

Александрова А.К.¹, Суколин Г.И.², Смольяникова В.А.¹**ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА p27
ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ СЕБОРЕЙНОГО КЕРАТОЗА**¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия;²ФГБУ Поликлиника № 1 Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва, Россия

В патогенезе себорейного кератоза (СК) значительную роль играют нарушения в регуляции клеточного цикла. По данным единичных исследований, пролиферативная активность клеток при акантоическом и раздраженном гистологических типах СК регулируется белком p27 (Kip1), ингибитором циклинзависимых киназ. Учитывая многообразие гистологических типов СК, определение экспрессии p27 позволит выявить характерные особенности нарушений клеточного цикла и пролиферации для каждого типа опухоли.

Материал и методы. Из 102 образцов опухоли, взятых у больных СК, по результатам гистологического исследования были отобраны по 10 срезов разных гистологических вариантов: гиперкератотического, акантоического, аденоидного, клонального, раздраженного. Для проведения иммуногистохимического исследования использовали моноклональные антитела к p27. В качестве контроля были взяты 3 биоптата здоровой кожи.

Результаты. Выраженная диффузная ядерная экспрессия p27 присутствовала во всех случаях раздраженного, аденоидного и в 4 случаях клонального гистологических типов СК. При других видах опухоли положительная реакция с моноклональными антителами к p27 была снижена по сравнению со здоровой кожей, регистрировали единичные положительно окрашенные ядра клеток базального и/или шиповатого слоя.

Таким образом, нарушение экспрессии белка p27 при всех типах СК как при избытке (аденоидный, раздраженный, клональный типы СК), так и при снижении уровня белка p27 (гиперкератотический, акантоический) изменяет нормальное протекание фаз клеточного цикла. Это приводит к исчезновению адекватного контроля за пролиферативной активностью клеток и апоптозом, способствуя медленному, бесконтрольному росту элементов СК.

Ключевые слова: себорейный кератоз; экспрессия белка p27; клеточный цикл.

Для цитирования: Александрова А.К., Суколин Г.И., Смольяникова В.А. Особенности экспрессии белка p27 при разных формах себорейного кератоза. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016; 19(5): 283-286. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-5-283-286>

Александрова А.К.¹, Суколин Г.И.², Смольяникова В.А.¹**EXPRESSION OF PROTEIN p27 IN VARIOUS FORMS OF SEBORRHEIC KERATOSIS**¹Department of Pathological Anatomy, Russian Ministry of Health I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation;²Polyclinic №1 of the Office of the President of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation

The significant role in the pathogenesis of seborrheic keratosis (SK) plays the violation of the cell cycle regulation. According to the research unit the cell proliferation in acanthotic and irritated histological types of SK is regulated by p27 (Kip1), cyclin-dependent kinase inhibitor. Considering the variety of histological types of SK, definition of p27 expression will reveal the characteristic features of the cell cycle disorders and proliferation for each type of tumor.

Material and Methods. Of the 102 tumors from patients with SK, according to the results of histological examination, were selected 10 specimens of each histological types of SK: acanthotic, hyperkeratotic, adenoid, irritated, and clonal. We assessed all specimens for p27 (Kip1) expression using immunohistochemistry (monoclonal antibody p27 at a dilution of 1:20 (Novocastra Laboratories Ltd.). Three skin biopsy samples of healthy individuals were included.

Results. Severe diffuse nuclear expression of p27 was present in all cases of adenoid, irritated, and 4 cases of clonal histological types of SK. In other tumor types positive reaction with monoclonal antibody to p27 was reduced as compared with healthy skin were recorded single positively stained nuclei of basal cells.

Conclusions. Thus, we have found a violation of p27 protein expression in all types of seborrheic keratosis as with the excess (adenoid, irritated, clonal SK type) and in p27 protein deficiency (acanthotic, hyperkeratotic) normal course of cell cycle phases is broken. This leads to the disappearance of control over the cell proliferative activity and apoptosis, facilitating a slow, uncontrolled growth of SK cells.

Keywords: seborrheic keratosis; p27; cell cycle.

