

# ГИПЕРЭКСПРЕССИЯ БЕЛКА Р63 У ПАЦИЕНТОВ С СЕБОРЕЙНЫМ КЕРАТОЗОМ ПРИ СОПУТСТВУЮЩИХ НАРУШЕНИЯХ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

А. К. Александрова\*, В. А. Смольяникова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский университет),  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия

## Аннотация

**Цель:** определить экспрессию белка р63 у пациентов с себорейным кератозом при наличии или отсутствии у них нарушений углеводного обмена.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 130 пациентов с себорейным кератозом. По результатам консультации эндокринолога они были разделены на две группы: в I группу вошли 68 человек, из них с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа — 44 пациента, с нарушенной толерантностью к глюкозе — 24 пациента. Во II группу вошли пациенты без нарушений углеводного обмена — 62 человека. Проводилось гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с моноклональными антителами к р63. Результаты ИГХ-исследования оценивали по количеству окрашенных клеток опухоли: 0 — отсутствие реакции или слабое окрашивание менее 10% клеток; 1 — окраска от 10 до 30% клеток опухоли, 2 — окраска более 30% клеток опухоли; по интенсивности окраски: слабая (+) и выраженная (++)

**Результаты.** При ИГХ-исследовании с моноклональными антителами к р63 положительная реакция регистрировалась в 82,3% случаев. В 65 себорейных кератомах (СК) (50%) присутствовала диффузная выраженная экспрессия р63. Слабая ядерная окраска, от 10 до 30% клеток, регистрировалась в 42 СК (32,3%). Была выявлена высокая корреляционная зависимость экспрессии р63 в СК от наличия у пациентов нарушений углеводного обмена ( $R = 0,82$ ,  $p = 0,0000001$ ). У пациентов с нарушениями углеводного обмена достоверно выше регистрировалась гиперэкспрессия р63 в СК — в 89,7% случаев по сравнению с 6,4% у пациентов без нарушений углеводного обмена ( $p = 0,000001$ ).

**Заключение.** Гиперэкспрессия р63 при себорейном кератозе коррелирует с наличием хронической гипергликемии у пациентов. Нарушения клеточного метаболизма приводят к изменениям баланса между изоформами р63 и играют важную роль в патогенезе себорейного кератоза.

**Ключевые слова:** себорейный кератоз, белок р63, сахарный диабет 2-го типа

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Александрова А.К., Смольяникова В.А. Гиперэкспрессия белка р63 у пациентов с себорейным кератозом при сопутствующих нарушениях углеводного обмена. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(4): 18–25. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-XX-18-25>

Поступила 19.06.2019

Принята после доработки 20.06.2019

Опубликована 27.08.2019

# OVEREXPRESSION OF P63 PROTEIN IN PATIENTS WITH SEBORRHEIC KERATOSIS IN THE SETTING OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS

Alexandra K. Alexandrova\*, Vera A. Smolyannikova

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,  
Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University),  
Trubetskaya str., 8–2, Moscow, 119991, Russia*

## Abstract

**Aim.** The paper studies p63 expression in patients with seborrheic keratosis in the presence or absence of carbohydrate metabolism disorders.

**Materials and methods.** The study involved 130 patients with seborrheic keratosis. Following the endocrinologist's consultation, the patients were divided into two groups. The first group comprised 68 people: 44 patients with type 2 diabetes and 24 patients with impaired glucose tolerance. The second group was composed of patients without carbohydrate metabolism disorders (62 people). The authors performed a histological study and an immunohistochemical (IHC) test using monoclonal antibodies to p63. The results of the IHC test were analysed according to the number of stained tumour cells: 0 — no response or weak staining of less than 10% of the cells, 1 — from 10% to 30% of tumour cells are stained, 2 — staining of more than 30% of tumor cells; as well as according to the colour intensity: weak (+) and marked (++)

**Results.** The IHC test using monoclonal antibodies to p63 produced a positive reaction in 82.3% of cases. Sixty-five seborrheic keratomas (SK) (50%) exhibited a diffuse pronounced expression of p63. Weak nuclear staining (10%–30% of cells) was recorded in 42 SKs (32.3%). The study revealed a high correlation dependence of p63 expression in SK on the presence of carbohydrate metabolism disorders in patients ( $R = 0.82$ ,  $p = 0.0000001$ ). Thus, in patients with carbohydrate metabolism disorders, overexpression of p63 in SKs was found to be significantly higher — 89.7%, as compared to 6.4% in patients without impaired carbohydrate metabolism ( $p = 0.00001$ ).

