

В.С.Глушок¹
Т.В.Святенко²
І.С.Шпонька²
О.В.Пославська²

¹ КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер»

² ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Ключові слова: актинічний кератоз, себорейний кератоз, діагностика, p53, Ki-67, cyclin D1.

Надійшла: 26.07.2017
Прийнята: 23.08.2017

УДК: 616.517-03-007.61-091.8/-097-076.5/-079.4

ОЦІНКА СТАНУ ПРОЛІФЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ЕКСПРЕСІЇ ОНКОМАРКЕРУ p53 В ЗРАЗКАХ АКТИНІЧНОГО КЕРАТОЗУ

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Патогенетичні закономірності та інформаційні моделі розвитку патологічних процесів за умов дії надзвичайних факторів на організм та їх корекція» (номер державної реєстрації 0113U001239).

Реферат. У роботі проведено проспективне імуногістохімічне дослідження 24 зразків шкіри: 15 актинічних кератозів (3 гіпертрофічних, 2 пігментних, 10 проліферативних форм) та 9 себорейних кератозів, для з'ясування гістологічних характеристик та імуноморфологічного профілю за маркерами Ki-67, p53, cyclin D1. Метою дослідження було порівняння проліферативної активності і варіантів експресії онкомаркери p53 за різними формами й ступенями гістологічної важкості актинічного кератозу та, окремо, із спостереженнями себорейного кератозу для покращення якості диференціально-діагностичних імуноморфологічних критеріїв. Авторами відокремлені найвагоміші гістологічні характеристики актинічного та себорейного кератозів, розраховані індекси проліферації за Ki-67 і cyclin D1 та проведений кількісний аналіз експресії онкопротеїну p53 в групах порівняння.

Morphologia. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 6-12.

© В.С.Глушок, Т.В.Святенко, І.С.Шпонька, О.В.Пославська, 2017

✉ alexandra.poslavskaya@gmail.com

Hlushok V.S., Sviatenko T.V., Shponka I.S., Poslavska O.V. Estimation of the state of proliferative activity and expression of the oncomarker p53 in samples of actinic keratosis.

ABSTRACT. Background. Actinic keratosis is a precancerous condition of the skin, which most often occurs in the open areas of the skin (primarily, the head, neck and extremities) after prolonged or intense natural or artificial irradiation by ultraviolet rays in genetically predisposed people and is very common in light-age patients of middle and advanced age. The untreated actinic keratosis progresses to squamous cell carcinoma of the skin from 5% to 10% of cases. **Objective.** The aim of the study was to compare the proliferative activity and the different options of the p53 oncomarker expression in different forms and degrees of histological severity of actinic keratosis and, separately, with the observations of seborrheic keratosis to improve the quality of differential-diagnostic immunomorphological criteria. **Methods.** A prospective immunohistochemical study of 24 skin samples was carried out: 15 actinic keratoses (3 hypertrophic, 2 pigmented, 10 proliferative forms) and 9 seborrheic keratoses, for comparison of histological characteristics and immunomorphological profile according to Ki-67, p53, cyclin D1 markers. **Results.** The authors distinguished the significant histological characteristics of actinic and seborrheic keratoses, calculated the proliferation indices for Ki-67 and cyclin D1, and also analyzed the expression of the oncoprotein p53 in comparison groups. **Conclusion.** An analysis of the similarity of the AK and SC collections with the Fisher's exact test showed a difference only in the expression of the markers p53 and Ki-67 ($p_{p53} = 0.00682$ ($C = 0.514$), $p_{ki-67} = 0.00202$, ($C = 0.548$) respectively).

Key words: actinic keratosis, seborrheic keratosis, diagnosis, p53, Ki-67, cyclin D1.

Citation:

Hlushok VS, Sviatenko TV, Shponka IS, Poslavska OV. Estimation of the state of proliferative activity and expression of the oncomarker p53 in samples of actinic keratosis. Morphologia. 2017;11(3):6-12. Ukrainian.

Вступ

Актинічний кератоз (АК) – передраковий стан шкіри (прекурсор плоскоклітинного раку), що найчастіше проявляється у відкритих ділянках шкіри (насамперед, голови, шиї та кінцівок) після тривалого або інтенсивного природного або

штучного опромінення хвилями ультрафіолетового діапазону у генетично схильних людей і дуже поширений у світлошкірих пацієнтів середнього та похилого віку [1].