For citation: Aleksandrova A.K., Sukolin G.I., Smolynnikova V.A. Expression of protein p27 in various forms of seborrheic keratosis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei).* 2016; 19(5): 283-286. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-5-283-286>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 24 June 2016

Accepted 20 September 2016

Себорейный кератоз (СК) является распространенной доброкачественной эпидермальной опухолью как у мужчин, так и у женщин, возникает чаще после 45–50 лет. Элементы СК представляют собой хорошо очерченные коричневатые пятна и/или бляшки, которые распространяются преимущественно вдоль кожных складок [1, 2]. Единой морфологической классификации заболевания нет, так как гистологические проявления СК разнообразны – в одном очаге могут присутствовать признаки нескольких гистологических типов [2]. В зарубежной литературе [3, 4] выделяют акантоотический, гиперкератотический, аденоидный, раздраженный, клональный тип и меланоакантому. Диагностика СК в большинстве случаев не вызывает сомнений, тем не менее опухоль может имитировать другие новообразования кожи: вульгарные бородавки, лентиго, меланоцитарные невусы, актинический кератоз, болезнь Боуэна, плоскоклеточный рак как клинически, так и при патоморфологическом исследовании [3, 5].

Этиология СК неизвестна, хотя наследственность, повышенная инсоляция, соматические мутации третьего рецептора фактора роста фибробластов (FGFR3), а также вирус папилломы человека признаны факторами риска [1, 2, 6]. В настоящее время распространение получила теория старения кератиноцитов и нарушения апоптоза при СК. Исследования единичны, и причины изменений пролиферативных свойств клеток при СК неясны [7]. Кроме того, СК представляет собой интерес для изучения нарушений клеточного цикла, так как по существующим в настоящее время гистологическим критериям он выделен в группу доброкачественных опухолей [4]. Однако ряд иммуногистохимических признаков, характерных для злокачественных новообразований, клинические случаи злокачественной трансформации внутри очагов СК делают необходимым дальнейшее целенаправленное изучение патогенеза новообразования [6–8].

Основным механизмом нарушения пролиферации является дефект функции генов-супрессоров. Помимо высокой пролиферации рост опухоли связан с нарушением способности клетки к регуляции апоптоза. Наиболее изучаемые маркеры клеточного цикла, которые участвуют в контроле пролиферативного потенциала любой клетки, представляют p53, p21, p27 и p16. Определение их уровня экспрессии с помощью иммуногистохимических методов позволяет выявить степень нарушения пролиферации, которая неизменно сопровождается опухолевым ростом, способностью опухоли к инвазии и метастазированию [9]. p27 (Kip1) – ингибитор циклинзависимой киназы 1B, продукт гена-супрессора *CDKN1B* человека, член семейства белков Cip/Kip. Этот белок регулирует течение клеточного цикла, отвечает за его остановку в G1-фазе путем подавления активности комплексов циклин A/циклинзависимая киназа 2 и циклин E/циклинзависимая киназа 2. p27-ядерно-цитоплазматический белок, его внутриклеточная локализация регулируется посттрансляцион-



Рис. 1. Множественные себорейные кератомы у пациента 67 лет.

ными модификациями. Свои ингибиторные функции он выполняет в ядре, после его перемещения в цитоплазму становится возможным дальнейшее продвижение клетки по циклу [10, 11]. Гиперэкспрессия p27 изучена при злокачественных новообразованиях внутренних органов и является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении опухолевой прогрессии [11]. При доброкачественных новообразованиях работ немного, и они содержат противоречивые данные. Так, в исследовании 10 раздраженных и акантоотических СК А. Вруекс и соавт. [7] обнаружена гиперэкспрессия только p27 наряду с отсутствием экспрессии p53, p16 и низким пролиферативным индексом, что позволило авторам говорить о ведущей роли p27 в контроле пролиферации клеток. Однако нам кажется целесообразным изучение p27 при всех типах СК, учитывая их морфологическое разнообразие.

Цель исследования – установить взаимосвязь между уровнем экспрессии p27 и гистологическими формами СК.