**Conclusion.** P63 overexpression in seborrheic keratosis correlates with the presence of chronic hyperglycemia in patients. Disruption of cellular metabolism leads to changes in the balance between p63 isoforms and plays an important role in the pathogenesis of seborrheic keratosis.

**Keywords:** seborrheic keratosis, protein p63, type 2 diabetes mellitus

**Conflict of interest:** authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Alexandrova A.K., Smolyannikova V.A. Overexpression of p63 Protein in Patients with Seborrheic Keratosis in the Setting of Carbohydrate Metabolism Disorders. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(4): 18–25. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-4-XX-18-25>

*Submitted 19.06.2019*

*Revised 20.06.2019*

*Published 27.08.2019*

## Введение

Белок р63, продукт гена TP63, играет ключевую роль в морфогенезе эпидермиса и относится к семейству белков р53, включающему в себя транскрипционные факторы р53, р63 и р73 [1]. Имея достаточно высокую степень гомологии в участках трансактивационного (ТА) (~30%), центрального ДНК-связывающего (DBD) (~60%) и олигомеризационного доменов (OD) (~30%), эти белки способны связываться с общими генами — мишенями и участвовать в регуляции апоптоза, процессах остановки клеточного цикла в ответ на генотоксический стресс. Все три белка семейства имеют множество изоформ, обладающих (ТА-формы) и не обладающих ( $\Delta$ DN-формы) трансактивационным доменом [2]. Именно нарушение регуляции белков семейства р53 и баланса между изоформами играет критическую роль в развитии опухолей и формировании резистентности к химиотерапии [3].

Изоформы, содержащие трансактивационный домен, выполняют в клетках типичные для семейства белка р53 функции проапоптотического транскрипционного фактора — индуцируют апоптоз, старение, и препятствуют продвижению клетки по клеточному циклу [4].  $\Delta$ DNр63 является доминирующей изоформой в большинстве эпителиальных клеток [3] и важна для развития и сохранения стволовых клеток ороговевающего эпителия и железистой ткани [5]. Однако в процессе исследований выяснилась и другая важная функция изоформ белка р63 — участие в регуляции липидного и углеводного обмена клеток [6]. Так, у трансгенных (ТАр63 null) мышей развивалось преждевременное старение и инсулинорезистентность, приводящая к ожирению и сахарному диабету 2-го типа. Данные нарушения формируются даже при низкокалорийной пище [7]. Вызывает интерес и повышение экспрессии Тар63 в коже под воздействием метформина [8].

Экспрессия белка р63 наиболее изучена при злокачественных опухолях человека, для которых не характерна потеря его экспрессии или мутации. Наоборот, в них часто отмечается повышение экспрессии белка р63, причем преимущественно его транскрипционно-неактивных  $\Delta$ DN-форм [3, 9]. Так, гиперэкспрессия белка р63 наблюдается в большинстве случаев базальноклеточной карциномы, а также плоскоклеточной низкодифференцированной формы карциномы кожи, шейки матки, легких и свидетельствует о плохом прогнозе заболевания [3, 10, 11]. Поэтому обнаруженная гиперэкспрессия белка р63, причем преимущественно его  $\Delta$ DNр63а-

изоформы [12, 13], при себорейном кератозе вызывает много вопросов, учитывая доброкачественную природу опухоли. Единичные исследования на малом количестве материала не позволяют в полной мере судить о роли нарушений экспрессии белка р63 в патогенезе себорейного кератоза. Тем более что этиологический фактор себорейного кератоза не установлен, несмотря на высокую распространенность и многочисленность исследований, ему посвященных [14, 15]. Частое сочетание себорейного кератоза с сахарным диабетом 2-го типа у пациентов [16, 17], учитывая участие белка р63 в регуляции углеводного обмена в клетках, определило цели нашего исследования.

