблизи эпителиального компонента опухоли, но никогда в ассоциации с костью и эрозивными лакунами



**Рис. 1.** Пиломатрикома пациента 3; трабекулы ретикулофиброзной костной ткани (\*), покрывающие эпителиальные тяжи (\*\*), построенные из клеток-«теней». Окраска: гематоксилин и эозин. Ув.: А  $\times 4$ ; Б и В — см. масштабный отрезок

на ее поверхности. В межбалочных пространствах помимо волокнистой соединительнотканной строме детектируются большие объемы жировой ткани.

При иммуногистохимическом исследовании установлено, что изученные образцы опухоли характеризуется низким пролиферативным потенциалом: Ki-67-положительные клетки не обнаружены в эпителиальных частях опухоли, единичные дискретные клетки с морфологией фибробластов и гистиоцитов с окрашенными ядрами выявлены в составе стромы. Эпителиальная часть новообразования характеризуется положительным реагированием цитоплазматических компонентов с антителами на различные фракции цитокератинов (см. рис. 2).

### Обсуждение

В литературе описано бимодальное распределение пиковых возрастов обращения пациентов с пиломатрикомой: от 0 до 20 лет (средний возраст — 16,5 лет); и старшая возрастная группа от 50 до 65 лет [12, 10, 16]. В настоящее исследование вошли пациенты в основном от 40 до 80 лет, что и обусловило средний возраст в 52 лет. Вероятно, такое распределение клинических случаев связано с особенностями маршрутизации пациентов детского и подросткового возрастов. Гендерное распределение также находится в пределах диапазона, опубликованного другими авторами, женщины заболевают несколько чаще [3, 16].

В опубликованных данных указывается, что большая часть пиломатриком (около 40%) развиваются в коже головы и шеи (в нашем исследовании — 40%), на втором

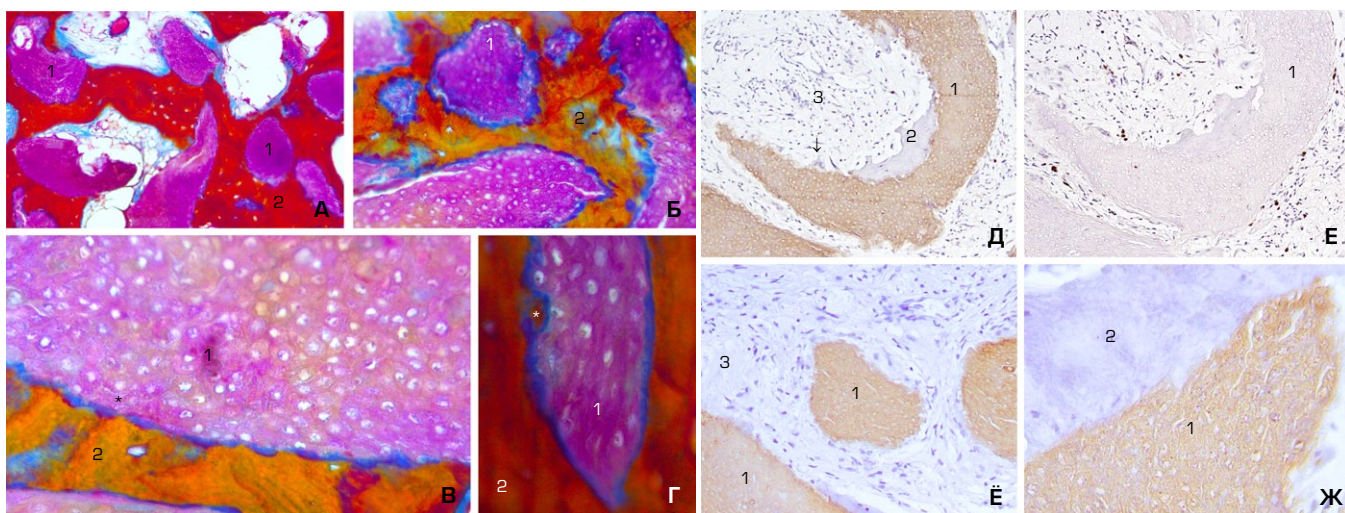
месте — кожа верхних конечностей (по нашим данным — 20%), остальные локализации (кожа туловища, молочных желез, нижних конечностей и половых органов составляют значимо меньшую долю), что соответствует ранее опубликованным данным [12, 18].