Материал и методы

Под наблюдением находились 102 пациента с СК (62 женщины и 38 мужчин) в возрасте от 47 до 75 лет. У всех пациентов были множественные СК (более 15 элементов), которые располагались преимущественно на коже боковых поверхностей туловища, животе, на коже лица (рис. 1, 2). Хирургическому иссечению подвергали наиболее типичные элементы в виде плоских, умеренно пигментированных опухолей овальной формы, не более 2 см в диаметре, по одному элементу у каждого пациента. Окраску гистологических срезов проводили гематоксилином и эозином. По результатам гистологического исследования были отобраны по 10 образцов следующих гистологических типов СК: гиперкератотический, акантоотический, аденоидный,



Рис. 2. Множественные себорейные кератомы у пациентки 50 лет.

Для корреспонденции:

Александрова Александра Константиновна, кандидат мед. наук, докторант кафедры патологической анатомии им. акад. А.И. Струкова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия. E-mail: veter278@rambler.ru.

For correspondence:

Aleksandrova Alexandra K., MD, PhD, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: veter278@rambler.ru.

Information about authors:

Alexandrova A.K., <http://orcid.org/0000-0001-9166-9807>.

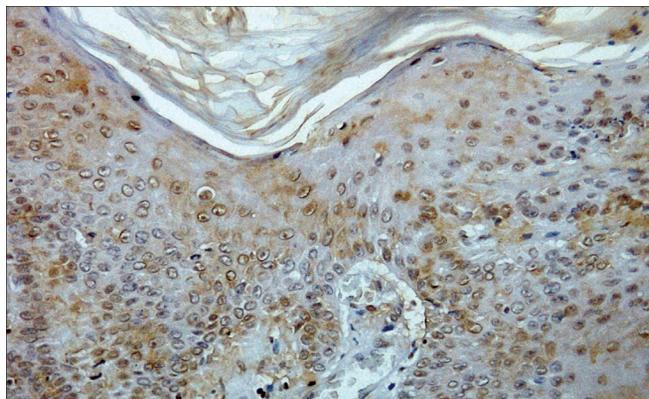


Рис. 3. Диффузная ядерная экспрессия p27 и окраска ядерных мембран клеток себорейной кератомы (раздраженный тип). Иммунопероксидазный метод. Ув. 200.

раздраженный и клональный. Для проведения иммуногистохимического (ИГХ) исследования использовали моноклональные антитела p27 в разведении 1:20 ("Novocastra Laboratories Ltd.").

Результаты

При ИГХ-исследовании экспрессия p27 носила выраженный характер в виде диффузного окрашивания ядер клеток во всех случаях раздраженного и аденоидного гистологических типов СК, а также в 4 случаях клонального типа. Наряду с окраской ядер отмечено специфическое окрашивание ядерных мембран клеток в виде четко очерченных колец и слабое окрашивание цитоплазмы. Подобный характер реакции был выражен преимущественно при раздраженном типе СК (рис. 3, 4). В некоторых препаратах количество клеток с целиком окрашенным ядром было значительно меньше клеток с окраской ядерных мембран.

При гиперкератотическом, акантотическом и 6 случаях клонального типа СК положительная реакция с моноклональными антителами к p27 была слабой, регистрировались единичные, до 2 в поле зрения, окрашенные ядра клеток, расположение которых носило неравномерный очаговый характер (рис. 5).

Обсуждение

В результате проведенного исследования было выявлено нарушение экспрессии белка p27 при всех гистологических типах СК, что свидетельствует о его значительной роли в патогенезе заболевания. Повышенную

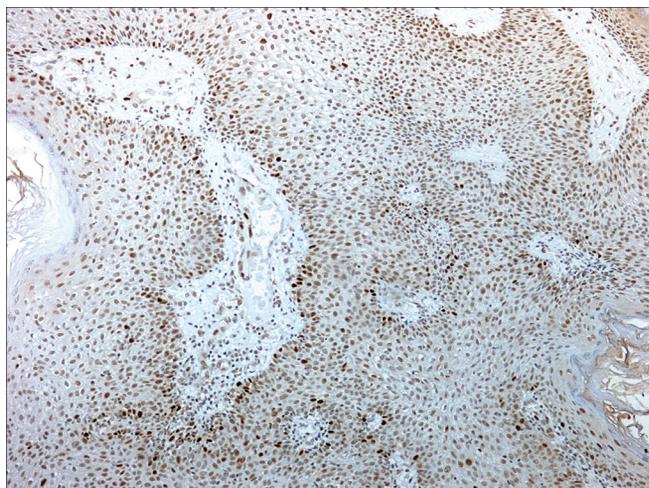


Рис. 4. Отсутствие экспрессии p27 в клетках себорейной кератомы (акантотический тип). Иммунопероксидазный метод. Ув. 200.