**Цель исследования:** определить экспрессию белка р63 у пациентов с себорейным кератозом при наличии или отсутствии у них нарушений углеводного обмена.

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находились 130 пациентов с себорейным кератозом: 83 (63,8%) женского и 47 (36,2%) мужского пола в возрасте от 45 до 78 лет (средний возраст —  $63,5 \pm 8,0$  года, медиана — 63 года). Всем пациентам проводилась консультация эндокринолога, который верифицировал диагноз СД 2-го типа и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) с применением дополнительных методов исследования (уровень гликированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$  — норма <6,0%), однократный пероральный глюкозотолерантный тест (норма <5,6 ммоль/л натощак, через 2 часа <7,8 ммоль/л), трехкратный анализ глюкозы капиллярной крови). По результатам консультации пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия нарушений углеводного обмена в анамнезе. В первую группу вошли 68 человек, из них СД 2-го типа был диагностирован у 44 (из них у 23 впервые), НТГ — у 24 пациентов (впервые). Во вторую группу вошли пациенты с себорейным кератозом без нарушений углеводного обмена — 62 человека. Гистологическое исследование проводилось всем пациентам. Для иссечения выбиралась себорейная кератома (СК) в виде плоского, умеренно пигментированного очага овальной формы, не более 2 см в диаметре, с гиперкератотической поверхностью. Хирургическим путем под местной анестезией 0,5% раствором новокаина иссекалась вся опухоль в пределах здоровых тканей, отступая от ее края не менее чем 0,5 см. Забор проводился с кожи живота, спины, боковых поверхностей туловища.

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От всех обследованных получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Материал обрабатывали по стандартной методике, с заливкой в парафиновые блоки, из которых готовили гистологические препараты с окраской гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ-исследование) проводили стрептавидин-биотин-пероксидазным методом по общепринятой схеме на парафиновых срезах толщиной 5 мкм. Использовались мышиные моноклональные антитела к p63 (Dako Cytomation, Denmark), разведение 1:1000, clone 4 A4, специфичный для выявления TAp63 $\alpha$ -, TAp63 $\gamma$ -,  $\Delta$ Np63 $\alpha$ -,  $\Delta$ Np63 $\gamma$ -изоформ белка p63. В качестве позитивного и негативного контроля использовали рекомендованные производителями образцы тканей.

Результаты ИГХ-исследования оценивали по количеству окрашенных клеток опухоли по балльной шкале: 0 — отсутствие реакции или слабое окрашивание менее 10% клеток; 1 — окраска от 10 до 30% клеток опухоли, 2 — окраска более 30% клеток опухоли; а также по интенсивности окраски — слабая (+) и выраженная (++) . При выраженной окраске ядра клеток опухоли окрашивались в коричневый цвет полностью,

при слабой — в виде широкого кольца с более светлым центром.

Статистическая обработка материала и расчеты показателей были проведены с использованием статистического пакета программ Statistica for Windows v.10 и SPSS v21. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера и критерий  $\chi^2$ . Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$  (95% точности). Степень взаимосвязи параметров оценивали с помощью корреляционного анализа по Спирмену [22].

### Результаты и обсуждение

При ИГХ-исследовании с моноклональными антителами к белку p63 положительная реакция регистрировалась в 82,3% случаев (107 СК), разной степени интенсивности. В 65 СК (50%) присутствовала диффузная выраженная экспрессия белка p63 более чем в 30% клеток опухоли (рис.).

Кроме того, в прилегающем к опухоли неизменном эпидермисе зона экспрессии белка p63 была расширена вплоть до рогового слоя, также регистрировалась окраска клеток волосяного фолликула и сальных желез. Слабая ядерная окраска, от 10 до 30% клеток, регистрировалась в 42 СК (32,3%) преимущественно в зоне дермоэпидермальной границы, причем

