

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-4-541-552

АКТИНИЧЕСКИЙ КЕРАТОЗ, СОВРЕМЕННЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И АКТУАЛЬНОСТЬ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

А.А. СЫДИКОВ¹, Г.Б. ПЯГАЙ², О.Г. ПЯГАЙ³

¹ Ферганский медицинский институт общественного здоровья, Фергана, Республика Узбекистан

² Ташкентский государственный стоматологический институт, Ташкент, Республика Узбекистан

³ Кожно-венерологический диспансер № 9, Санкт-Петербург, Российская Федерация

В статье приводится обзор литературных данных по эпидемиологии актинического кератоза (АК), патогенезу заболевания, сложности клинической дифференциации АК от плоскоклеточного рака кожи (ПКРК). Показаны различные точки зрения авторов по поводу прогноза развития заболевания и его гистологического сродства с ПКРК, что определяет важность проблемы ранней диагностики процесса трансформации. В качестве ранних диагностических тестов, позволяющих определить процесс малигнизации на ранних этапах, исследователи предлагают различные маркёры, такие как p16, p53, p63 и др. Авторы обосновывают это наличием мутаций генов, экспрессирующих данные белки, что непосредственно отражается на патогенезе заболевания. Другая группа авторов, учитывая значительную роль воспалительного процесса в патогенезе АК, предлагает определять уровень различных цитокинов, тем самым подчёркивая определяющую роль УФ-излучения в запуске всего патогенетического каскада развития АК. При этом большинством авторов признаётся роль различных белков в качестве ранних иммуногистохимических (ИГХ) маркёров неблагоприятного сценария болезни. Описаны патогенетические механизмы воздействия маркёров p16, p53, p63, Bcl-2 и др. На данном этапе ведутся исследовательские работы по определению новых маркёров, таких как claudin, T-Cadherin и др. Несмотря на полученные результаты, поиск ранних маркёров малигнизации продолжается, и определены его перспективные направления. В августе 2023 г. был проведён поиск в базе данных PubMed Clinical Queries по ключевым терминам «actinic keratosis», «pathogenesis of actinic keratosis», «progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma». Стратегия поиска включала все клинические испытания, наблюдательные исследования, сообщения о случаях и обзоры литературы, опубликованные за последние 10 лет. Исключения составили сообщения из источников без рецензирования (учебные и методические пособия, рекомендации и сборники конференций). Информация, полученная в результате поиска, была использована при составлении данной статьи.

Ключевые слова: актинический кератоз, патогенез, клинические формы, ранние диагностические маркёры, прогрессирование, плоскоклеточный рак, предраковые заболевания кожи.

Для цитирования: Сыдиков АА, Пягай ГБ, Пягай ОГ. Актинический кератоз, современные данные о патогенезе заболевания и актуальность ранней диагностики. *Вестник Авиценны*. 2023;25(4):541-52. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-541-552>

CURRENT VIEWS ON THE PATHOGENESIS AND EARLY DIAGNOSIS OF ACTINIC KERATOSIS

A.A. SYDIKOV¹, G.B. PYAGAY², O.G. PYAGAY³

¹ Fergana Medical Institute of Public Health, Fergana, Republic of Uzbekistan

² Tashkent State Dental Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

³ Dermatology and Venereology Dispensary № 9, St. Petersburg, Russian Federation

The article provides an overview of the epidemiology and pathogenesis of actinic keratosis (AK) and its clinical differentiation from cutaneous squamous cell carcinoma (SCC). The authors present varying perspectives on the prognosis of the disease's development and its pathogenetic link to SCC, highlighting the significance of early diagnosis of the malignant transformation. Researchers suggest several markers, such as p16, p53, and p63, to identify the malignant transition in its early stages. The authors support their hypothesis by offering that mutations in genes that express these proteins directly impact the progression of the disease. Another group of authors, recognizing the significant role of inflammation in the pathogenesis of AK, suggest determining the level of various cytokines, emphasizing the essential role of UV radiation in triggering the entire pathogenetic cascade of AK development. Meanwhile, most authors acknowledge that various proteins act as early immunohistochemical (IHC) markers of an unfavorable disease prognosis. They describe the pathogenetic mechanisms of the effect of markers such as p16, p53, p63, and Bcl-2. Research is underway to identify new markers, such as claudin and T-cadherin. In August 2023, a search was conducted on the PubMed Clinical Queries database using keywords such as "actinic keratosis", "pathogenesis of actinic keratosis", and "progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma" to look for early markers of malignancy. The search strategy included clinical trials, observational studies, case reports, and literature reviews published in the last decade. However, sources without peer review, such as educational and methodological guidelines, recommendations, and conference proceedings, were excluded. The information obtained through this search was used to compile this article, and promising directions for the search for early malignancy markers were identified.

Keywords: Actinic keratosis, pathogenesis, clinical forms, early diagnostic markers, progression, squamous cell carcinoma, precancerous skin diseases.

For citation: Sydikov AA, Pyagay GB, Pyagay OG. Aктинический кератоз, современные данные о патогенезе заболевания и актуальность ранней диагностики [Current views on the pathogenesis and early diagnosis of actinic keratosis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(4):541-52. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-4-541-552>

ВВЕДЕНИЕ

Рост онкологических заболеваний во всём мире является одной из актуальнейших проблем современной медицины, а онкологическая патология кожи у человека составляет значительный удельный вес в структуре заболеваемости, уступая лишь раку груди и матки у женщин [1]. Проблема профилактики данных заболеваний тесно связана с глубоким пониманием патогенеза онкологических заболеваний, онкологической настороженности, включающей раннее выявление предраковых состояний, своевременного лечения с целью профилактики малигнизации. Предраковые состояния кожи в большинстве случаев возникают на открытых участках кожи, подверженной длительному солнечному воздействию. Частота вышеуказанных заболеваний составляет от 10 до 15%, а их диагностика, особенно на ранних стадиях, является большой проблемой [2]. В лечебные учреждения пациенты с такими нозологическими единицами зачастую обращаются уже в запущенных стадиях. Последнее связано с тем, что многие предраковые и раковые заболевания очень сходны с воспалительными дерматозами, как по течению, так и по клиническим проявлениям. В итоге, поздняя диагностика приводит к развитию осложнений, росту неоперабельных опухолей и обезображиванию тела даже при успешном лечении. В дерматоонкологии наиболее частым и актуальным предраковым заболеванием является АК, который некоторые учёные относят к облигатной группе предраковых заболеваний [3].

АК (солнечный кератоз) является кератотическим и эритематозным поражением, возникающим на коже взрослого человека, подверженного хроническому воздействию света [2-4]. АК ранее считался предраковым поражением с низким индивидуальным потенциалом озлокачествления и возможностью спонтанной регрессии. Однако, учитывая появление АК на хронически повреждённой солнцем коже, близость АК и ПКРК, гистологическое и молекулярное сходство между ними, продолжают дебаты относительно того, являются ли они отдельными, но развивающимися в тандеме патологиями, или один ведёт непосредственно к другому. В одном проспективном фотографическом мониторинге – исследовании в течение 5 лет – оказалось, что 65% случаев ПКРК возникли на месте ранее документированных АК [3].

Прогрессирование АК в инвазивный ПКРК, по данным различных авторов, происходит от 0 до 0,53% на одно поражение АК в год [4, 5]. В работе американских учёных выявлено, что у 0,6% пациентов ПКРК развивается на месте очага АК в течение первого года и в 2,57% случаях – в течение 4 лет, соответственно [5]. Математические модели, полученные из исследования, проведённого Marks R et al ещё в 80-х годах прошлого века, показывают, что при наличии у человека в среднем 7 очагов АК, вероятность развития ПКРК в течение 10 лет составляет примерно 10% [5]. Одно исследование, посвящённое оценке частоты рецидивов АК, выявило возобновление заболевания у 57% очагов поражения. Данный факт свидетельствует, что АК без адекватного лечения является динамическим хроническим состоянием с относительно низкой вероятностью спонтанной полной регрессии. Учитывая риск прогрессирования в инвазивный ПКРК и отсутствие точных прогностических способов определения повреждений, подтвержденных риску прогрессирования, становится очевидным необходимость адекватного лечения АК и путей канцерогенеза [6].

Эпидемиологические данные демонстрируют высокую частоту встречаемости АК в популяциях с преобладанием 1-3 фототипа кожи и увеличение случаев АК в последние десятилетия в мировой клинической практике. Во всём мире АК перерождает

INTRODUCTION

Cancer is one of the most pressing problems in modern medicine, and skin cancer is a significant contributor to morbidity rates, ranking second only to breast and uterine cancer in women [1]. Preventing diseases related to cancer is intertwined with a thorough comprehension of carcinogenesis and a high index of suspicion for cancer, including early detection of precancerous conditions and treating them promptly to prevent malignant transformation. In most cases, precancerous cutaneous conditions appear in the sun-exposed areas, particularly in older individuals who have experienced decades of sun. The incidence rate of these diseases ranges from 10 to 15%, and their diagnosis, particularly in the early stages, poses a significant challenge [2]. Patients with neoplastic diseases often seek medical care in advanced stages. Patient delays in seeking medical help are mainly because many precancerous and cancerous diseases closely resemble inflammatory dermatoses in terms of clinical presentation. Consequently, delayed diagnosis leads to complications such as tumor unresectability and body disfigurement, even with successful treatment. Among the most common and critical precancerous diseases in dermatologic oncology is AK, which some scientists classify as obligatory precancerous lesions [3].