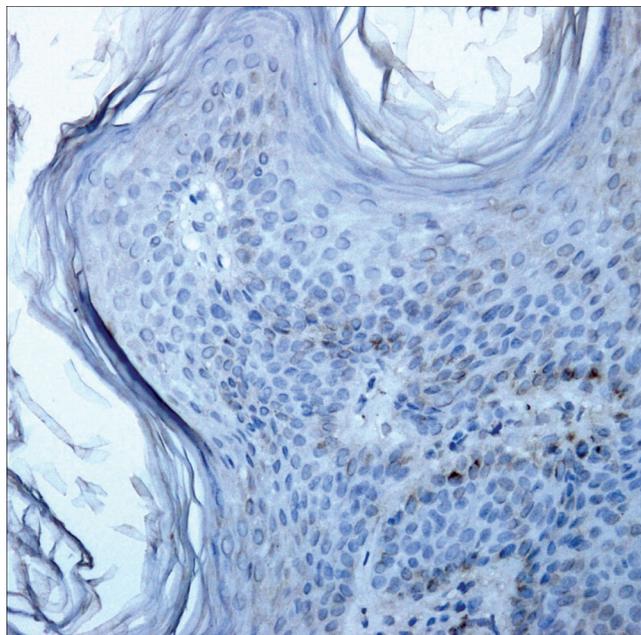


Рис. 5. Диффузная ядерная экспрессия p27 в клетках себорейной кератомы (раздраженный тип). Иммунопероксидазный метод. Ув. 200.

экспрессию p27, находящегося в норме в наибольшем количестве в клетках в G1-фазе [10, 11], в нашем исследовании обнаруживали при раздраженном, аденоидном и отдельных случаях клонального типах. Учитывая то, что p27 является «запасным тормозом» деления клеток [11], его значительное повышение при СК может свидетельствовать об отсутствии или недостаточном ответе первого звена регуляторов клеточного цикла – p53 и p16 на повышение пролиферативной активности клеток. Окраску ядерных мембран и прилегающих участков цитоплазмы рассматривали как снижение ядерного содержания p27 и выход его в цитоплазму. Нарушение баланса между количеством ядерного и цитоплазматического p27 является плохим прогностическим признаком и обнаруживается в основном в злокачественных новообразованиях кожи. По данным литературы [12], более 70% метастатических меланом содержат p27 в цитоплазме, тогда как меланомы без метастазов – в ядре. Появление значительного количества клеток с окраской ядерных мембран преимущественно при раздраженном и аденоидном типе СК свидетельствует о большем риске малигнизации, чем при других гистологических типах опухоли, где окраски мембран нет. Отрицательная реакция при ИГХ-исследовании или обнаружение единичных положительных ядер клеток опухоли при гиперкератотическом, акантотическом и клональном (в ряде случаев) СК могут быть расценены, с одной стороны, как отсутствие значимой пролиферативной активности клеток и не включения «запасного механизма» в виде p27, с другой стороны свидетельствовать о дефекте апоптоза, учитывая медленный, неуклонный рост элементов. Ни в одном из этих случаев не было обнаружено специфического окрашивания ядерных мембран, что свидетельствует о разных механизмах нарушений клеточного цикла при различных гистологических типах кератом. Таким образом, морфологические варианты СК имеют разный прогноз развития, роста и риска злокачественной трансформации. Выявленные особенности экспрессии белка p27 свидетельствуют о наличии характерных для каждого гистологического типа СК нарушений в регуляции клеточного цикла и пролиферативной активности клеток опухоли, что необходимо учитывать при комплекс-