Для кератиноцитів при актинічному кератозі і для пухлинних клітин при плоскоклітинному

раці шкіри характерні подібні генетично-молекулярні зміни, як мутація онкогену p53 [2]. Швидкий поділ мутантних клітин при АК призводить до утворення клінічно видимих елементів, що вкриті безболісними щільними лусками. За даними літератури, нелікований актинічний кератоз від 5% до 10% випадків прогресує у плоскоклітинний рак шкіри (при імуносупресії ці цифри сягають навіть 30%) [3].

Під час встановлення діагнозу АК треба враховувати можливість помилок, пов'язаних з індивідуальними особливостями: травматизацією, самолікуванням або пізнім зверненням пацієнта, наявністю комбінованого захворювання, що створює досить широкий спектр властивих для інших уражень клінічних симптомів і утруднює диференційну діагностику, насамперед з себорейним кератозом, плоскоклітинним раком та лентіго малігна [4]. З метою встановлення діагнозу у сумнівних випадках широко використовують гістологічне дослідження панч-біоптатів ділянок шкіри.

Мета. Дослідити комплекс гістологічних і імуногістохімічних характеристик спостережень різних клініко-морфологічних форм та стадій важкості актинічного кератозу, порівняно із себорейним кератозом для розробки диференціально-діагностичних критеріїв.

Матеріали та методи

Для дослідження було відібрано 24 спостереження патологічно зміненої шкіри: 15 актинічних кератозів (АК) та 9 себорейних кератозів (СК). Актинічні кератоми були представлені в 3 формах: 3 гіпертрофічних, 2 пігментних та 10 проліферативних зразків. Примірники отримані шляхом біопсії в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» та підлягали імуногістохімічному дослідженню в морфологічному відділі лікувально-діагностичного центру медичної академії (м. Дніпро) протягом 2016-2017 років. Гістологічний діагноз встановлювався, спираючись на сучасні морфологічні критерії, зазначені ВООЗ [3]. Висота диспластичних змін епідермісу (1/3, 2/3 або 3/3) дозволила розділити всі випадки АК за ступенем важкості або підтипами: АК I, АК II, АК III, за класифікаціями Rowert-Huber (2007) та Cockerell (2000) [3].

Імуногістохімічне дослідження проводилось згідно протоколів компанії Thermo Scientific (США) для маркерів проліферації Ki-67 (клон SP6, 1:350, Thermo Scientific, США) та Cyclin D1 (клон SP4, 1:150, Thermo Scientific, США), для маркеру онкогенної трансформації p53 (клон SP5, 1:200, Thermo Scientific, США). У зрізах завтовшки 4 мкм використовували систему візуалізації UltraVision Quanto (Thermo Scientific, США) з хромогеном DAB Quanto Chromogen (Thermo Scientific, США). Світлова мікроскопія проводилась мікроскопом Zeiss Primo Star -

Axiocam ERC 5s з ліцензованим програмним забезпеченням ZEN 2 blue edition. Патогістологічні ознаки (гіперкератоз, паракератоз, акантоз та інші) були досліджені напівкількісним методом вогнищ. – вогнищевий розподіл ознаки, + - слабкий, ++ - помірний, +++ - надмірний. Кількість інтрануклеарних реакцій в клітинах епідермісу розраховувалась у 3 полях зору (при збільшенні x400).

Статистичний аналіз проводився за допомогою програми R version 3.4.1 (2017-06-30) -- "Single Candle" Copyright (C) 2017. Статистичну значущість відмінності результатів у групах було перевірено за допомогою точного теста Фішера, сила зв'язків між показниками оцінювалась коефіцієнтом спряженості Пірсона (C). Значення $p < 0,05$ було прийнято статистично значущим.

Результати та їх обговорення

Випадки АК характеризувались клітинною атипією різного ступеня важкості, що включала в себе спотворення дозрівання базальних клітин, плеоморфізм ядер кератиноцитів, порушення стратифікації, часткову або повну втрату зернистого шару, гіперкератоз (надмірне зроговіння), наявність ділянок пара- і дискератозу, збільшення кількості мітотичних фігур базального та навіть парабазального шарів, розширення міжклітинних просторів та прояви апоптозу. Взагалі загальна товщина клітинного патерну епідермісу випадків АК зменшувалась (справжня атрофія) і мала тенденцію до розщеплення між базальним та парабазальним шарами (акантоліз) (рис. 1 А), але інтенсивність наведених патогістологічних ознак варіювала в залежності від клінічної форми (табл. 1).