AK, also known as solar keratosis, is a keratotic and erythematous lesion on the skin of adults chronically exposed to sunlight [2-4]. AK was once considered a premalignant lesion with low individual potential for invasive malignancy and potential for spontaneous regression. However, due to the development of AK in chronically sun-damaged skin and the potential progression of AK to SCC with histological and molecular similarities between them, there is an ongoing debate about whether they are separate lesions that develop concurrently or if one leads directly to the other. In a photographic monitoring study over 5 years, 65% of SCC cases were found to have arisen at the site of previously documented AK [3].

The risk of progression from AK to invasive SCC ranges from 0 to 0.53% per lesion per year, according to various studies [4, 5]. Marks R et al (1988) suggest that SCC develops at the site of the AC lesion in 0.6% of patients within the first year and 2.57% of cases within four years. The mathematical models derived from research conducted by the authors in the 1980s show that if a person has an average of 7 lesions of AK, they have approximately a 10% chance of developing SCC within 10 years [5]. A study conducted to assess the recurrence rate of AK found that nearly 57% of the lesions experienced a recurrence of the disease. The recurrence rate indicates that AK if left untreated, is a persistent chronic condition unlikely to regress entirely. In the absence of accurate prognostic methods for identifying lesions at risk of progression, and given the potential risk of progression to invasive SCC, it is imperative to provide adequate treatment for AK and field carcinogenesis [6].

There has been a rise in cases of AK in recent years, particularly within populations with Fitzpatrick skin type I-III. AK has become the most common carcinoma *in situ* in humans worldwide. Many factors increase the risk of AK, including age, gender, and cumulative exposure to UV radiation. Patients with AK often have specific physical characteristics such as dermatoheliosis, freckles, wrinkles, and solar lentigo. Other factors that increase the risk of AK include geographical location close to the equator and at higher altitudes, frequent sun exposure, sensitive skin, cases of sunburn in childhood, certain genetic disorders such as xeroderma

ется в самую частую карциному у человека *in situ*. Помимо пола и возраста, изучаются и другие факторы риска, связанные с кумулятивным воздействием ультрафиолетового (УФ) облучения. У большого АК часто отмечаются характерные признаки: дерматогелиоз, веснушки, морщины и солнечное лентиго. Географические факторы (высота и широта), увеличенные временные периоды нахождения на солнце (поездки в жаркие страны, мода на «загар»), чувствительная кожа, случаи частых солнечных ожогов в детстве, особенности фототипа индивидуума, генетические нарушения (пигментная ксеродерма), а также иммунодефицит благоприятствуют развитию АК. Половые различия в профессиональном плане воздействия УФ облучения объясняют большую распространённость АК у мужчин, чем у женщин, в особенности у молодых людей [7].

Классификацию предзлокачественных и злокачественных заболеваний можно разделить на две категории. Первая – клиническая, характеризующая клиническую картину, которую врач наблюдает визуально, и вторая – гистологическая, после проведения диагностической биопсии. Как мы уже описывали, АК интересен тем, что он стоит на пороге злокачественности, а ряд авторов даже рассматривает его как начальную стадию ПКРК [7, 8].

В зависимости от клинической картины заболевания АК классифицируется на следующие формы: гиперкератотический, атрофический, кожный рог, веррукозный, пигментированный, лихеноидный. При этом чётких клинических границ между АК и ПКРК нет, что свидетельствует о сложностях их диагностирования [9].

В недавнем исследовании, проведённом немецкими учёными Schmitz L et al (2016), при изучении больных АК выяснено, что из 892 случаев только у 53,8% людей заболевание соответствовало как клинической классификации E.A. Olsen, так и гистологической классификации Roberth-Huber, и самое интересное, что между этими классификациями не было значительной корреляции [10].

АК в основном вызван неионизирующим излучением, в результате хронического воздействия УФ-излучения преимущественно на кожу головы и тыльную сторону рук у светлокожих людей. Разъяснение потенциального влияния солнечного света на молекулярно-генетические данные, а также на УФ-В-специфичные мутации p53 приводилось в работе Ziegler A et al ещё в конце прошлого столетия [11]. Существует высокая распространённость АК среди тех, кто страдает от хронической иммуносупрессии, особенно это касается реципиентов с пересаженными органами, но также и пациентов, длительное время получающих лечение иммуносупрессантами, при воспалительных заболеваниях кишечника, например при болезни Крона. Другими возможными факторами риска являются воздействие мышьяка и частое посещение солярия. Говоря о провоцирующих факторах АК, нельзя забывать о применении псоралена при лечении хронических дерматозов, рентгеновские лучи или радиоизотопные методы терапии при онкопатологии [12].

В то время как УФ-А (320-400 нм) инициирует фотоокислительный стресс, способствуя появлению характерных мутаций ДНК, спектр УФ-В-облучения (290-320 нм) непосредственно индуцирует образование димера циклобутана (тимина) в ДНК и РНК. В случае отсутствия соответствующих механизмов репарации данные изменения ДНК инициируют ряд мутаций кератиноцитов, способствующих развитию и прогрессированию АК [13].

Ассоциация между кожными типами вируса папилломы человека (ВПЧ) и канцерогенезом кожи хорошо известна с 1978 г. на примере пациентов с верруциформной эпидермодисплазией [14]. По мнению Barr BB et al, вирусы папилломы человека играют

pigmentosum, and immunodeficiency. Men are more likely than women to develop AK, particularly at a young age, due to differences in occupational UV exposure [7].

Premalignant and malignant diseases can be classified into clinical and morphological categories. The clinical assessment is based on objective observations, while the morphological evaluation is based on a diagnostic biopsy. AK is of particular interest as AK and SCC represent the same disease process at different stages of evolution, and some experts even regard it as the initial stage of SCC [7, 8].

AK can be classified into different forms depending on the clinical picture of the disease. These forms include hyperkeratotic, atrophic, cutaneous horn, verrucous, pigmented, and lichenoid. It is important to note that no clear clinical boundaries between AK and SCC make their diagnosis difficult [9].

According to a recent study by Schmitz L et al (2016) on patients with AK, only 53.8% of the 892 cases had the disease consistent with the Olsen clinical classification scheme and the Roewert-Huber histological classification system. Interestingly, no significant correlation was found between these classifications [10].

AK is mainly caused by non-ionizing radiation, which results from chronic exposure to UV radiation. This exposure is more common on the scalp and back of the hands in fair-skinned individuals. The potential impact of sunlight at the molecular and genetic levels and UVB-specific p53 mutations was explained in a study conducted by Ziegler A and colleagues in the late 20th century [11]. AK has a high prevalence among individuals with chronic immunosuppression, particularly among organ transplant recipients and those who receive long-term immunosuppressant treatment for inflammatory bowel diseases, such as Crohn's disease. Other potential risk factors include consistent exposure to arsenic and frequent use of tanning beds. When discussing the factors that trigger AK, it is essential to consider using psoralen to treat chronic dermatoses and X-ray or radioisotope therapy in cancer treatment [12].

UV-A radiation (320-400 nm) causes photo-oxidative stress, which leads to the development of characteristic DNA mutations. On the other hand, UV-B radiation (290-320 nm) directly triggers the formation of cyclobutane (thymine) dimer in DNA and RNA. If the appropriate repair mechanisms are impaired, these DNA changes can result in several keratinocyte mutations that contribute to the development and progression of AK [13].

The link between different types of human papillomavirus (HPV) and skin cancer has been established since 1978 in patients with epidermodysplasia verruciformis [14]. According to Barr BB et al (1989), HPV can play a significant role in causing AK [15]. Cutaneous HPV types and, in rare cases, genital HPV types have been found in AK [16]. Studies have shown that the viral protein E6, found in cutaneous HPV, can have oncogenic effects. The oncogenic effects are associated with E6 interacting with the proapoptotic buck protein, which inhibits apoptosis. Another study found that although HPV presence in skin cells was low, it potentiated the effects of other risk factors such as sun exposure, light skin, and old age in the development of AK [17].

AK can occur as a single lesion or form a field of cancerization in sun-exposed areas. Interestingly, approximately ten subclinical lesions develop in this field for every visible focus of AK. This phenomenon is often noticed on the forehead or the back of the hand. After genetic alternations occur, the cell forms a clonal unit, giving rise to new dysplastic cell clones. These dysplastic

важную роль канцерогенов в этиопатогенезе АК [15]. При АК были обнаружены кожные типы и, редко, генитальные типы ВПЧ [16]. Онкогенные эффекты были детально описаны для вирусного белка Е6 при кожных ВПЧ, суть которых сводится к взаимодействию Е6 с проапоптотическим бак-белком, что приводит к ингибированию апоптоза. Исследование взаимосвязи между воздействием солнца, ВПЧ и развитием АК выявило, что несмотря на то, что присутствие ВПЧ в ДНК клеток кожи было небольшим, ВПЧ-инфекция потенцирует эффекты от выявленных факторов риска, таких как долгое пребывание на солнце, светлая кожа, пожилой возраст [17].