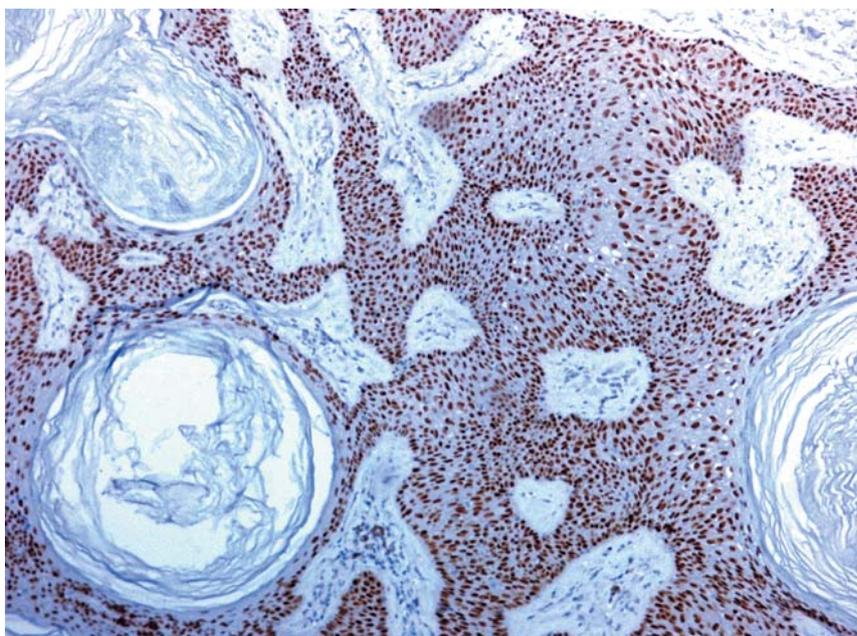


Рис. Диффузная экспрессия моноклональных антител к p63 более чем в 30% клеток себорейной кератомы. Иммунопероксидазный метод,  $\times 100$ .

Fig. Diffuse expression of monoclonal antibodies to p63 in more than 30% of cells of seborrheic keratoma. Immunoperoxidase method,  $\times 100$ .

**Таблица 1.** Взаимосвязь экспрессии p63 в СК и наличия нарушений углеводного обмена у пациентов с себорейным кератозом**Table 1.** Correlation between p63 expression and the presence of carbohydrate metabolism disorders in patients with seborrheic keratosis

p63	Нарушения углеводного обмена				Достоверность различия, <i>p</i>
	нет, <i>n</i> = 62		есть, <i>n</i> = 68		
	абс.	%	абс.	%	
Отсутствует	23	37,1	—	—	0,00001
10–30% клеток	35	56,5	7	10,3	0,00001
Более 30% клеток	4	6,4	61	89,7	0,00001

количество положительно окрашенных клеток уменьшалось к роговому слою. В прилегающем неизмененном эпидермисе при слабой окраске в опухоли или ее отсутствии (17,7% случаев) всегда регистрировалась положительная реакция с моноклональными антителами к белку p63 в виде слабой по интенсивности окраски ядер клеток базального слоя.

При сопоставлении с клиническими данными пациентов была выявлена высокая корреляционная зависимость экспрессии белка p63 в СК от наличия у пациентов нарушений углеводного обмена ( $R = 0,82$ ,  $p = 0,0000001$ ). Так, у пациентов с нарушениями углеводного обмена достоверно выше регистрировалась гиперэкспрессия белка p63 в СК — в 89,7% случаев по сравнению с 6,4% у пациентов без нарушений углеводного обмена ( $p = 0,00001$ ) (табл.)

При сопутствующем СД 2-го типа (44 пациента) гиперэкспрессия белка p63 в СК наблюдалась в 100% случаев, при НТГ (24 пациента) — у 17 пациентов (70,8%), у остальных регистрировалась слабая экспрессия. Отсутствие экспрессии белка p63 встречалось исключительно у пациентов без нарушений метаболизма углеводов ( $p = 0,00001$ ).