На момент описания опухоли предполагали, что ее гистогенез связан с сальными железами и себоцитами (рис. 3), однако позднее (1960–70 гг.) был установлен гистогенез опухоли, связанный с матричными клетками волосистой луковицы, что позволило «переназвать» ее как пиломатрикому [12, 16].

Высокая «склонность» опухоли к дистрофической минерализации дала основания считать ее именно кальцифицирующейся, имеются сведения о минерализации 70–85% опухолей вне зависимости от размера и длительности анамнеза [16]. Вместе с тем, образование костной ткани в этом новообразовании является процессом не частым и по данным разных авторов колеблется от 6 до 15% [10, 15]. Показано, что такой остеогенез происходит в зонах, занятых клетками-«тенями».

Проблема гетеротопического остеогенеза при эпителио-стромальных взаимодействиях в гистологическом смысле существенно шире, чем вопрос костеобразования в эпителиальных опухолях. Впервые она была оценена и системно изучена отечественным ученым А.Я. Фриденштейном [1, 20]. В частности, он указывал, опираясь на работы И.И. Шмальгаузена (1947)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Шмальгаузен И.И. Основы сравнительной анатомии. М.: Советская наука, 1947.



**Рис. 2.** Пиломатрикома пациента 3; 1 — эпителиальная часть опухоли (клетки-«тени»); 2 — костная ткань (включая остеонид); 3 — строма опухоли из рыхлой волокнистой соединительной и жировой тканей; \* — низкоминерализованный слой (остеонид). ↓ — гигантская многоядерная клетка. Окраска: по Маллори; иммуногистохимические реакции с антителами к AE1 / AE3 и Ki-67, докраска гематоксилином. Ув.: А ×100, Б, Е ×250; В, Г, Ж ×400, Д, Е ×200

и А.В. Румянцева [1958]<sup>2</sup>, что филогенетически межклеточные взаимодействия мезенхимы и покровного эпителия приводят к остеогенезу при формировании ганоидной, плакоидной и космоидной чешуи у различных позвоночных животных, в том числе вымерших. При их морфогенезе под индукционным влиянием эктодермального эпителия формируется одна из древних разновидностей костной ткани — дентиноидная. Аналогичный механизм реализуется при развитии зубов у млекопитающих.

Другим примером закрепленного эволюционно индуцированного эпителием остеогенеза, является развитие костной ткани органов чувств под воздействием производных нейроэктодермы; осевого скелета под индукцией того же эмбрионального зачатка и хорды, что убедительно продемонстрировано методом пересадок эмбриональных зачатков. Ряд исследователей, к которым принадлежит и А.Я. Фриденштейн, рассматривали и формирование скелетной основы почки конечностей — хрящевой и костной ткани, как результат индукционного влияния производных кожной эктодермы формирующейся конечности [1].

Указанные примеры демонстрируют, что эпителиальная индукция скелетогенной дифференцировки клеток мезенхимы явление весьма древнее в эволюционном смысле и, вероятно, одно из основных при формировании скелета на этапах эмбриогенеза. В постнатальный период этот механизм в отношении внескелетного (гетеротопического) остеогенеза реализуется не так часто и в основном при развитии патологических состояний. В частности, А.Я. Фриденштейн выделял три группы состояний индуцирующих остеогенез постнатально: некроз — вследствие организации через реактивно-измененную (иногда — грануляционную ткань); свободная пересадка ауто- алло костной ткани; и — влияние некоторых видов эпителия в условиях реактивных изменений (некроз, свободная пересадка, регенерация) [1].