АК может возникать как единичное поражение или образовывать «поле канцеризации» на участках, подверженных воздействию солнца. Интересный факт: на один видимый очаг АК приходится около десяти субклинических очагов, которые и образуют это поле. Особенно часто это явление можно заметить на коже лба или тыльной стороны кисти. После возникновения генетических изменений клетка первоначально образует клональную единицу и даёт начало новым клонам диспластических клеток. Эти диспластические клетки формируют очаг, который может образоваться в короткие сроки после первоначального генетического изменения или проявиться годы спустя. В первую очередь, следует обращать внимание на горизонтальное расширение диспластического поля, которое является следующим шагом к злокачественной опухоли. Возникновение полей канцеризации видно почти на всех эпителиальных поверхностях, включая, например, лёгкое, шейку матки, грудь и толстую кишку [18].

Современные представления об этиопатогенезе АК затронуло такие объективные исследования, как молекулярная генетика. Взаимосвязь АК и ПКРК чётко проявляется в связанных с раком молекулярных изменениях, где обнаруживаются сходные мутации как при АК, так и при ПКРК. Это генетическое сродство поддерживает злокачественную сущность АК с момента её возникновения. Исследования определили высокую частоту мутаций гена-супрессора опухолей p53 и повышенную экспрессию теломеры трансформированных кератиноцитов [19].

Патогенез АК можно разделить на три категории. Первая – активация провоспалительных медиаторов воспаления, вторая – подавление проапоптотических белков и третья – прямое повреждение ДНК кератиноцитов [18].

Воспалительный процесс индуцируется продукцией арахидоновой кислоты, провоспалительных цитокинов с одновременной активацией тучных клеток, ингибирующего фактора миграции макрофагов. Последствиями активации этих медиаторов является перекисное окисление липидов, увеличение уровня Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса в очагах АК, повышение p53 и Bcl-2, уменьшение Fas (CD 95) и Fas-лиганда, являющихся важными исходными факторами апоптоза клеток, мутировавших под воздействием УФ [20]. В поражениях, которые прогрессировали до ПКРК наблюдается отчётливая связь между воспалением и развитием АК. В таких случаях АК, прежде чем стать инвазивным, проходит воспалительную фазу. Эффективность противовоспалительной терапии при лечении АК наглядно подтверждает данный факт [18, 19].

Чрезмерное воздействие УФ-излучения и окислительный стресс также имеют значение в процессе канцерогенеза. Результатом его является выработка активных форм кислорода, приводящая к перекисному окислению липидов с последующим разрушением клеток и изменением геномной и митохондриальной ДНК [19]. Изменения в пути трансдукции происходят в результате фосфорилирования мембранной тирозинкиназы, а также изменений в эпидермальном факторе роста, в RAS и RAF. Кроме того,

cells form lesions that may develop shortly after the initial genetic change or appear years later. At first, it's essential to pay attention to the horizontal expansion of the dysplastic field, which is the next step toward a malignant tumor. The occurrence of fields of cancerization is visible on almost all epithelial surfaces, such as the lung, cervix, breast, and colon [18].

Studies on the molecular genetics of AK reflect current views on its etiopathogenesis. The relationship between AK and SCC is evidenced by cancer-associated molecular alterations, where similar mutations are found in both AK and SCC. This genetic affinity maintains the malignant nature of AK from its onset. Studies have identified a high frequency of p53 tumor suppressor gene mutations and increased telomerase expression in transformed keratinocytes [19].

The pathogenesis of AK can be divided into three categories. These include the activation of pro-inflammatory mediators of inflammation, the suppression of proapoptotic proteins, and direct damage to the DNA of keratinocytes [18].

The production of arachidonic acid and pro-inflammatory cytokines triggers the inflammatory process. This leads to the simultaneous activation of mast cells, which release an inhibitory factor that prevents macrophage migration. As a result, lipid peroxidation occurs, and there is an increase in the levels of T-lymphocytes and Langerhans cells in AK lesions. Additionally, there is an increase in the expression of p53 and Bcl-2, while the expression of Fas (CD95) and Fas-ligand decreases. These factors play a crucial role in the initial stages of apoptosis (programmed cell death) in cells mutated due to UV radiation exposure [20]. Lesions that progress to SCC have a definite correlation with inflammation and the emergence of AK. In these instances, AK undergoes an inflammatory phase before turning invasive. The efficacy of anti-inflammatory treatment in AK therapy strongly supports this observation [18, 19].

Excessive exposure to UV radiation and oxidative stress contribute to carcinogenesis by producing reactive oxygen species, which leads to lipid peroxidation, cell destruction, and changes in genomic and mitochondrial DNA [19]. Phosphorylation of membrane tyrosine kinase leads to changes in the transduction pathway and epidermal growth factor, RAS, and RAF. Additionally, nuclear factor κB dissociates from the inhibitory complex B [19]. These changes cause the production of cytokines, including interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF), and IL-6, and activate the arachidonic acid pathway. This, in turn, leads to the movement of transcription factors into the cell nuclei and the alteration of gene expression [7, 19].

Impaired apoptosis can result from suppressing, eliminating, or activating apoptotic mediators. Proapoptotic tumor suppressor genes and p53 apoptosis activity also play a role [19, 20]. At the early stage of skin tumors, a mutation of the p53 tumor suppressor gene is induced by UV radiation [21]. A range of genetic abnormalities can trigger the generation of tumor angiogenic phenotype. These abnormalities include the activation of oncogenes and increased functioning of suppressor genes [22, 23]. Tumor neovascularization increases the likelihood of cancer cells spreading through the circulatory system and forming metastases [23].

Many researchers have studied the use of the apoptosis marker p16 in the diagnosis and prognosis of AK. The tumor suppressor p16 is encoded as CDKN2, and mutations in the p16 gene have been identified as the first gene lesion in the progression from normal skin to SCC. It is worth noting that p16 expression

отмечается диссоциация ядерного фактора кВ из ингибирующего комплекса В [19]. Эти изменения приводят к выработке цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли (ФНО) и IL-6, а также активации пути арахидоновой кислоты. В результате происходит перемещение факторов транскрипции в ядра клеток и изменение экспрессии генов [7, 19].

Нарушение апоптоза происходит в результате подавления, устранения или активации апоптотических медиаторов, таких как p16 и CD95, связанных с ФНО, и проапоптотических генов-супрессоров опухоли. Определённую роль играет и регуляция активности апоптоза p53 [19, 20]. Так, на ранней стадии опухолей кожи возникает индуцированная УФ-излучением мутация гена-супрессора опухоли p53 [21]. Ряд генетических отклонений, лежащих в основе малигнизации, к примеру активация онкогенов и повышенное функционирование генов-супрессоров, может запустить процесс переключения – трансформацию клеток опухоли в ангиогенный фенотип [22, 23]. Вместе с этим, неопластические сосуды увеличивают вероятность метастатического распространения раковых клеток по кровеносной системе [23].

В диагностике и прогнозе АК многими авторами изучался маркер апоптоза p16. Супрессор опухоли p16 кодируется как CDKN2. Мутации гена p16 обнаружены при АК, как первое идентифицируемое повреждение гена в процессе прогрессии от нормальной кожи до ПКРК. Следует отметить, что экспрессия p16 более выражена в очагах поражения после УФ-облучения культивируемых меланоцитов [24]. Это увеличение может быть связано с мутацией в гене CDKN2A и экспрессией белка p16INK4a. Кроме того, отмечено, что УФ-излучение индуцирует экспрессию p16 в нормальных клетках многослойного плоского эпителия [25]. Увеличение p16 может рассматриваться как защитный механизм для предотвращения распространения аномальных клеток, повреждённых УФ-излучением [26].

Было сделано предположение, что возможна заметная разница в экспрессии p16 между нормальной кожей, АК, ПКРК *in situ* и инвазивным ПКРК. Установлено, что повышенная экспрессия p16 наблюдается больше в ПКРК *in situ*. Авторы обращают внимание на то, что в биоптатах кожи АК повышенная экспрессия p16 наблюдается в базальном и супрабазальном слоях эпидермиса, а в большинстве случаев ПКРК *in situ* – избыточная экспрессия во всей толщине эпидермиса [24].

Опухолевый белок p63 (p63) является фактором транскрипции семейства генов p53, участвующим в дифференцировке нескольких тканей, включая многослойный плоский эпителий. p63 выступает опухолевым супрессором, который, вероятно, играет роль в развитии ПКРК и, возможно, предраковых и доброкачественных опухолей кожи. Иммуногистохимически маркер p63 широко используется для классификации опухолей, но опубликованные данные о его экспрессии при раке противоречивы. Белок p63 в норме отчётливо окрашивается в базальных клетках эпидермиса. Несколько исследовательских групп продемонстрировали высокую экспрессию p63 в базальном слое кожи, поражённой АК, хотя процент p63-позитивных клеток был ниже, чем при ПКРК. В ряде работ авторов наблюдается высокая экспрессия p63 в биоптатах кожи больных ПКРК [27].