ной оценке экспрессии других маркеров клеточного цикла при СК.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wolff K., Goldsmith L., Katz S.I., Gilchrist B.A., Paller A.S., Leffell D.J., eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. vol. 1: 635–6.
2. Kwon O.S., Hwang E.J., Bae J.H., Park H.E., Lee J.C., Youn J.I., Chung J.H. Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2003; 19(2): 73–80.
3. Elder D., Elenitsas R., Johnson B., Murphy G.F., Xu X., eds. Lever's histopathology of the skin. 10th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2008: 795–8.
4. Kim H.S., Park E.J., Kwon I.H., Kim K.H., Kim K.J. Clinical and histopathologic study of benign lichenoid keratosis on the face. *Am. J. Dermatopathol.* 2013; 35(7): 738–41.
5. Mohamed M., Amri M., Njim L., Jribi M., Zakhama A., Zili J. Pigmented keratosis on the face. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2013; 140(5): 390-2.
6. Hafner C., van Oers J.M., Hartmann A., Landthaler M., Stoehr R., Blaszyk H., et al. High frequency of FGFR3 mutations in adenoid seborrheic keratoses. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126(11): 2404–7.
7. Brueckes A.K., Kalia S., Trotter M.J. Overexpression of p27 KIP1 in seborrheic keratosis. *J. Cutan. Med. Surg.* 2007; 11(5): 174–8.
8. Ruas M., Gregory F., Jones R., Poolman R., Starborg M., Rowe J., et al. CDK4 and CDK6 delay senescence by kinase-dependent and p16INK4a-independent mechanisms. *Mol. Cell Biol.* 2007; 27(12): 4273–82.
9. Seargent J.M., Loadman P.M., Martin S.W., Naylor B., Bibby M.C., Gill J.H. Expression of matrix metalloproteinase-10 in human bladder transitional cell carcinoma. *Urology.* 2005; 65(4): 815-20.
10. Morgan D. Cell Cycle: Principals of Control. London: New Science Press Ltd.; 2007: 145–6.
11. Mitrea D.M., Yoon M.K., Ou L., Kriwacki R.W. Disorder-function relationships for the cell cycle regulatory proteins p21 and p27. *Biol. Chem.* 2012; 393(4): 259–74.
12. Pellegata N.S., Quintanilla-Martinez L., Siggelkow H., Samson E., Bink K., Hofler H., et al. Germ-line mutations in p27 Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006; 103(42): 15558–63.

Поступила 24.06.16

Принята к печати 20.09.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.516-076.5

Молочкова Ю.В.¹, Хлебникова А.Н.²

КЛИНИКО-ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АССОЦИИИ КРАСНОГО ПЛОСКОГО ЛИШАЯ

¹Отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, г. Москва, Россия;

²Кафедра кожных и венерических болезней ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва, Россия

Знание особенностей морфологического строения атипичных форм красного плоского лишая необходимо для правильной диагностики красного плоского лишая. В связи с большим количеством атипичных форм постановка диагноза часто требует проведения гистологического исследования биоптата пораженной кожи. Статья посвящена описанию патоморфологических особенностей типичного и некоторых атипичных форм красного плоского лишая, наблюдавшихся за последние годы в отделении дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Ключевые слова: типичный красный плоский лишай; атипичный красный плоский лишай; гистологическое исследование; патоморфологическая картина; иммуноморфологическое исследование.

Для цитирования: Молочкова Ю.В., Хлебникова А.Н. Клинико-патоморфологические ассоциации красного плоского лишая. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016; 19(5): 286-290. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-5-286-290>

Molochkova Yu.V.¹, Khlebnikova A.N.²

CLINICAL AND PATHOLOGICAL RED FLAT DEPRIVING ASSOCIATION

¹Department of dermatovenerology and dermatooncology; Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, 129110, Russian Federation;

²Chair of dermatovenerology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

Knowledge of the morphological structure of atypical forms of lichen planus is necessary for the correct diagnosis of lichen planus. Due to the large number of atypical forms, diagnosis often requires a histological examination of the affected skin. The article describes pathological features of typical and some atypical forms of lichen planus, observed in recent years in the department of dermatology of Moscow Regional Research and Clinical Institute.

Key words: typical lichen planus; atypical lichen planus; histological examination; pathomorphological picture; immuno-morphological features.