Известно, что в непораженном эпидермисе белок p63 экспрессируется в клетках базального слоя [18], тогда как при себорейном кератозе выявлялась либо гиперэкспрессия белка p63, либо его снижение, в ряде случаев ниже порога детекции ИГХ-тестами. Выраженность реакции с моноклональными антителами к белку p63 в СК прямо коррелировала с наличием

у пациентов нарушений углеводного обмена, причем расширение экспрессии наблюдалось и в прилегающем к опухоли неизмененном эпидермисе. Себорейный кератоз является доброкачественной эпителиальной опухолью, вопрос о его возможной злокачественной трансформации для большинства исследователей остается спорным [19, 20]. Гиперэкспрессия белка p63, характерная для злокачественных новообразований, при себорейном кератозе, на наш взгляд, обусловлена повышением преимущественно транскрипционно-неактивных  $\Delta$ DN-форм p63, что находит подтверждение и в исследованиях зарубежных авторов [13]. Повышение экспрессии белка p63 происходит вследствие значительного нарушения клеточного гомеостаза и служит необходимым фактором стабилизации гликолиза, однако в то же время отражает низкую, недостаточную дифференцировку клеток на фоне ингибирования апоптоза. Это согласуется с основным взглядом на патогенез себорейного кератоза, а именно — формированием опухоли из-за «старения кератиноцитов» [21]. Наличие хронической гипергликемии у пациентов способствует ускоренному старению клеток, нарушениям клеточного цикла, росту и распространению СК.

### Заключение

Таким образом, выявленная гиперэкспрессия белка p63 при себорейном кератозе коррелирует с наличием хронической гипергликемии у пациентов. Нарушения клеточного метаболизма приводит к изменениям баланса между изоформами белка p63 и играет важную роль в патогенезе себорейного кератоза.

## Список литературы

- Gonfloni S., Caputo V., Iannizzotto V. P63 in health and cancer. *Int. J. Dev. Biol.* 2015; 59(1–3): 87–93. DOI: 10.1387/ijdb.150045sg
- Дакс А.А., Петухов А.В., Шувалов А.Ю., Васильева Е.А., Мелино Д., Барлев Н.А., Федорова О.А. Онкосупрессор p63 регулирует экспрессию убиквитинлигазы Pirh2. *Цитология.* 2015; 57(12): 876–879.
- Wei J., Zaika E., Zaika A. p53 family: role of protein isoforms in human cancer. *J. Nucl. Acids.* 2012; 687359. DOI: 10.1155/2012/687359
- Wang N., Guo L., Rueda B.R., Tilly J.L. Cables1 protects p63 from proteasomal degradation to ensure deletion of cells after genotoxic stress. *EMBO Rep.* 2010; 11(8): 633–639. DOI: 10.1038/embor.2010.82
- Pignon J.C., Grizzani C., Geng Y., Song J., Shivdasani R.A., Signoretti S. p63-expressing cells are the stem cells of developing prostate, bladder, and colorectal epithelia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(20): 8105–8110. DOI: 10.1073/pnas.1221216110
- Candi E., Agostini M., Melino G., Bernassola F. How the TP53 family proteins TP63 and TP73 contribute to tumorigenesis: regulators and effectors. *Hum. Mutat.* 2014; 35(6): 702–714. DOI: 10.1002/humu.22523
- Napoli M., Flores E.R. The family that eats together stays together: new p53 family transcriptional targets in autophagy. *Genes. Dev.* 2013; 27(9): 971–974. DOI: 10.1101/gad.219147.113
- Su X., Gi Y.J., Charkravarti D., Chan I.L., Zhang A., Xia X., Tsai K.Y., Flores E.R. Tap63 is a master transcriptional regulator of lipid and glucose metabolism. *Cell Metab.* 2012; 16(4): 511–525. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.09.006