По данным Abbas O et al, экспрессия белка p63 сохраняется по мере прогрессирования болезни при АК в 90% случаев, плоскоклеточном раке *in situ* – в 87%, бовеноидном папулёзе – в 60% и плоскоклеточном раке – в 100%, соответственно, без статистически значимых различий данных болезней [28]. Схожая работа также представлена в статье Moses MA et al, где утверждается важная роль белка p63 в дифференцировке клеток и онкогенезе опухолей кожи [29].

is more significant in lesions subject to UV irradiation of cultured melanocytes [24]. The increase may be due to a mutation in the CDKN2A gene, which causes the expression of the p16INK4a protein. In addition, it is noted that normal stratified squamous epithelial cells produce more p16 protein when exposed to UV radiation. [25]. An increase in p 16 may be considered a protective mechanism to prevent the proliferation of abnormal cells damaged by UV radiation [26].

It has been suggested that there may be a noticeable difference in p16 expression between normal skin, AK, and SCC *in situ* and invasive SCC. It has been established that increased expression of p16 is observed more in SCC. Research suggests that there may be a significant difference in the expression of p16 between normal skin, AK, and SCC *in situ* and invasive SCC. It has been established that there is a greater expression of p16 in SCC *in situ*. The authors note that in skin biopsies of AC, increased expression of p16 is observed in the basal and suprabasal layers of the epidermis. In most cases of SCC *in situ*, there is an overexpression of p16 throughout the entire epidermis thickness [24].

Tumor protein p63, typically referred to as p63, is a transcription factor that belongs to the p53 gene family. It is vital in differentiating various tissues, including stratified squamous epithelium. As a tumor suppressor, p63 is believed to be involved in developing SCC and potentially in precancerous and benign skin tumors. The p63 protein is usually found in the basal cells of the epidermis, and it is widely used as an immunohistochemical marker to classify tumors. However, the published data on its expression in cancer are inconsistent. Several research groups have reported high p63 expression in the basal layer of skin in AK, although the percentage of p63-positive cells was lower than that in SCC. In several studies, increased expression of p63 was observed in skin biopsies of patients diagnosed with SCC [27].

Abbas O et al (2011) reported that the expression of p63 protein remains constant in 90% of AK cases, 87% of squamous cell carcinoma *in situ* cases, 60% of bowenoid papulosis cases, and 100% of squamous cell carcinoma cases. There are no significant differences in the expression of p63 protein between these diseases [29]. Moses MA et al (2019) also highlight the crucial role of the p63 protein in cell differentiation and skin tumor oncogenesis [30].

There are multiple biomarkers of apoptosis, one of which is the p53 protein. P53 is the most commonly mutated tumor suppressor gene and contributes to the development of cancers such as basal cell carcinoma (BCC) and SCC. The p53 protein functions through two main pathways: firstly, it activates p21, which inhibits cyclin-dependent kinases (CDK), leading to cell cycle arrest, and secondly, it activates PUMA, which inhibits Bcl-2, an inhibitor of apoptosis, resulting in cell death. Additionally, the CDKN2N gene, when mutated, increases the risk of melanoma. This gene activates p16, another CDK inhibitor, and p14ARF, inhibiting Mdm2. Normally, Mdm2 impairs p53, inhibiting Mdm2 can lead to p53 activation and apoptosis [30].

The p21 protein belongs to the tumor suppressor gene family and functions as a CDK. It plays an essential role in cell growth, differentiation, and apoptosis. The protein p21 WAF1/CIP1 is considered a universal inhibitor of cyclin-dependent G1 kinase and can be induced by either a p53-dependent or independent pathway. Its expression is regulated by p53 in response to DNA damage. Once produced, p21 binds with CDK, preventing phosphorylation of its substrates and halting cell cycle progression. This provides the cell with sufficient time to repair its DNA,

Одним из дополнительных биомаркёров апоптоза является белок p53, который представляет собой наиболее часто мутурируемый ген-супрессор опухолевого роста, участвующий в патогенезе канцерогенеза, в частности при базальноклеточном раке кожи (БКРК) и ПКРК. p53 действует через два основных пути: 1) активацию p21 (ингибитора циклин-зависимой киназы – cyclin-dependent kinases, CDK), которая приводит к остановке клеточного цикла, и 2) активацию pUMA, которая ингибирует Bcl-2 (ингибитор апоптоза), тем самым приводя к гибели клеток. CDKN2N – ген, который при мутировании приводит к риску возникновения меланомы, действует через 1) активацию p16 (другого ингибитора CDK) и 2) активацию p14ARF, который ингибирует Mdm2 (который обычно ухудшает p53) [30].

Белок p21 является членом семейства генов-супрессоров опухолей, который действует, как CDK, и необходим для роста, дифференцировки и апоптоза клеток. Считается, что белок p21 WAF1/CIP1 является универсальным ингибитором циклин-зависимой G1 киназы и индуцируется p53-зависимым или независимым путём. Экспрессия p21 регулируется p53 в ответ на повреждение ДНК. После чего p21 ассоциируется с CDK, предотвращая фосфорилирование его субстратов, и блокирует прогрессию клеточного цикла. Это даёт клетке время для восстановления ДНК, таким образом, предотвращая размножение повреждённого генетического материала. Также сообщается, что p21 уменьшает пролиферацию клеток и активирует блокирование p53 [31].

Следует отметить, что белок p21 не экспрессируется в эпидермисе, но выражен в потовых и сальных железах, эндотелии капилляров, в гладких мышцах по сравнению с новообразованиями кожи [30, 31].

По мнению Tron VA et al, белок p21 участвует в развитии ПКРК. Анализ экспрессии p21 показал положительные результаты для этого маркера в 23 случаях актинического кератоза. Маркер был идентифицирован в единичных кератиноцитах или в их небольших группах, а также в редких клетках в верхних слоях эпидермиса. В литературе другие исследователи сообщали о похожих аспектах. Белок p21 был положительным в АК и при этом наблюдался только в базальном и супрабазальном слоях, а также в верхних отделах шиповатого слоя [32].

Ещё в конце XX века появились сообщения о нарастающей позитивности маркера p21 в высоко и умеренно дифференцированном ПКРК. Экспрессия вышеуказанного маркера наблюдалась в I и II стадиях заболевания. Сходные результаты были получены и в других исследованиях, где авторы нашли гетерогенную позитивность белка p21 в биоптате кожи с плоскоклеточным раком независимо от степени дифференциации. По мнению последних, такой аспект довольно неожидан, потому что белок p21 является известным ингибитором CDK-активности, которая стимулирует прогрессирование клеточного цикла. В результате p21 может быть ранним фактором в плоскоклеточном канцерогенезе без непосредственной связи с прогрессированием в эти злокачественные опухоли [31].

Аналогичные результаты сообщаются в исследовании Brasanac D et al, где отмечается иммуноокрашивание белка p21 CIP1/WAF1 чаще при АК, чем при ПКРК *in situ* ($p=0,001$) и инвазивных поражениях ($p=0,0004$), соответственно. Ассоциация экспрессии p21 с АК и хорошо дифференцированным ПКРК на ранних стадиях предполагает, что экспрессия p21 может быть ранним маркером канцерогенеза, не связанным с прогрессированием в плоскоклеточный рак [33].

Ещё одним маркером, участвующим в процессе апоптоза, является белок Bcl-2. Было показано, что белок Bcl-2 подавляет

тем самым предотвращая повреждённый генетический материал от репликации. It is also known that p21 curbs cell proliferation and activates p53 blockade [31].

It is essential to note that p21 protein is not expressed in the epidermis but is expressed in sweat and sebaceous glands, capillary endothelium, and smooth muscles, as opposed to skin neoplasms but is expressed in sweat and sebaceous glands, capillary endothelium, and smooth muscles compared to skin neoplasms [30, 31].

Tron VA et al (1996) reported that p21 protein plays a crucial role in developing SCC. In their study, 23 cases of AK showed positive results for this marker. The expression of the marker was identified in single keratinocytes or small groups, as well as in rare cells in the upper layers of the epidermis. Other researchers have also reported similar findings. The AC tested positive for the p21 protein, which was observed only in the basal and suprabasal layers, as well as in the upper parts of the stratum spinosum [32].

During the late 20th century, there were increasing reports of the p21 marker's positivity in well- and moderately-differentiated SCC. Researchers found that the expression of this marker was present in stages I and II of the disease. Other studies also confirmed that p21 protein positivity was observed in skin biopsies with SCC, irrespective of the degree of differentiation. This aspect was entirely unexpected, as p21 is known to inhibit CDK activity that stimulates cell cycle progression. Therefore, p21 could be an early factor in squamous cell carcinogenesis without any direct connection to malignancy progression [31].

Brasanac D et al (2016) reported that immunostaining of the protein p21 CIP 1/ WAF 1 was more frequent in AK than in SCC *in situ* ($p=0.001$) and invasive lesions ($p=0.0004$), respectively. The study suggests that the expression of p21 may be an initial marker of carcinogenesis unrelated to the progression to squamous cell carcinoma. This association of p21 expression with AK and well-differentiated early-stage SCC may indicate that p21 expression is a promising early marker candidate for carcinogenesis [33].