Ушкодження дерми при АК характеризувалися актинічним еластозом, хронічним запальним інфільтратом та зміною стану судин поверхневого шару дерми. Не дивлячись на наявність ознак хронічного запалення, яке спостерігалось в оточуючій дермі, інфільтрати не проникали у сальні залози, а ось клітинна атипія охоплювала воронкову порцію волосяних фолікулів та окремі себоцити.

Для розуміння морфології обох груп порівняння треба зазначити, що себорейний кератоз проявив себе як чітко обмежена доброякісна пухлина, що мала ендofітний чи екзофітний зріст. Складалась із базалоїдних клітин з різними варіаціями домішків плоских. Заповнені кератином інвагінації та кисти (рогові за походженням) були характерними проявами СК (рис. 2 А). Гнізда плоских клітин (плоскоклітинні коловороти) здебільшого відмічались в роздратованому (ушкодженому) типі СК. Але взагалі серед примірників СК визначились 4 чіткі гістологічні типи за будовою: акантогічний (твердий, однорідний), ретикулярний або сітчастий (аденоїдний, залозистий), гіперкератичний (папіломатозний) та роздратований (ушкоджений) варіанти.

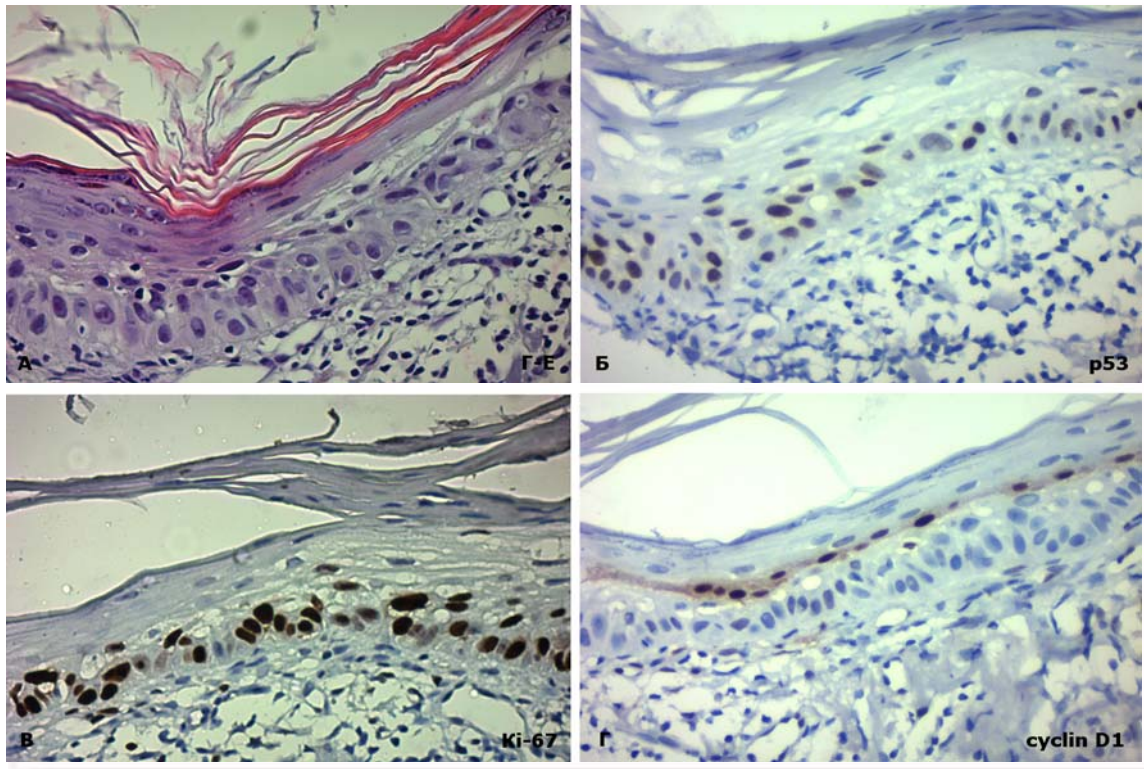


Рис. 1. А. Актинічний кератоз: морфологічні ознаки uszkodження епідермісу, забарвлення гематоксилін-еозин. Б. Ін-трануклеарна експресія p53 більшості шарів епідермісу, що демонструє накопичення мутантного протеїну без виконання функції активації апоптозу, ІГХ з гематоксиліном Майєра. В. Інтрануклеарна експресія Ki-67 різної інтенсивності, ІГХ з гематоксиліном Майєра. Г. Змішана ядерно-цитоплазматична експресія cyclin D1, ІГХ з гематоксиліном Майєра. $\times 400$.