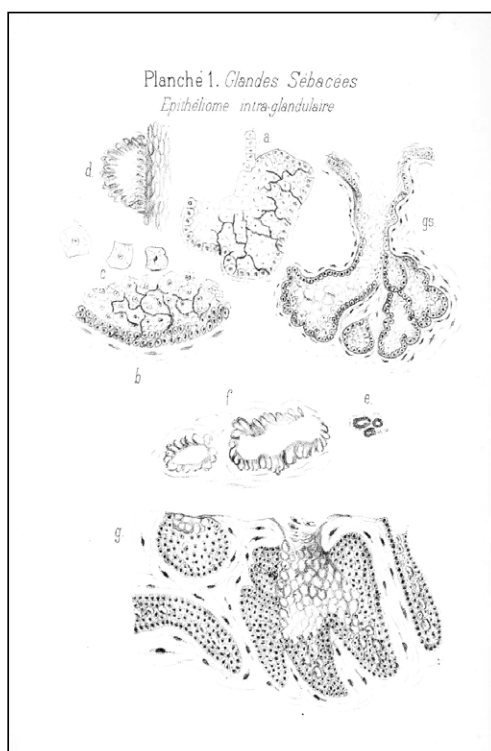
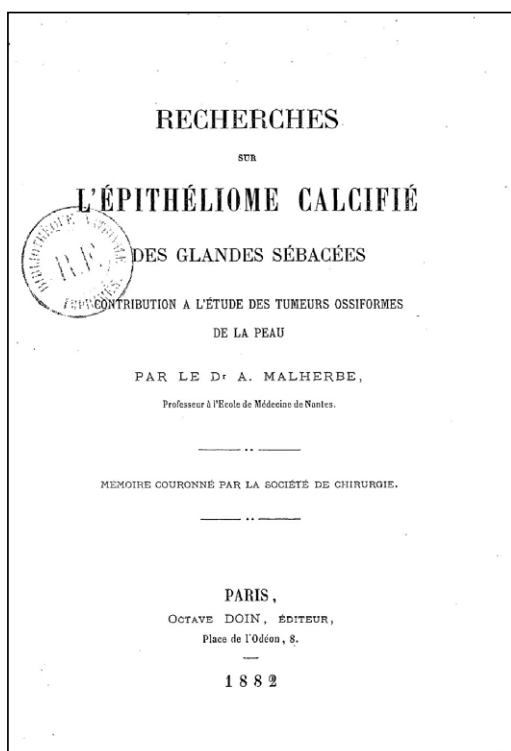
В терминологии А.Я. Фриденштейна [1959] для реализации сдвига дифференцировки индуцибельных остеогенезу клеток реактивно измененной соединительной ткани в костное направление связан с сочетанием

факторов [1, 20, 21]. В частности, фактора появления скелетогенной ткани — структуры, чьи клетки характеризуются «готовностью» воспринять индукционное воздействие, т.е. в современном понимании, обладают набором рецепторов, связывающихся с растворимыми факторами роста и запускающими внутриклеточные события остеобластической дифференцировки — т.н. «рецепторное поле» регуляторных биохимических факторов. И факторами, направляющими гистогенез, в современном понимании — лигандов для этих рецепторов, т.е. остеогенных факторов роста и иных молекул. Третьим фактором остеогенеза предлагается считать и микроокружение, под которым, видимо, следует понимать, например, васкуляризацию, обеспечивающую достаточную оксигенацию зоны остеогенеза и доставку минералов.

В серии работ эмпирико-экспериментальным путем (пересадка фрагментов мочевого пузыря с переходным эпителием, перевязка почечных артерий) А.Я. Фриденштейн показал возможность индукции гетеротопического остеогенеза во внескелетных структурах и связал этот процесс с секреторной активностью клеток переходного, по некоторым данным эктодермального по своей природе эпителия [22], вырабатывающих индукционные факторы в отношении остеобластической дифференцировки [1, 20, 21]. Позднее такие факторы были выделены и описаны в серии знаменитых работ M.R. Urist [23, 24] и A.H. Reddi [25]. Как известно, костные морфогенетические белки (Bone morphogenetic protein, BMP) представляют собой секретлируемые сигнальные молекулы, принадлежащие семейству трансформирующего фактора роста-бета (кроме BMP-1) [26]. Изначально этот класс белков был описан как молекулы, стимулирующие формирование костной ткани в ходе энхондрального остеогенеза. Позднее было выявлено, что BMP способны регулировать разнообразные клеточные процессы, которые включают пролиферацию, дифференцировку, апоптоз, хемотаксис, ангиогенез и продукцию внеклеточного матрикса во многих клетках и тканях, в том числе в коже [27, 28].