The Bcl-2 protein is a marker involved in the process of apoptosis, which is an early sign of carcinogenesis. The protein suppresses apoptosis, and overexpression of it is found in several malignant tumors. Nakagawa K et al (1994) evaluated the IHC expression of the Bcl-2 protein in keratinocyte tumors and inflammatory skin diseases. The study found that the Bcl-2 marker was not observed in psoriasis, contact dermatitis, and seborrheic keratosis. However, the marker was highly expressed in Bowen's disease, AK, BCC, and SCC in 73%, 25%, 67%, and 100% of cases, respectively. The expression of the Bcl-2 marker in the skin biopsy of BCC, Bowen's disease, and SCC was limited to the affected areas only, and the surrounding normal skin did not express it at all. The atrophic form of AK was unresponsive, while the hypertrophic AK tissue reacted weakly with the anti-Bcl-2 antibody [34].

A study was conducted to investigate the role of the T-Cadherin marker in the SCC from AK. The findings suggest that high expression of this marker is observed in the upper layers of the stratum spinosum in skin biopsies for SCC, with partial or complete loss in the basal layer of the epidermis. The study's authors assert that the loss of T-cadherin in individual AK lesions may indicate the potential transformation of AK into aggressive SCC [35].

MUC1, a transmembrane glycoprotein, promotes the progression of some precancerous and malignant lesions. However, its role in skin lesions is not fully understood yet. Immunostaining analysis revealed that MUC1 is present throughout the cell

апоптоз, а избыточная экспрессия белка Vcl-2 обнаруживается в нескольких злокачественных опухолях. Nakagawa K et al провели работу по оценке ИГХ-экспрессии белка Vcl-2 в некоторых кератиноцитарных опухолях и при воспалительных заболеваниях кожи, а также выяснили её роль в развитии заболеваний. По результатам исследования обнаружено, что из 72 замороженных образцов ткани экспрессия маркера Vcl-2 не наблюдалась при псориазе, контактном дерматите и себорейном кератозе. В то же время высокая экспрессия вышеуказанного маркера отмечалась при болезни Боуэна в 73% случаев, АК – 25%, БКРК – 67% и ПКРК – 100% случаев, соответственно. При этом экспрессия маркера Vcl-2 в биоптате кожи БКРК, при болезни Боуэна и ПКРК была ограничена поражёнными участками, а окружающая нормальная кожа вовсе не экспрессировалась. Что касается АК, то атрофическая форма была без реакции, тогда как ткань с гипертрофическим АК слабо реагировала с антителом против Vcl-2 [34].

Большое исследование также проведено по поводу изучения роли маркера T-Cadherin (Т-кадгерин) в развитие ПКРК из АК. Результаты этих исследований показывают, что высокая экспрессия данного маркера наблюдается в биоптатах кожи ПКРК в верхних слоях шиповатого слоя с частичной или полной потерей в базальном слое эпидермиса. Авторы работы убеждённо настаивают на том, что потеря Т-кадгерина в отдельных поражениях АК может указывать на потенциальную трансформацию АК в агрессивный ПКРК [35].

Прогрессированию некоторых предраковых и злокачественных поражений способствует трансмембранный гликопротеин – муцин-1 (MUC1). Тем не менее, его функции в поражениях кожи ещё не до конца ясны. Иммуноокрашивание показало, что MUC1 присутствует на всей клеточной поверхности нескольких атипичных базальных кератиноцитов, ограниченных нижней третью эпидермиса при раке кожи *in situ* (KIN 1). В то время как в KIN 2, где атипичные кератиноциты занимают нижние две трети, MUC1 был локализован на апикальной поверхности некоторых атипичных кератиноцитов. Интересно, что в KIN 3, где атипичные кератиноциты распространяются по всей толщине, MUC1 был локализован на апикальной поверхности и по всей клеточной поверхности многих из этих клеток. Следует отметить, что в биоптате нормальной кожи экспрессия MUC1 не обнаруживается. Предполагают, что экспрессия MUC1 в АК будет индуцирована изменением стратификации и дифференцировки кератиноцитов и связана со степенью дисплазии, а не с толщиной эпидермиса [36].

В связи с тем, что вопрос перехода АК в ПКРК является актуальной проблемой, были также изучены уровень экспрессии и изменение активности маркера claudin-1. В исследовании были зарегистрированы 52 пациента с АК и 17 случаев здоровой ткани. Одновременно проводилась оценка нескольких маркеров, таких как антитела к p53, рецептору витамина D (VDR), claudin-1 и Langerin (CD207). По данным авторов, в биоптатах кожи отмечались солнечный эластоз, экспрессия p53 и экспрессия VDR по сравнению с контрольной здоровой тканью. Экспрессия маркера claudin-1 была более выражена в нормальной здоровой коже контрольной группы и менее выражена при АК, особенно в развитых его стадиях в местах с атипией кератиноцитов. Плотность клеток Лангерганса при тяжёлой форме АК была значительно ниже, чем в коже контрольной группы и при лёгких формах АК. По результатам исследования авторы предполагают, что claudin-1 может быть полезным в диагностике АК высокого риска [37].

Матриксные металлопротеиназы (ММП) -1, -9 участвуют в деградации коллагена всех типов и компонентов матрикса (эластин, протеогликан, ламинин). Кроме того, ММП активируют

surface of atypical basal keratinocytes limited to the epidermis's lower third *in situ* skin cancer (KIN 1). In KIN 2, where atypical keratinocytes occupied the lower two-thirds, MUC1 was localized to the apical surface of some atypical keratinocytes. Interestingly, in KIN 3, where atypical keratinocytes are distributed throughout the entire thickness, MUC1 was localized to the apical surface and throughout the cell surface of many of these cells. It is worth noting that MUC1 expression is not detected in normal skin biopsies. It is hypothesized that MUC1 expression in atypical keratinocytes is induced by keratinocyte stratification and differentiation changes and is associated with the degree of dysplasia rather than epidermal thickness [36].

Transitioning from AK to SCC is a pressing issue; therefore, a study was conducted on the expression and changes in the activity of the claudin-1 marker. The study included 52 patients with AK and 17 cases of healthy tissue. Multiple markers were assessed simultaneously, including antibodies to p53, vitamin D receptor (VDR), claudin-1, and Langerin. Solar elastosis, p53 expression, and VDR expression were observed in skin biopsies compared to control healthy tissue. The expression of claudin-1 was more prominent in the healthy skin of the control group and less pronounced in AK, especially in its advanced stages in areas with keratinocyte atypia. The density of Langerhans cells was significantly lower in severe forms of AK than in the skin of the control group and mild forms of AK. The results suggest that claudin-1 may be helpful in the diagnosis of high-risk AK [37].

Matrix metalloproteinases (MMPs) -1 and -9 are enzymes that play a crucial role in breaking down various components of the extracellular matrix, including collagen, elastin, proteoglycans, and laminin. These enzymes are also involved in angiogenesis, which is the formation of new blood vessels in the body. MMPs are activated when the skin is exposed to UV radiation, which triggers the expression of activator protein-1. The oncogenic effect of MMPs is achieved by activating a receptor called PAR-1, which can initiate the development of cancerous cells. Some experts believe increased MMP expression in the skin can lead to increased elastosis, promoting carcinogenesis. This can result in the neoplastic transformation of keratinocytes and the development of angiogenesis, which can invade the surrounding tissues [38].

Two main types of proteins (MMP-1 and MMP-9) are involved in developing human cancers. MMP-1 (also known as collagenase 1) is the primary enzyme responsible for breaking down collagen fibrils of types 1 and 3 and forming aggregates from the broken-down collagen. On the other hand, MMP-9 is implicated in cancer formation by triggering the enzymatic cleavage of the IL-2 α receptor, which leads to reduced proliferation of T lymphocytes. Additionally, MMP-9 plays a crucial role in the growth of tumors through the mediation of VEGF-induced angiogenesis. Some researchers suggest that MMP-1 and MMP-9 contribute to tumor growth by facilitating cancer progression, invasion, immune system evasion, and other aspects of carcinogenesis [39].

In a previous study, Tsukifuji R and colleagues detected MMP-1 in 25% of AK cases that transformed into SCC in 16 similar cases [40]. Poswar F et al (2013) analyzed MMP-9 expression in AK, BCC, and SCC. A biopsy specimen of SCC exhibited a marked positivity [41]. Verdolini R et al (2001) found significantly lower MMP-9 expression in AK than in SCC [30].

Based on the results of an IHC test, it has been observed that MMP-1 and MMP-9 expression levels in AK and BCC lesions, as well as in skin with solar elastosis, are closely linked to the chanc-

процессы физиологического и опухолевого ангиогенеза. В результате УФ-облучения происходит экспрессия активатора протеин-1 и активируется образование ММП. Онкологический эффект ММП достигается за счёт активации рецептора (PAR-1), что инициирует неопластическую трансформацию кератиноцитов. Существует мнение, что экспрессия ММП в коже связана с нарастанием степени эластоза. Последняя благоприятствует канцерогенезу, начиная с неопластической трансформации кератиноцитов и развитием ангиогенеза с инвазией в окружающие ткани [38].