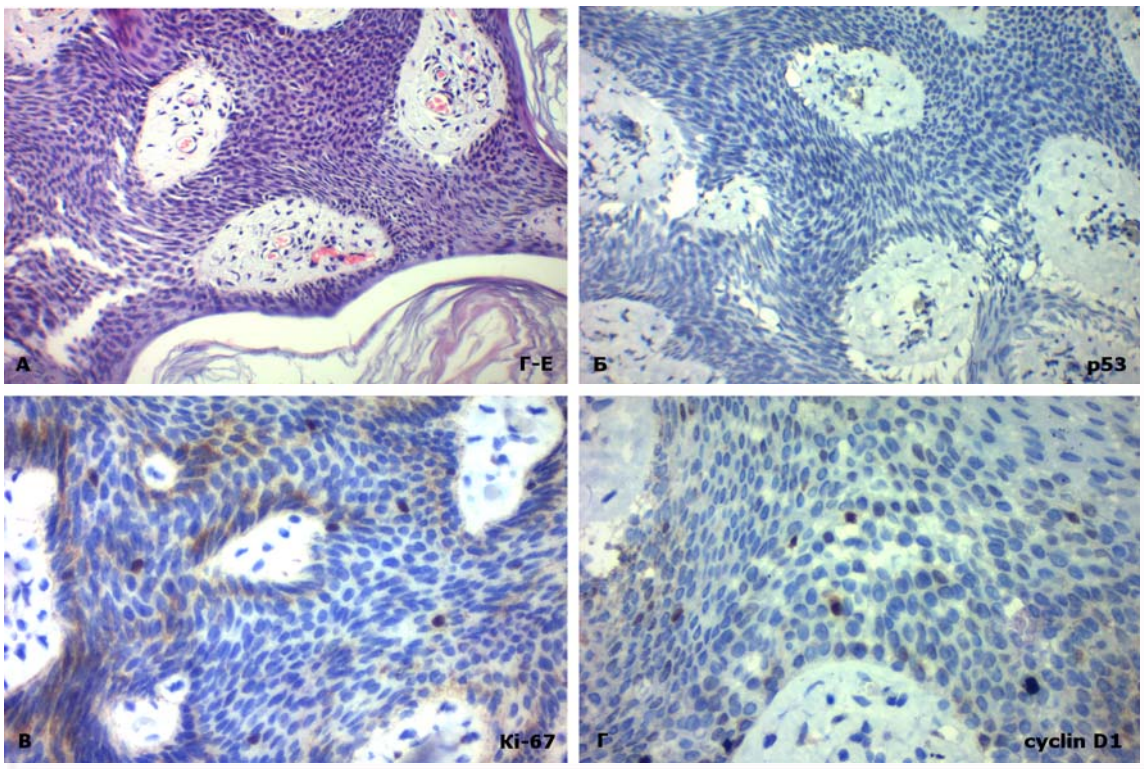


Рис. 2. А. Себорейний кератоз: темні однорідні базалоїдні клітини без атипії, забарвлення гематоксилін-еозин. Б. Негативна експресія p53 клітин епідермісу, ІГХ з гематоксиліном Майєра. В. Поодинокі інтрануклеарна експресія Ki-67, ІГХ з гематоксиліном Майєра. Г. Строго інтрануклеарна експресія cyclin D1, ІГХ з гематоксиліном Майєра. $\times 400$.