- Sakiz D., Turkmenoglu T.T., Kabukcuoglu F. The expression of p63 and p53 in keratoacanthoma and intraepidermal and invasive neoplasms of the skin. *Pathol. Res. Pract.* 2009; 205(9): 589–594. DOI: 10.1016/j.prp.2009.01.010
- Park S., Lee S., Kim J., Kim G., Park K.H., Kim T.U., Chung D., Lee H.  $\Delta$ Np63 to TAp63 expression ratio as a potential molecular marker for cervical cancer prognosis. *PLoS One.* 2019; 14(4): e0214867. DOI: 10.1371/journal.pone.0214867
- Re M., Magliulo G., Ferrante L., Zizzi A., Santarelli A., Stramazzotti D., Muzio L.L., Goteri G., Rubini C. p63 expression in laryngeal squamous cell carcinoma is related to tumor extension, histologic grade, lymph node involvement and clinical stage. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2013; 27(1): 121–129.
- Chen H., Takahara M., Xie L., Takeuchi S., Tu Y., Nakahara T., Uchi H., Moroi Y., Furue M. Levels of the EMT-related protein Snail/Slug are not correlated with p53/p63 in cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Cutan. Pathol.* 2013; 40(7): 651–656. DOI: 10.1111/cup.12142
- Seo E.Y., Lee D.H., Lee Y., Cho K.H., Eun H.C., Chung J.H. Microarray analysis reveals increased expression of  $\Delta$ Np63 $\alpha$  in seborrheic keratosis. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166(2): 337–342. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10665.x
- Roh N.K., Hahn H.J., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Clinical and histopathological investigation of seborrheic keratosis. *Ann. Dermatol.* 2016; 28(2): 152–158. DOI: 10.5021/ad.2016.28.2.152
- Молочков В.А., Молочков А.В., Хлебникова А.Н., Кунцевич Ж.С. *Эпителиальные опухоли кожи.* М.: БИНОМ; 2012: 224.
- Saraiya A., Al-Shoha A., Brodell R.T. Hyperinsulinemia associated with acanthosis nigricans, finger pebbles, acrochordons, and the sign of Leser-Trélat. *Endocr. Pract.* 2013; 19(3): 522–525. DOI: 10.4158/EP12192.RA
- Александрова А.К., Смольяникова В.А. Особенности течения себорейного кератоза у пациентов с нарушением углеводного обмена. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2018; 94(5): 33–38. DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-33-38
- Seo E.Y., Lee D.H., Lee Y., Cho K.H., Eun H.C., Chung J.H. Microarray analysis reveals increased expression of  $\Delta$ Np63 $\alpha$  in seborrheic keratosis. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166(2): 337–342. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10665.x
- Cimpean I., Theate I., Vanhootehem O. Seborrheic keratosis evolution into squamous cell carcinoma: A truly modified sun-related tumor? A case report and review of the literature. *Dermatol. Reports.* 2019; 11(1): 7999. DOI: 10.4081/dr.2019.7999
- Kurihara Y., Furue M. Occult basal cell carcinoma arising in seborrheic keratosis. *Case Rep. Dermatol.* 2019; 11(1): 48–51. DOI: 10.1159/000497067
- Hillen L.M., Rennspiess D., Speel E.J., Haugg A.M., Winnepeninckx V., ZurHausen A. Detection of merkel cell polyomavirus in seborrheic keratosis. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 2648. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02648
- Ключин Д.А., Петунин Ю.И. *Доказательная медицина: Применение статистических методов.* М.: Диалектика; 2017: 316.