Главный путь влияния BMP на активность остеогенных клеток основан на стимулировании серин-треонинкиназных рецепторов 1 и 2 типов. Взаимодействие с рецепторами приводит к активации внутриклеточных сигнальных протеинов Smad-1, -5 и -8 [9], которые

<sup>2</sup> Румянцев А.В. Опыт исследования эволюции хрящевой и костной тканей. М.: АН СССР, 1958.



**Рис. 3.** Титульный лист первой публикации о кальцифицирующихся опухолях из придатков кожи: A. Malherbe, Recherches sur l'épithéliome calcifié des glandes sébacées. Paris, 1882 [19]

транспортируются в ядро и, действуя как факторы транскрипции, приводят к активации BMP-зависимых генов. Также идентифицированы Smad- независимые пути активации генома — p38 митоген-активируемый протеинкиназный путь и фосфатидилинозитол 3-киназный путь. Связывание BMP с соответствующими рецепторами на мембране остеогенных клеток-предшественниц (детерминированных и индуцибельных) приводит к их дифференцировке в остеобласты, формированию костной ткани и в редких случаях — к формированию экстраскелетного «костномозгового органа» — при заселении новообразованной кости кроветворными клетками [29, 30].

В дальнейшем было обнаружено, что BMP-2 ответственные за индукцию мРНК  $\text{pro}\alpha 1$  (II) коллагена в эпителиальных клетках пилломатрикомы, что приводит к синтезу коллагена 2 типа [31, 32]. Причем, чем длительнее существует опухоль, тем более выражен синтез коллагена-2 в базальном слое. Так же показана роль BMP при разворачивании гетеротопического остеогенеза в других эпителиальных опухолях, в частности в почечно-клеточном раке [33–35].

Описан гетеротопический остеогенез в эпителиальных опухолях кожи и при ряде наследственных болезней (синдром Гарднера, Тернера, Кабуки, миотоническая дистрофия и др.) [2, 18, 19, 36], однако пока не удается связать это явление со специфическим патоморфогенезом этих болезней и пилломатрикомы при них, наиболее вероятно, являющиеся спорадическим явлением.

В литературе все еще можно встретить гипотезы о механизме остеогенеза в пилломатрикомах, которые предполагают т.н. «метаплазию» эпителия в костную ткань в ответ на ишемию, некрозы и воспалительную инфильтрацию [3, 10]<sup>3</sup>. С позиции совокупности современных знаний по молекулярной и клеточной биологии такого рода трансформация не может быть объяснена

без формирования пула т.н. плюрипотентных стволовых клеток или получаемых в лабораторных условиях клеток с индуцированной плюрипотентностью, что не соответствует описываемым клинко-морфологическим характеристикам этих опухолей. Впрочем, еще Александр Яковлевич Фриденштейн указывал, что возможность «ставить вопрос о превращении ...эпителия в кость или о «прямой метаплазии» соединительной ткани в костную» исключена в связи с нашим знанием о гистогенезе и гистохимии. Он соглашается с мнением, сформированным в том числе в ходе анализа патологоанатомического материала. «Об этом может быть не лишне упомянуть, так как в прошлом анализ гетеротропного окостенения проводился иногда на уровне такого рода представлений. Важно, что, как указывает крупный знаток патологии костной ткани А.В. Русаков (1959), костная ткань и в патологических условиях возникает всегда с участием специфически дифференцированных клеток (osteoblastов) и никогда метапластически» [1].

Помимо двух приведенных концепций развития гетеротопического остеогенеза, предложено мнение об эктопии остеогенных мезенхимальных клеток в ходе эмбрионального развития, что позволяет считать их в коже гамартомами [2, 37].