Патогістологічні зміни шкіри в залежності від клінічної форми та ступеня важкості актинічного кератозу, порівняно з себорейним кератозом (n)

Клінічна форма АК	Гіпертрофічна	Пігментна	Проліферативна				Всього АК:	Всього СК: (для порівняння)
			АК I	АК II	АК III	Σ		
Гістологічна стадія важкості АК	АК II	АК II	АК I	АК II	АК III	Σ		
Σ n (15)	3	2	1	6	3	10	15	9
Гіперкератоз	3	2	1	3	1 i 1*	5 i 1*	10 i 1*	9
Атрофія епідермісу	2 i 1*	1*	0	5	2 i 1*	7 i 1*	9 i 3*	0
Паракератоз	2	2	0	0	1*	1*	4 i 1*	0
Дискератоз	2	1	1*	0	1	1 i 1*	4 i 1*	0
Акантоліз	2	0	0	0	1	1	3	0
Апоптоз	2	1	1	2	3	6	9	2
Брунькування / акантоз	2	0	1	3	1	5	7	9**
Втрата гранулярного шару	1 i 2*	1 i 1*	0	1 i 5*	1*	1 i 6*	3 i 9*	0
Накопичення меланіну	0	1	0	2 i 1*	2	4 i 1*	5 i 1*	7 i 2*
Еластоз	1	1	0	3	1	4	6	1
Запалення	3+	1+, 1++	1++	1+, 5++	1+, 1++, 1+++	10	6+, 8++, 1+++	4+, 2++
Амілоїдоз	0	0	0	1	1	2	2	0
Дисплазія епітелію вол. фол.	3	2	0	6	3	9	14	0
Дисплазія себоцитів	1	2	0	5	0	5	8	0
Рогові кисти	2	0	0	1	1	2	4	9

Примітки: АК - актинічний кератоз, * – вогнищевий розподіл ознаки, ** - акантоз для групи СК, + - слабе запалення, ++ - помірне, +++ - надмірне, вол. фол. – волосяний фолікул

Таким чином, аналізуючи за відсотками морфологічні ознаки АК та СК, можна сказати, що на відміну від АК, де завжди на першому місці виступала клітинна атипія з порушенням стратифікації, головними проявами гістології СК виявились гіперкератоз, акантоз (з симетричним розташуванням «хвостів» – можна провести пряму лінію), рогові кисти та інтенсивна пігментація базального шару (табл. 1, рис. 3).

Найбільш значущими гістопатологічними особливостями, що були виявлені в АК (окрім дисплазії I-III епітеліальних клітин), виявились: запалення – круглоклітинний інфільтрат строми (100%), дисплазія епітелію волосяних фолікулів (93,33%), гіперкератоз (66,66%), атрофія епідермісу (60,00%), апоптоз базальних кератиноцитів (65,20%), дисплазія себоцитів (53,33%) та акантоцичне брунькування (46,66%) (рис. 3).

За даними літератури, в основі диспластичних змін епідермісу плоского епітелію в 75% лежить зміна експресії p53 [2,5,6], що може бути визначено однойменним ПГХ маркером. В біоптатах АК експресію p53 було підтверджено в 10 із 15 спостережень (66,67%) (рис. 1 Б): значення

позитивної мітки p53 коливалось від 9,2% до 56,9%, середнє склало 34,98±19,31% (медіана 29,90%). Випадки СК характеризувалися 100% негативним результатом експресії p53 не залежно від його морфологічної форми (рис. 2 Б).

Для статистичної обробки даних (розрахунок непараметричного точного тесту Фішера та коефіцієнту спряженості Пірсона) всі спостереження (АК та СК) були розподілені на дві групи (табл. 2): (1) – до 10% клітин із експресією p53 (всі зразки СК увійшли до цієї підгрупи); (2) – 10% та більше клітин з позитивною міткою p53. За мету ставили порівняння між собою окремих клінічних груп АК (гіпертрофічна, пігментна, проліферативна); порівняння між собою гістологічних стадій важкості (АК I, АК II, АК III); та загальне порівняння всіх зразків АК із контрольною групою СК (табл. 2).

Аналіз взаємозв'язку показників експресії p53 із клінічною формою перебігу АК не показав статистичної значущості ($p_1 = 0,3275$), як і зв'язку із гістологічним ступенем важкості ($p_2 = 0,7231$), але різниця між двома вибірками АК та СК за експресією онкопротеїну p53 цілком очевидна та

статистично підтверджена точним тестом Фішера ($p_3=0,00682$) (табл. 2.). За коефіцієнтом спря-

женості Пірсона знайдено відносно сильний зв'язок ($C=0,514$).