Выделяют два основных типа (ММП-1 и ММП-9), участвующих в онкогенезе человека. ММП-1 (коллагеназа 1) – основная протеаза, отвечающая за разрушение коллагеновых фибрилл 1 и 3 типов и агрегацию разрушенного коллагена. ММП-9 участвует в канцерогенезе, активируя протеолитическое расщепление рецептора IL-2α, тем самым снижая пролиферативную способность Т-лимфоцитов. ММП-9 вносит определяющий вклад в опухолевый VEGF-опосредованный ангиогенез. По мнению ряда авторов, ММП-1 и -9 способствуют росту опухолей за счёт опухолевой прогрессии, инвазии, избегания иммунного надзора и других процессов онкогенеза [39].

В ранних публикациях Tsukifuji R et al сообщалось об обнаружении ММП-1 в 25% случаев с трансформацией АК в ПКРК, которая была выявлена при изучении 16 подобных образцов [40]. В работе Poswar F et al по исследованию экспрессии ММП-9 в очагах АК, БКРК и ПКРК определена выраженная реакция последнего в биоптате плоскоклеточным раком кожи [41]. Verdolini R et al определили, что экспрессия ММП-9 значительно ниже при АК по сравнению с ПКРК [30].

Уровень экспрессии ММП-1 и ММП-9, определяемый методом ИГХ, в очагах АК и БКРК, а также в коже с солнечным эластозом, показывает, что высокая экспрессия ММП связана с более высоким риском озлокачествления эпителиальных опухолей кожи и имеет чёткую корреляцию с их способностью к инвазии [43]. Выявление экспрессии ММП-1 и ММП-9 в очагах АК, вероятно, демонстрирует роль ММП в начальных стадиях канцерогенеза в процессе образования солнечного эластоза. Напротив, высокая экспрессия ММП-1 и ММП-9 в БКРК, объясняется злокачественным характером данного новообразования. В то же время, слабая экспрессия ММП в строме опухоли является отражением характера течения базальноклеточных карцином кожи, особенностью которых является местнодеструктирующий рост и очень редко метастазирующих. Общность АК, БКРК и очагов кожи с солнечным эластозом III-IV стадий, проявляющаяся наличием ММП-1 и ММП-9, доказывает роль УФ-индуцированного канцерогенеза, т.к. при этом создаётся способствующее микроокружение. Экспрессия ММП-1 и ММП-9 при АК и БКРК является дополнительным подтверждением роли ММП в способности эпителиальных опухолей к инвазивному процессу в окружающие ткани. Следовательно, ММП являются перспективными субстратами для совершенствования таргетной противоопухолевой терапии [41-43].

В качестве маркера пролиферации клеток можно оценивать пролиферирующий ядерный антиген клетки (PCNA – Proliferating Cell Nuclear Antigen) – ядерный негистоновый белок, необходимый для синтеза ДНК. Спокойные и старые клетки имеют очень низкий уровень мРНК PCNA. Повышение его происходит время фазы G1/S клеточного цикла, т.к. он является вспомогательным белком для альфа-ДНК полимеразы [44]. Следовательно, увеличение экспрессии PCNA может трактоваться в качестве маркера пролиферации клеток, поскольку клетки дольше остаются в фазе G1/S при пролиферации. Кроме того, этот белок играет роль в метаболизме нуклеиновых кислот как компонент механизма репликации и восстановления ДНК [45].

es of malignancy of epithelial skin tumors. Higher levels of MMP expression are associated with a greater risk of invasion [43]. The detection of MMP-1 and MMP-9 expression in AK indicates the role of MMPs in the initial stages of skin cancer development during the formation of solar elastosis. In contrast, the high expression of MMP-1 and MMP-9 in BCC is related to the malignant nature of this tumor. Additionally, the weak expression of MMPs in the tumor stroma reflects the locally destructive growth of cutaneous BCC, which rarely metastasizes. The presence of MMP-1 and MMP-9 in AK, BCC, and skin lesions in the later stages of solar elastosis highlights the role of UV-induced carcinogenesis in creating a conducive microenvironment. The expression of MMP-1 and MMP-9 in AK and BCC tumors further demonstrates the ability of epithelial tumors to invade surrounding tissues. Therefore, MMPs are promising targets for improving targeted antitumor therapies [41-43].

Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) is a nuclear non-histone protein that plays a crucial role in DNA synthesis. It can be used as a cell proliferation marker since its levels increase during the G1/S phase of the cell cycle. PCNA mRNA expression is low in quiescent and senescent cells. It acts as an accessory protein for alpha DNA polymerase during the G1/S phase of the cell cycle [44]. An increase in PCNA expression indicates cell proliferation, extending the time cells spend in the G1/S phase during this process. Moreover, PCNA contributes to nucleic acid metabolism as a crucial element of the DNA replication and repair machinery [45].

A review of available literature highlights the complexity of the pathogenesis of AK. It emphasizes the importance of developing modern diagnostic criteria based on clinical and laboratory studies for early detection of AK. Further research is needed to identify early markers of malignancy in SCC arising from AK. One promising approach is to study the IHC expression of the PCNA marker in histopathology specimens of AK. This can indicate the onset of degeneration, which would help doctors choose appropriate treatment strategies for the disease.

Таким образом, обзор литературы свидетельствует о сложности патогенеза АК, актуальности разработки современных диагностических критериев ранней диагностики АК на основе доступных клинико-лабораторных исследований. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования с целью поиска ранних

маркёров малигнизации АК в ПКРК. Перспективным направлением в данном вопросе является изучение ИГХ-экспрессии маркёра PCNA в гистологических образцах АК, что может сигнализировать о начале перерождения, тем самым позволяя врачам выбирать адекватную тактику лечения заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
2. Хлебникова АН, Обыденнова КВ, Седова ТГ, Андриякина ВВ. Диагностика актинического кератоза методом дерматоскопии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017;2:45-52.
3. Casari A, Chester J, Pellacani G. Actinic keratosis and non-invasive diagnostic techniques: An update. *Biomedicines.* 2018;6(1):8. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6010008>
4. Michalak M, Pierzak M, Kręćisz B, Suliga E. Bioactive compounds for skin health: A review. *Nutrients.* 2021;13(1):203. <https://doi.org/10.3390/nu13010203>
5. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet.* 1988;1(8589):795-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91658-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91658-3)
6. Dotto GP. Multifocal epithelial tumors and field cancerization: Stroma as a primary determinant. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1446-53. <https://doi.org/10.1172/JCI72589>
7. Martinez RM, Pinho-Ribeiro FA, Steffen VS, Silva TC, Caviglione CV, Bottura C, et al. Topical formulation containing naringenin: Efficacy against ultraviolet B irradiation-induced skin inflammation and oxidative stress in mice. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146296. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146296>
8. Saenz-Sardà X, Carrato C, Pérez-Roca L, Puig L, Ferrándiz C, Ariza A, Fernández-Figueras MT. Epithelial-to-mesenchymal transition contributes to invasion in squamous cell carcinomas originated from actinic keratosis through the differentiated pathway, whereas proliferation plays a more significant role in the classical pathway. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(4):581-6. <https://doi.org/10.1111/jdv.14514>
9. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: Review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94(6):637-57. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.10.004>
10. Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: Correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1303-7. <https://doi.org/10.1111/jdv.13626>
11. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature.* 1994;372(6508):773-6. <https://doi.org/10.1038/372773a0>
12. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1Suppl1):S28-38. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.09.051>
13. Dotto GP. Multifocal epithelial tumors and field cancerization: Stroma as a primary determinant. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1446-53. <https://doi.org/10.1172/JCI72589>
14. Magalhães GM, Vieira EC, Garcia LC, De Carvalho-Leite MLR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus – part I: Epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol.* 2021;96(1):1-16. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.11.003>
15. Barr BB, Benton EC, McLaren K, Bunney MH, Smith IW, Blessing K, et al. Papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet.* 1989;2(8656):224-5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90412-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90412-1)
16. Hufbauer M, Akgül B. Molecular mechanisms of human papillomavirus induced skin carcinogenesis. *Viruses.* 2017;9(7):187. <https://doi.org/10.3390/v9070187>
17. Hultin E, Arroyo Mühr LS, Lagheden C, Dillner J. HPV transcription in skin tumors. *PLoS One.* 2019;14(5):e0217942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217942>
18. de Oliveira ECV, da Motta VRV, Pantoja PC, Ilha CSO, Magalhães RF, Galadari H, et al. Actinic keratosis – review for clinical practice. *Int J Dermatol.* 2019;58(4):400-7. <https://doi.org/10.1111/ijd.14147>
1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70:7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21590>
2. Khlebnikova AN, Obydenova KV, Sedova TG, Andryukhina VV. Diagnostika aktinicheskogo keratoza metodom dermatoskopii [Diagnosis of actinic keratosis by dermatoscopy]. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2017;2:45-52.
3. Casari A, Chester J, Pellacani G. Actinic keratosis and non-invasive diagnostic techniques: An update. *Biomedicines.* 2018;6(1):8. <https://doi.org/10.3390/biomedicines6010008>
4. Michalak M, Pierzak M, Kręćisz B, Suliga E. Bioactive compounds for skin health: A review. *Nutrients.* 2021;13(1):203. <https://doi.org/10.3390/nu13010203>
5. Marks R, Rennie G, Selwood TS. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet.* 1988;1(8589):795-7. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)91658-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)91658-3)
6. Dotto GP. Multifocal epithelial tumors and field cancerization: Stroma as a primary determinant. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1446-53. <https://doi.org/10.1172/JCI72589>
7. Martinez RM, Pinho-Ribeiro FA, Steffen VS, Silva TC, Caviglione CV, Bottura C, et al. Topical formulation containing naringenin: Efficacy against ultraviolet B irradiation-induced skin inflammation and oxidative stress in mice. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146296. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146296>
8. Saenz-Sardà X, Carrato C, Pérez-Roca L, Puig L, Ferrándiz C, Ariza A, Fernández-Figueras MT. Epithelial-to-mesenchymal transition contributes to invasion in squamous cell carcinomas originated from actinic keratosis through the differentiated pathway, whereas proliferation plays a more significant role in the classical pathway. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(4):581-6. <https://doi.org/10.1111/jdv.14514>
9. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: Review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019;94(6):637-57. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.10.004>
10. Schmitz L, Kahl P, Majores M, Bierhoff E, Stockfleth E, Dirschka T. Actinic keratosis: Correlation between clinical and histological classification systems. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1303-7. <https://doi.org/10.1111/jdv.13626>
11. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature.* 1994;372(6508):773-6. <https://doi.org/10.1038/372773a0>
12. Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(1Suppl1):S28-38. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.09.051>
13. Dotto GP. Multifocal epithelial tumors and field cancerization: Stroma as a primary determinant. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1446-53. <https://doi.org/10.1172/JCI72589>
14. Magalhães GM, Vieira EC, Garcia LC, De Carvalho-Leite MLR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus – part I: Epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. *An Bras Dermatol.* 2021;96(1):1-16. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2020.11.003>
15. Barr BB, Benton EC, McLaren K, Bunney MH, Smith IW, Blessing K, et al. Papillomavirus infection and skin cancer in renal allograft recipients. *Lancet.* 1989;2(8656):224-5. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(89\)90412-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)90412-1)
16. Hufbauer M, Akgül B. Molecular mechanisms of human papillomavirus induced skin carcinogenesis. *Viruses.* 2017;9(7):187. <https://doi.org/10.3390/v9070187>
17. Hultin E, Arroyo Mühr LS, Lagheden C, Dillner J. HPV transcription in skin tumors. *PLoS One.* 2019;14(5):e0217942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217942>
18. de Oliveira ECV, da Motta VRV, Pantoja PC, Ilha CSO, Magalhães RF, Galadari H, et al. Actinic keratosis – review for clinical practice. *Int J Dermatol.* 2019;58(4):400-7. <https://doi.org/10.1111/ijd.14147>

19. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31 Suppl 2:8-11. <https://doi.org/10.1111/jdv.14092>
20. Javor S, Gasparini G, Biatta CM, Cozzani E, Cabiddu F, Ravetti JL, et al. P53 staining index and zonal staining patterns in actinic keratoses. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(4):275-9. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02104-y>
21. Neto PD, Alchorne M, Michalany N, Abreu M, Borra R. Reduced P53 staining in actinic keratosis is associated with squamous cell carcinoma: A preliminary study. *Indian J Dermatol.* 2013;58(4):325. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.113935>
22. Takada T. Overlapping tumor-specific expression of p53, p16INK4a, and sirtuin 1 in Bowen's disease: A case report. *Clin Case Rep.* 2020;8(12):3394-9. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3400>
23. Mabeta P, Hull R, Dlamini Z. Lnc RNAs and the angiogenic switch in cancer: Clinical significance and therapeutic opportunities. *Genes (Basel).* 2022;13(1):152. <https://doi.org/10.3390/genes13010152>
24. Hong R. The utility of p16 immunostaining in cutaneous keratinocytic lesion. *Med Biol Sci Eng.* 2019;2(2):40-5. <https://doi.org/10.30579/mbse.2019.2.2.40>
25. Ali FR, Yiu ZZ, Fitzgerald D. Inflammation of actinic keratoses during paclitaxel chemotherapy. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015209925. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209925>
26. Bedir R, Güçer H, Şehitoğlu İ, Yurdakul C, Bağcı P, Üstüner P. The role of p16, p21, p27, p53 and Ki-67 expression in the differential diagnosis of cutaneous squamous cell carcinomas and keratoacanthomas: An immunohistochemical study. *Balkan Med J.* 2016;33(2):121-7. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2016.16442>
27. Steurer S, Riemann C, Büscheck F, Luebke AM, Kluth M, Hube-Magg C, et al. p63 expression in human tumors and normal tissues: A tissue microarray study on 10,200 tumors. *Biomark Res.* 2021;9(1):7. <https://doi.org/10.1186/s40364-021-00260-5>
28. Abbas O, Richards JE, Yaar R, Mahalingam M. Stem cell markers (cytokeratin 15, cytokeratin 19 and p63) in in situ and invasive cutaneous epithelial lesions. *Mod Pathol.* 2011;24(1):90-7. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.180>
29. Moses MA, George AL, Sakakibara N, Mahmood K, Ponnampereuma RM, King KE, et al. Molecular mechanisms of p63-mediated squamous cancer pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3590. <https://doi.org/10.3390/ijms20143590>
30. Verdolini R, Amerio P, Goteri G, Bugatti L, Lucarini G, Mannello B, et al. Cutaneous carcinomas and preinvasive neoplastic lesions. Role of MMP-2 and MMP-9 metalloproteinases in neoplastic invasion and their relationship with proliferative activity and p53 expression. *J Cutan Pathol.* 2001;28(3):120-6. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0560.2001.028003120.x>
31. Zioga C, Malamou-Mitsis VD, Kamina S, Agnantis NJ. Immunohistochemical detection of ras P21 oncoprotein in human skin lesions. *Anticancer Res.* 1995;15(3):1015-22.
32. Tron VA, Tang L, Yong WP, Trotter MJ. Differentiation-associated overexpression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21waf-1 in human cutaneous squamous cell carcinoma. *Am J Pathol.* 1996;149(4):1139-46.
33. 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. <https://doi.org/10.1111/cup.12623>
34. Nakagawa K, Yamamura K, Maeda S, Ichihashi M. bcl-2 expression in epidermal keratinocytic diseases. *Cancer.* 1994;74(6):1720-4. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940915\)74:6<1720::aid-cnrcr2820740613>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940915)74:6<1720::aid-cnrcr2820740613>3.0.co;2-t)
35. Buechner S, Erne P, Resink TJ. T-Cadherin expression in the epidermis and adnexal structures of normal skin. *Dermatopathology (Basel).* 2016;3(4):68-78. <https://doi.org/10.1159/000451024>
36. Arciniegas E, Carrillo LM, Rojas H, Ramírez R, Reyes O, Suárez A, et al. Mucin1 expression in focal epidermal dysplasia of actinic keratosis. *Ann Transl Med.* 2015;3(17):245. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.04>
37. Lee JS, Park HS, Yoon HS, Cho S. Claudin-1 expression decreases with increasing pathological grade in actinic keratosis and may be a marker of high-risk actinic keratosis. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(5):483-90. <https://doi.org/10.1111/ced.13810>
38. Niland S, Riscanevo AX, Eble JA. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):146. <https://doi.org/10.3390/ijms23010146>
39. Кузнецова ЕВ, Снарская ЕС, Завалишина ЛЭ, Ткаченко СБ. Иммуногистохимическое исследование особенностей экспрессии матричных металлопротеиназ 1, 9 в коже с дерматогелиозом, очагах актинического кератоза и базально-клеточного рака кожи. *Архив патологии.* 2016;78(6):17-22. <https://doi.org/10.17116/patol201678617-22>
19. Stockfleth E. The importance of treating the field in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31 Suppl 2:8-11. <https://doi.org/10.1111/jdv.14092>
20. Javor S, Gasparini G, Biatta CM, Cozzani E, Cabiddu F, Ravetti JL, et al. P53 staining index and zonal staining patterns in actinic keratoses. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(4):275-9. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02104-y>
21. Neto PD, Alchorne M, Michalany N, Abreu M, Borra R. Reduced P53 staining in actinic keratosis is associated with squamous cell carcinoma: A preliminary study. *Indian J Dermatol.* 2013;58(4):325. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.113935>
22. Takada T. Overlapping tumor-specific expression of p53, p16INK4a, and sirtuin 1 in Bowen's disease: A case report. *Clin Case Rep.* 2020;8(12):3394-9. <https://doi.org/10.1002/ccr3.3400>
23. Mabeta P, Hull R, Dlamini Z. Lnc RNAs and the angiogenic switch in cancer: Clinical significance and therapeutic opportunities. *Genes (Basel).* 2022;13(1):152. <https://doi.org/10.3390/genes13010152>
24. Hong R. The utility of p16 immunostaining in cutaneous keratinocytic lesion. *Med Biol Sci Eng.* 2019;2(2):40-5. <https://doi.org/10.30579/mbse.2019.2.2.40>
25. Ali FR, Yiu ZZ, Fitzgerald D. Inflammation of actinic keratoses during paclitaxel chemotherapy. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015209925. <https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209925>
26. Bedir R, Güçer H, Şehitoğlu İ, Yurdakul C, Bağcı P, Üstüner P. The role of p16, p21, p27, p53 and Ki-67 expression in the differential diagnosis of cutaneous squamous cell carcinomas and keratoacanthomas: An immunohistochemical study. *Balkan Med J.* 2016;33(2):121-7. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2016.16442>
27. Steurer S, Riemann C, Büscheck F, Luebke AM, Kluth M, Hube-Magg C, et al. p63 expression in human tumors and normal tissues: A tissue microarray study on 10,200 tumors. *Biomark Res.* 2021;9(1):7. <https://doi.org/10.1186/s40364-021-00260-5>
28. Abbas O, Richards JE, Yaar R, Mahalingam M. Stem cell markers (cytokeratin 15, cytokeratin 19 and p63) in in situ and invasive cutaneous epithelial lesions. *Mod Pathol.* 2011;24(1):90-7. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.180>
29. Moses MA, George AL, Sakakibara N, Mahmood K, Ponnampereuma RM, King KE, et al. Molecular mechanisms of p63-mediated squamous cancer pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3590. <https://doi.org/10.3390/ijms20143590>
30. Verdolini R, Amerio P, Goteri G, Bugatti L, Lucarini G, Mannello B, et al. Cutaneous carcinomas and preinvasive neoplastic lesions. Role of MMP-2 and MMP-9 metalloproteinases in neoplastic invasion and their relationship with proliferative activity and p53 expression. *J Cutan Pathol.* 2001;28(3):120-6. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0560.2001.028003120.x>
31. Zioga C, Malamou-Mitsis VD, Kamina S, Agnantis NJ. Immunohistochemical detection of ras P21 oncoprotein in human skin lesions. *Anticancer Res.* 1995;15(3):1015-22.
32. Tron VA, Tang L, Yong WP, Trotter MJ. Differentiation-associated overexpression of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21waf-1 in human cutaneous squamous cell carcinoma. *Am J Pathol.* 1996;149(4):1139-46.
33. 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. <https://doi.org/10.1111/cup.12623>
34. Nakagawa K, Yamamura K, Maeda S, Ichihashi M. bcl-2 expression in epidermal keratinocytic diseases. *Cancer.* 1994;74(6):1720-4. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940915\)74:6<1720::aid-cnrcr2820740613>3.0.co;2-t](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940915)74:6<1720::aid-cnrcr2820740613>3.0.co;2-t)
35. Buechner S, Erne P, Resink TJ. T-Cadherin expression in the epidermis and adnexal structures of normal skin. *Dermatopathology (Basel).* 2016;3(4):68-78. <https://doi.org/10.1159/000451024>
36. Arciniegas E, Carrillo LM, Rojas H, Ramírez R, Reyes O, Suárez A, et al. Mucin1 expression in focal epidermal dysplasia of actinic keratosis. *Ann Transl Med.* 2015;3(17):245. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.10.04>
37. Lee JS, Park HS, Yoon HS, Cho S. Claudin-1 expression decreases with increasing pathological grade in actinic keratosis and may be a marker of high-risk actinic keratosis. *Clin Exp Dermatol.* 2019;44(5):483-90. <https://doi.org/10.1111/ced.13810>
38. Niland S, Riscanevo AX, Eble JA. Matrix metalloproteinases shape the tumor microenvironment in cancer progression. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):146. <https://doi.org/10.3390/ijms23010146>
39. Kuznetsova EV, Snarskaya ES, Zavalishina LE, Tkachenko SB. Immunogistokhimicheskoe issledovanie osobennostey ekspressii matriksnykh metalloproteinaz 1, 9 v kozhe s dermatogeliozom, ochagakh aktinicheskogo keratoza i bazal'no-kletochnogo raka kozhi [Immunohistochemical study of the specific features of expression of matrix metalloproteinases 1, 9 in the photoaged skin, the foci of