Таким образом, наиболее проработанной концепцией механизма развития ГО в коже в т.ч. в составе эпителиальных опухолей является путь индуцированного эктодермального по своему гистогенезу эпителием образования костной ткани, в реализации которого функцию «рецепторного поля» выполняют индуцибельные к остеогенезу клетки стромы (в т.ч. периваскулярные), а фактором индукции — биологически активные вещества, продуцируемые эпителиоцитами при определенных пока не до конца расшифрованных условиях.

#### Благодарность

Авторы выражают признательность руководителю патологоанатомического отделения Московской городской онкологической больницы № 62 Н.А. Савелову.

<sup>3</sup> В данном случае не исключено неверное (легкомысленное) использование термина «метаплазия», без придания ему истинного смысла; буквально — не превращение, а замещение.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Фриденштейн А.Я. Гистологический анализ индуцированного остеогенеза. Дис. ...доктора мед. наук. М., 1959. [Friedenstein A.Ya. Histological analysis of induced osteogenesis. Thesis a doctor of science. Moscow, 1959].
2. Davies O.G., Grover L.M., Eisenstein N. et al. Identifying the cellular mechanisms leading to heterotopic ossification. *Calcif. Tissue Int.* 2015; 97: 432–44.
3. Conlin Ph.A., Jimenez-Quintero L.P., Rapini R.P. Osteomas of the Skin: Clinicopathologic Review of 74 Cases. *Am. J. Dermatopathol.* 2002; 24(6): 479–83.
4. Reardon M.J., Tillou A., Mody D.R., Reardon P.R. Heterotopic calcification in abdominal wounds. *Am. J. Surg.* 1997; 173(2): 145–7.
5. Mohler E.R. 3rd, Gannon F., Reynolds C. et al. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 102: 1522–28.
6. Деев Р.В., Берсенев А.В. Роль стволовых стромальных (мезенхимальных) клеток в формировании гетеротопических оссификатов. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия 2005; 1: 46–8. [Deev R.V., Bersenev A.V. The role of stem stromal (mesenchymal) cells in the formation of heterotopic ossifications. *Cellular Transplantation and Tissue Engineering* 2005; 1: 46–8].
7. Dukes C.E. Ossification in rectal cancer. *Proc. R. Soc. Med.* 1939; 32: 1489–94.
8. Ansari M.Q., Sachs I.L., Max E., Alpert L.C. Heterotopic bone formation in rectal carcinoma. Case report and literature review. *Dig. Dis. Sci.* 1992; 37: 1624–9.
9. Kuroda N., Iiyama T., Moriki T. et al. Chromophobe renal cell carcinoma with focal papillary configuration, nuclear basaloid arrangement and stromal osseous metaplasia containing fatty bone marrow element. *Histopathology* 2005; 46: 712–3.
10. Levy J., Ihsar M., Deckel Y. et al. Eyelid pilomatricoma: a description of 16 cases and a review of the literature. *Surv. Ophthalmol.* 2008; 53(5): 526–35.
11. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press; Lyons, 2018: 153–5.
12. Le C., Bedocs P.M. Calcifying Epithelioma of Malherbe. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493165/>.
13. Papadakis M., de Bree E., Floros N. et al. Pilomatricoma: More malignant biological behavior than was considered in the past. *Mol. Clin. Oncol.* 2017; 6(3): 415–8.
14. Pirouzmanesh A., Reinisch J.F., Gonzalez-Gomez I. et al. Pilomatricoma: a review of 346 cases. *Plast. Reconstr. Surg.* 2003; 112(7): 1784–9.
15. Kaddu S., Soyer H.P., Hodl S. et al. Morphological stages of pilomatricoma. *Am. J. Dermatopathol.* 1996; 18: 333–8.
16. Jones C.D., Ho W., Robertson B.F. et al. Pilomatricoma. *Am. J. Dermatopathology* 2018; 40(9): 631–41.
17. Ioannidis O., Stavrakis T., Cheva A. et al. Forearm Pilomatricoma with Extensive Ossification. *Adv. Med. Sci.* 2010; 55(2): 340–2.