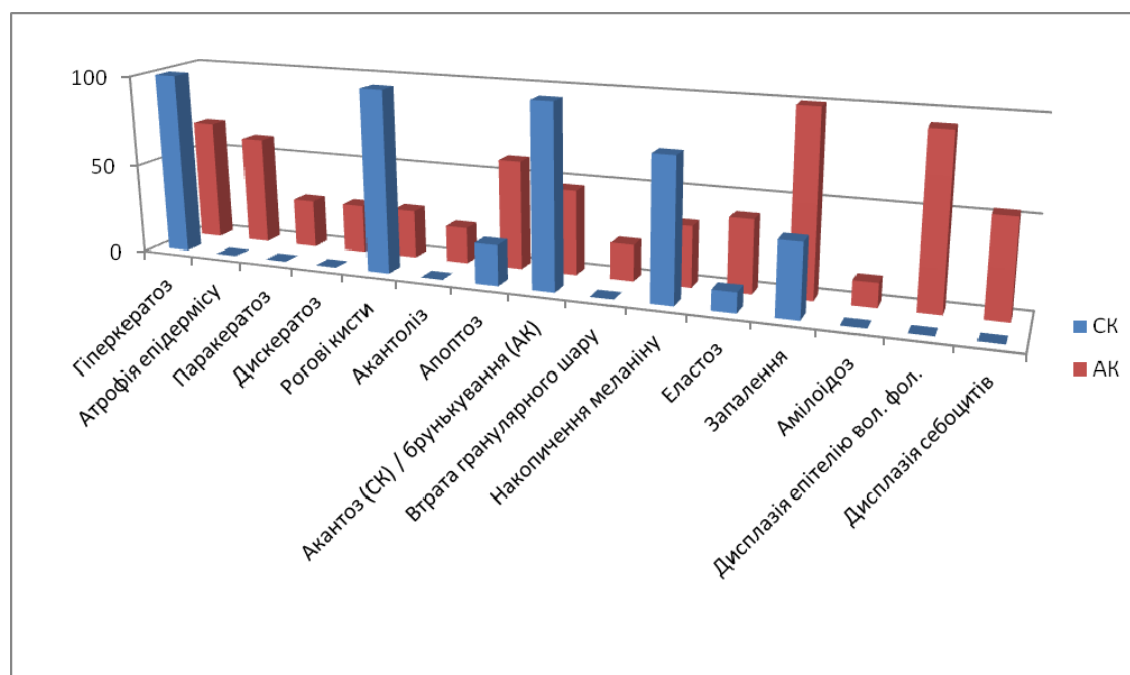


Рис. 3. Відсоткове співвідношення провідних морфологічних ознак актинічного та себорейного кератозів з метою диференціальної діагностики.

Таблиця 2
Розподіл значень експресії онкопротеїну p53 при актинічному та себорейному кератозах (n)

Клінічна форма	Гістологічна стадія важкості	n	до 10% клітин із експресією p53	10 % та більше клітин із експресією p53	p, (C)
Гіпертрофічна	АК II	3	0	3	$p_1=0,3275, p_2=0,7231$
Всього:		3	0	3	
Пігментна	АК II	2	1	1	
Всього:		2	1	1	
Проліферативна	АК I	1	1	0	$p_3=0,00682, (C=0,514)$
Проліферативна	АК II	6	3	3	
Проліферативна	АК III	3	1	2	
Всього:		10	5	5	
Активічний кератоз:		15	6	9	
Себорейний кератоз		9	9	0	
Загальна кількість випадків:		24	15	9	

Примітки: вірогідним зв'язок вважався при $p<0,05$, p_1 – різниця між клінічними формами АК, p_2 – різниця між гістологічними стадіями важкості АК, p_3 – різниця між групами АК та СК, C – коефіцієнт спряженості Пірсона.

Наступним кроком, в роботі проведений аналіз проліферативної активності клітин у біопсійному матеріалі шкіри, ураженої АК та СК для порівняння, за допомогою антитіл до універсального маркера проліферації – білку Ki-67 (рис. 1 В, рис. 2 В), а також до ко-ферменту суcліn D1 (рис. 1 Г, рис. 2 Г), що із залежними кіназами бере участь в ініціації мітотичного циклу [7].

В зразках АК експресія Ki-67 мала досить

великий розбіг від 8,30 % до 65,30% (медіана 45,87%), середнє склало $41,47\pm 19,11\%$. Для порівняння показники ІІІ за Ki-67 в СК були значно нижчими: від 1,4% до 19,77% (медіана 4,0%), середнє $6,24\pm 5,82\%$, з найменшими показниками в акантотичних варіантах перебігу і найбільшими ІІІ в роздратованих варіантах СК.