40. Tsukifuji R, Tagawa K, Hatamochi A, Shinkai H. Expression of matrix metalloproteinase-1, -2 and -3 in squamous cell carcinoma and actinic keratosis. *Br J Cancer*. 1999;80(7):1087-91. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690468>
41. Poswar FO, Fraga CA, Farias LC, Feltenberger JD, Cruz VP, Santos SH, et al. Immunohistochemical analysis of TIMP-3 and MMP-9 in actinic keratosis, squamous cell carcinoma of the skin, and basal cell carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2013;209(11):705-9. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2013.08.002>
42. Nikolov A, Popovski N. Role of gelatinases MMP-2 and MMP-9 in healthy and complicated pregnancy and their future potential as preeclampsia biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):480. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030480>
43. Wang Q, Wang K, Tan X, Li Z, Wang H. Immunomodulatory role of metalloproteases in cancers: Current progress and future trends. *Front Immunol*. 2022;13:1064033. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1064033>
44. Cai D, Ma X, Guo H, Zhang H, Bian A, Yu H, et al. Prognostic value of p16, p53, and pcna in sarcoma and an evaluation of immune infiltration. *J Orthop Surg Res*. 2022;17(1):305. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03193-3>
45. Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Molina-Frechero N, Mori-Estevez AD, Sánchez-Acuña G. Comparison of the value of PCNA and Ki-67 as markers of cell proliferation in ameloblastic tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(2):e174-9. <https://doi.org/10.4317/medoral.18573>
40. Tsukifuji R, Tagawa K, Hatamochi A, Shinkai H. Expression of matrix metalloproteinase-1, -2 and -3 in squamous cell carcinoma and actinic keratosis. *Br J Cancer*. 1999;80(7):1087-91. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690468>
41. Poswar FO, Fraga CA, Farias LC, Feltenberger JD, Cruz VP, Santos SH, et al. Immunohistochemical analysis of TIMP-3 and MMP-9 in actinic keratosis, squamous cell carcinoma of the skin, and basal cell carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2013;209(11):705-9. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2013.08.002>
42. Nikolov A, Popovski N. Role of gelatinases MMP-2 and MMP-9 in healthy and complicated pregnancy and their future potential as preeclampsia biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(3):480. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030480>
43. Wang Q, Wang K, Tan X, Li Z, Wang H. Immunomodulatory role of metalloproteases in cancers: Current progress and future trends. *Front Immunol*. 2022;13:1064033. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1064033>
44. Cai D, Ma X, Guo H, Zhang H, Bian A, Yu H, et al. Prognostic value of p16, p53, and pcna in sarcoma and an evaluation of immune infiltration. *J Orthop Surg Res*. 2022;17(1):305. <https://doi.org/10.1186/s13018-022-03193-3>
45. Bologna-Molina R, Mosqueda-Taylor A, Molina-Frechero N, Mori-Estevez AD, Sánchez-Acuña G. Comparison of the value of PCNA and Ki-67 as markers of cell proliferation in ameloblastic tumors. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(2):e174-9. <https://doi.org/10.4317/medoral.18573>

📍 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сыдиқов Акмал Абдиқахарович, доктор медицинских наук, профессор, ректор Ферганского медицинского института общественного здоровья
ORCID ID: 0000-0002-0909-7588

SPIN-код: 3812-8400
Author ID: 799109
E-mail: medik85@bk.ru

Пягай Григорий Борисович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматоонкопатологии Ташкентского государственного стоматологического института

ORCID ID: 0000-0002-6456-6594
SPIN-код: 29417297
Author ID: 1106302
E-mail: gregbae@mail.ru

Пягай Ольга Григорьевна, врач-дерматовенеролог Кожно-венерологического диспансера № 9 г. Санкт-Петербурга

ORCID ID: 0000-0002-6379-5563
SPIN-код: 8357-9048
Author ID: 1206814
E-mail: olga.pyagay@gmail.com

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Пягай Григорий Борисович

кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматоонкопатологии Ташкентского государственного стоматологического института

100213, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Махтумкули, 103
Тел.: +998 (901) 755133
E-mail: gregbae@mail.ru

📍 AUTHORS' INFORMATION

Sydikov Akmal Abdikharovich, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Rector of Fergana Medical Institute of Public Health
ORCID ID: 0000-0002-0909-7588

SPIN: 3812-8400
Author ID: 799109
E-mail: medik85@bk.ru

Pyagay Grigoriy Borisovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dermato-oncopathology, Tashkent State Dental Institute

ORCID ID: 0000-0002-6456-6594
SPIN: 29417297
Author ID: 1106302
E-mail: gregbae@mail.ru

Pyagay Olga Grigorievna, Dermatovenereologist, St. Petersburg Dermatology and Venereology Dispensary № 9

ORCID ID: 0000-0002-6379-5563
SPIN: 8357-9048
Author ID: 1206814
E-mail: olga.pyagay@gmail.com

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Pyagay Grigoriy Borisovich

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dermato-oncopathology, Tashkent State Dental Institute

100213, Republic of Uzbekistan, Tashkent, Makhtumkuli str., 103
Tel.: +998 (901) 755133
E-mail: gregbae@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайн исследования: САА
Сбор материала: ПГБ
Анализ полученных данных: САА, ПГБ, ПОГ
Подготовка текста: ПОГ
Редактирование: САА, ПГБ
Общая ответственность: ПГБ

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SAA
Data collection: PGB
Analysis and interpretation: SAA, PGB, POG
Writing the article: POG
Critical revision of the article: SAA, PGB
Overall responsibility: PGB

Поступила 10.09.23
Принята в печать 23.11.23

Submitted 10.09.23
Accepted 23.11.23