18. Richet C., Mazereeuw-Hautier J. Childhood pilomatricomas: Associated anomalies. *Pediatric Dermatol.* 2018; 35: 548–51.
19. Malherbe A. Recherches sur l'épithéliome calcifié des glandes sébacées. Paris; 1882.
20. Фриденштейн А.Я. Экспериментальное внескелетное костеобразование. М.: Медицинская литература, 1963. [Fridenshtein A.Ya. Experimental extraskeletal bone formation. Moscow: Medical literature, 1963].
21. Фриденштейн А.Я., Палькина К.С. Индукция костной ткани и остеогенные клетки предшественники. М.: Медицина, 1973. [Fridenstein A.Ya., Lalykina K.S. Bone tissue induction and osteogenic progenitor cells. Moscow: Medicine, 1973].
22. Данилов Р.К. Общие принципы клеточной организации, развития и классификации тканей. В кн.: Руководство по гистологии. Под ред. Р.К. Данилова. — 2е изд. СПб.: СпецЛит, 2011; Т. 1: 98–123. [Danilov R.K. General principles of cellular organization, development and classification of tissues. In: Guide to histology. Ed. R.K. Danilov. — 2nd ed. SPb: SpetsLit, 2011; 1: 98–123].
23. Urist M.R., Basil S.S. Bone Morphogenetic Protein. *J. Dental Res.* 1971; 50(6): 1392–406.
24. Grgurevic L., Pecina M., Vukicevic S. Marshall R. Urist and the discovery of bone morphogenetic proteins. *Int. Orth.* 2017; 41(5): 1065–9.
25. Sampath T.K., Reddi A.H. Dissociative extraction and reconstitution of extracellular matrix components involved in local bone differentiation. *PNAS USA* 1981; 78(12): 7599–603.
26. Chen D., Zhao M., Mundy G.R. Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors* 2001; 22(4): 233–41.
27. Botchkarev V.A. Bone morphogenetic proteins and their antagonists in skin and hair follicle biology. *Invest. Dermatol.* 2003; 120(1): 36–47.
28. Botchkarev V., Sharov A.A. BMP signaling in the control of skin development and hair follicle growth. *Different.* 2004; 72(9–10): 512–26.
29. Khurajam B., Sobti P., Shangpliang D., Khurana N. Extramedullary Haematopoiesis in a Case of Pilomatricoma. *J. Clin. Diagnost. Res.* 2016; 10(6): ED17–8.
30. Jaiswal A.A., Garg A.K., Membally R. et al. Ossifying pilomatricoma with marrow formation of the left cheek region — Case report with review of literature. *Egyptian J. Ear, Nose, Throat and Allied Sci.* 2015; 16(2): 193–9.
31. Mieno H., Kuroda K., Tajima S. Bone morphogenetic protein-mediated type II collagen expression in pilomatricoma and cutaneous mixed tumor. *J. Cutan. Pathol.* 2005; 32(3): 206–11.
32. Mieno H., Kuroda K., Shinkai H. et al. Type II Collagen Accumulation in Overlying Dermo-Epidermal Junction of Pilomatricoma Is Mediated by Bone Morphogenetic Protein 2 and 4. *J. Inv. Dermatol.* 2004; 122(4): 878–84.
33. Singh V., Sinha R.J., Sankhwar S.N. et al. Heterotopic bone formation in renal cell carcinoma: A diagnostic challenge. *Indian J. Cancer* 2008; 45: 126–7.
34. Yamasaki M., Nomura T., Mimata H. et al. Involvement of bone morphogenetic protein 2 in ossification of renal cell carcinoma. *J. Urol.* 2004; 172: 475–6.
35. Agarwal S., Bohara S., Jha R. et al. Clear cell renal cell carcinoma with osseous metaplasia: Rare case report. *J. Can. Res. Ther.* 2015; 11: 1039. doi: 10.4103/0973–1482.146109.
36. Ishida T., Abe S., Miki Y., Imamura T. Intraosseous pilomatricoma: a possible rare skeletal manifestation of Gardner syndrome. *Skeletal Radiol.* 2007; 36(7): 693–8.
37. Burgdorf W., Nasemann T. Cutaneous Osteomas: A Clinical and Histopathologic Review. *Arch. Dermatol. Res.* 1977; 260(2), 121–35.

Поступила: 03.01.2020