Проліферація АК та СК оцінена за маркером суcліn D1 мала деякі відмінності від ІІІ за Ki-67. Якщо в цілком доброякісних випадках СК мар-

кер cyclin D1 демонстрував виключно інтрануклеарну експресію поодиноких базальних кератиноцитів (рис. 2 Г), якісно подібну до Ki-67, але трохи нижчу за кількісним рівнем: коливання показників відбувалось від 0,30% до 7,90% (медіана 4,70%), середнє склало $4,13 \pm 3,19\%$. То в зразках АК експресія cyclin D1 набувала змішаного ядерно-цитоплазматичного характеру, особливо в акантотичних тяжках та ділянках значної атипії, що можливо пов'язано із набуттям агресивного фенотипу (рис. 1 Г).

Таке контрастне забарвлення передракових клітин АК акантотичних тяжків дозволило більш точно визначити висоту клітинної атипії для верифікації гістологічної стадії важкості, оцінити цілісність базальної мембрани та межі розповсюдження АК для виявлення можливої початкової інвазії плоскоклітинної карциноми. Показники експресії cyclin D1 в АК становили від 8,27% до 74,78% (медіана 26,29%), середнє $30,39 \pm 16,19\%$.

Для подальшого статистичного аналізу всі

спостереження було поділено на дві підгрупи відповідним чином: (1) – 30% ядер із експресією Ki-67/cyclin D1 (всі зразки СК увійшли до цих підгруп); (2) – 30% та більше клітин з позитивною міткою Ki-67/cyclin D1 (табл. 3).

Для Ki-67 розподіл гістологічних ступенів важкості збігається із тенденцією розподілу позитивних випадків експресії p53 (збільшення експресії із погіршенням ступеня важкості): АК I 0 із 1, АК II 7 із 11 (63,64%), АК III 3 із 3 (100,0%), що доводить більшу агресивність «мутантних клітин», але статистичний аналіз взаємозв'язку III за Ki-67 із клінічною формою перебігу АК та гістологічною стадією важкості статистичної значущості не показав ($p_1=0,2008$, $p_2=0,1868$ відповідно). Коридори коливання III груп СК та АК сильно відрізняються: різниця між ними статистично вірогідна ($p_3=0,00202$), знайдено відносно сильний кореляційний зв'язок ($C=0,548$) (табл. 3).

Таблиця 3

Індекс проліферації за експресією маркерів Ki-67 та cyclin D1 в спостереженнях актинічного та себорейного кератозів, (n)

Клінічна форма	Гістологічна стадія	n	до 30% клітин із експресією Ki-67	30% та більше клітин із експресією Ki-67	p, (C)	до 30% клітин із експресією cyclin D1	30% та більше клітин із експресією cyclin D1	p, (C)
Гіпертрофічна	АК II	3	0	3	$p_1=0,2008$, $p_2=0,1868$	1	2	$p_1=0,4106$, $p_2=0,6703$
Всього:		3	0	3		1	2	
Пігментна	АК II	2	0	2		2	0	
Всього:		2	0	2		2	0	
Проліферативна	АК I	1	1	0	$p_3=0,00202$, ($C=0,548$)	1	0	$p_3=0,11808$
Проліферативна	АК II	6	4	2		5	1	
Проліферативна	АК III	3	0	3		1	2	
Всього:		10	5	5		7	3	
Актинічний кератоз:		15	5	10		10	5	
Себорейний кератоз		9	9	0		9	0	
Загальна кількість випадків:		24	14	10		19	5	

Примітки: вірогідним зв'язок вважався при $p < 0,05$, p_1 – різниця між клінічними формами АК, p_2 – різниця між гістологічними стадіями важкості АК, p_3 – різниця між групами АК та СК, C – коефіцієнт спряженості Пірсона.

Не зважаючи на демонстрацію якісної відмінності експресії cyclin D1 в вибірках АК та СК статистичний аналіз не показав вірогідної різниці в жодній із груп порівняння, всі $p > 0,05$ ($p_1=0,4106$, $p_2=0,6703$, $p_3=0,11808$) (табл. 3).

Підсумок

Таким чином, аналізуючи імуногістохімічний профіль зразків актинічного кератозу, можна відокремити наступні особливості: АК здебільшого p53 позитивний (66,67% випадків p53 (+), а

60% продемонстрували експресію p53 на рівні більше 10%), з активною проліферацією в базальних та парабазальних шарах епідермісу незрілих атипичних клітин (66,67% зразків мали ІІІ більше 30%) та помірною змішаною ядерно-цитоплазматичною експресією cyclin D1 (33,33% випадків мали експресію вище 30%). До того ж при АК ці зміни зазвичай розповсюджуються на епітелій волосяних фолікулів та себоцити. Додатково визначились тенденції збільшення сили експресії p53 та Ki-67 із підвищенням гістологічного ступеня важкості АК (від АК I до АК III).

На відміну від АК, в зразках СК спостерігається виключно негативна p53 реакція (100% спостережень), рівень проліферативної активності рідко сягає більше 10% (частіше в роздрато-

ваних варіантах перебігу – 2 спостереження із 9), експресія маркера cyclin D1 низька і носить виключно інтрануклеарний характер. Аналіз подібності сукупностей АК та СК точним тестом Фішера показав різницю за експресією маркерів p53 та Ki-67 ($p_{p53}=0,00682$ ($C=0,514$), $p_{ki-67}=0,00202$, ($C=0,548$) відповідно).

Перспективи подальших розробок

Подальший пошук діагностично значущих імуногістохімічних маркерів в дослідженні різних форм актиничного кератозу (наприклад, матричних металопротеїназ або факторів васкуляризації) для вибору адекватного терапевтичного впливу на всі ланки патогенезу є перспективним напрямком досліджень вищезазначеної патології шкіри.

Літературні джерела References

1. Weedon D. Skin pathology. 2nd ed. China: Churchill Livingstone; 2002. 1158 p.

2. Florence ME, Massuda JY, Soares TC, Stellini RF, Poppe LM, Bröcker EB, Metze K, Cintra ML, de Souza EM. p53 immunoexpression in stepwise progression of cutaneous squamous cell carcinoma and correlation with angiogenesis and cellular proliferation. *Pathol Res Pract.* 2015;211(10):782-8.

3. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A. World Health Organization of tumours: pathology and genetics of skin tumours. Lyon, France : IARC Press, 2006. 357 p.

4. Sahin MT, Oztürkcan S, Ermertcan AT, Güneş AT. A comparison of dermoscopic features among lentigo senilis/initial seborrheic keratosis,

seborrheic keratosis, lentigo maligna and lentigo maligna melanoma on the face. *J Dermatol.* 2004;31(11):884-9.

5. Karagece YU, Seçkin S. The expression of p53 and COX-2 in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and actinic keratosis cases. *Turk Patoloji Derg.* 2012;28(2):119-27.

6. Butani AK, Arbesfeld DM, Schwartz RA. Premalignant and early squamous cell carcinoma. *Clin Plast Surg.* 2005;32(2):223-35.

7. Brasanac D, Stojkovic-Filipovic J, Bosic M, Tomanovic N, Manojlovic-Gacic E. Expression of G1/S-cyclins and cyclin-dependent kinase inhibitors in actinic keratosis and squamous cell carcinoma. *J Cutan Pathol.* 2016;43(3):200-10.

Глушок В.С., Святенко Т.В., Шпонька И.С., Пославская О.В. Оценка состояния пролиферативной активности и экспрессии онкомаркера p53 в образцах актинического кератоза.

Реферат. В работе проведено проспективное иммуногистохимическое исследование 24 образцов кожи: 15 актинических кератозов (3 гипертрофических, 2 пигментных, 10 пролиферативных форм) и 9 себорейных кератозов, для определения гистологических характеристик и иммуноморфологического профиля согласно маркерам Ki-67, p53, cyclin D1. Целью исследования было сравнение пролиферативной активности и вариантов экспрессии онкомаркера p53 в разных формах и степенях гистологической тяжести актинического кератоза и, отдельно, с наблюдениями себорейного кератоза для улучшения качества дифференциально-диагностических иммуноморфологических критериев. Результаты. Авторами выделены весомые гистологические характеристики актинического и себорейного кератозов, рассчитаны индексы пролиферации по Ki-67 и cyclin D1, а также проведен анализ экспрессии онкопротеина p53 в группах сравнения.

Ключевые слова: актинический кератоз, себорейный кератоз, диагностика, p53, Ki-67, cyclin D1.