## References

- Gonfloni S., Caputo V., Iannizzotto V. P63 in health and cancer. *Int. J. Dev. Biol.* 2015; 59(1–3): 87–93. DOI: 10.1387/ijdb.150045sg
- Daks A.A., Petukhov A.V., Shuvalov A.Yu., Vasil'eva E.A., Melino D., Barlev N.A., Fedorova O.A. Tumor suppressor p63 regulates expression of ubiquitin ligase Pirh2. *Tsitologiya.* 2015; 57(12): 876–879 (In Russ., English abstract).
- Wei J., Zaika E., Zaika A. p53 family: role of protein isoforms in human cancer. *J. Nucl. Acids.* 2012; 687359. DOI: 10.1155/2012/687359
- Wang N., Guo L., Rueda B.R., Tilly J.L. Cables1 protects p63 from proteasomal degradation to ensure deletion of cells after genotoxic stress. *EMBO Rep.* 2010; 11(8): 633–639. DOI: 10.1038/embor.2010.82
- Pignon J.C., Grizzanzio C., Geng Y., Song J., Shivdasani R.A., Signoretti S. p63-expressing cells are the stem cells of developing prostate, bladder, and colorectal epithelia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(20): 8105–8110. DOI: 10.1073/pnas.1221216110
- Candi E., Agostini M., Melino G., Bernassola F. How the TP53 family proteins TP63 and TP73 contribute to tumorigenesis: regulators and effectors. *Hum. Mutat.* 2014; 35(6): 702–714. DOI: 10.1002/humu.22523
- Napoli M., Flores E.R. The family that eats together stays together: new p53 family transcriptional targets in autophagy. *Genes. Dev.* 2013; 27(9): 971–974. DOI: 10.1101/gad.219147.113
- Su X., Gi Y.J., Charkravarti D., Chan I.L., Zhang A., Xia X., Tsai K.Y., Flores E.R. Tap63 is a master transcriptional regulator of lipid and glucose metabolism. *Cell Metab.* 2012; 16(4): 511–525. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.09.006
- Sakiz D., Turkmenoglu T.T., Kabukcuoglu F. The expression of p63 and p53 in keratoacanthoma and intraepidermal and invasive neoplasms of the skin. *Pathol. Res. Pract.* 2009; 205(9): 589–594. DOI: 10.1016/j.prp.2009.01.010
- Park S., Lee S., Kim J., Kim G., Park K.H., Kim T.U., Chung D., Lee H.  $\Delta$ Np63 to TAp63 expression ratio as a potential molecular marker for cervical cancer prognosis. *PLoS One.* 2019; 14(4): e0214867. DOI: 10.1371/journal.pone.0214867
- Re M., Magliulo G., Ferrante L., Zizzi A., Santarelli A., Stramazzotti D., Muzio L.L., Goteri G., Rubini C. p63 expression in laryngeal squamous cell carcinoma is related to tumor extension, histologic grade, lymph node involvement and clinical stage. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2013; 27(1): 121–129.
- Chen H., Takahara M., Xie L., Takeuchi S., Tu Y., Nakahara T., Uchi H., Moroi Y., Furue M. Levels of the EMT-related protein Snail/Slug are not correlated with p53/p63 in cutaneous squamous cell carcinoma. *J. Cutan. Pathol.* 2013; 40(7): 651–656. DOI: 10.1111/cup.12142
- Seo E.Y., Lee D.H., Lee Y., Cho K.H., Eun H.C., Chung J.H. Microarray analysis reveals increased expression of  $\Delta$ Np63 $\alpha$  in seborrheic keratosis. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166(2): 337–342. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10665.x
- Roh N.K., Hahn H.J., Lee Y.W., Choe Y.B., Ahn K.J. Clinical and histopathological investigation of seborrheic keratosis. *Ann. Dermatol.* 2016; 28(2): 152–158. DOI: 10.5021/ad.2016.28.2.152
- Molochkov V.A., Molochkov A.V., Khlebnikova A.N., Kuntsevich Zh.S. *Epitelial'nye opukholi kozhi [Epithelial tumors of the skin]*. Moscow: BINOM; 2012: 224 (In Russ.).
- Saraiya A., Al-Shoha A., Brodell R.T. Hyperinsulinemia associated with acanthosis nigricans, finger pebbles, acrochordons, and the sign of Leser-Trélat. *Endocr. Pract.* 2013; 19(3): 522–525. DOI: 10.4158/EP12192.RA
- Aleksandrova A.K., Smol'yannikova V.A. Features of seborrheic keratoses in patients with carbohydrate metabolism disorders. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2018; 94(5): 33–38 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25208/0042-4609-2018-94-5-33-38
- Seo E.Y., Lee D.H., Lee Y., Cho K.H., Eun H.C., Chung J.H. Microarray analysis reveals increased expression of  $\Delta$ Np63 $\alpha$  in seborrheic keratosis. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166(2): 337–342. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10665.x
- Cimpean I., Theate I., Vanhootehem O. Seborrheic keratosis evolution into squamous cell carcinoma: A truly modified sun-related tumor? A case report and review of the literature. *Dermatol. Reports.* 2019; 11(1): 7999. DOI: 10.4081/dr.2019.7999
- Kurihara Y., Furue M. Occult basal cell carcinoma arising in seborrheic keratosis. *Case Rep. Dermatol.* 2019; 11(1): 48–51. DOI: 10.1159/000497067
- Hillen L.M., Rennspiess D., Speel E.J., Haugg A.M., Winnepenninckx V., ZurHausen A. Detection of merkel cell polyomavirus in seborrheic keratosis. *Front. Microbiol.* 2017; 8: 2648. DOI: 10.3389/fmicb.2017.02648
- Klyushin D.A., Petunin Yu.I. *Dokazatel'naya meditsina: Primenenie statisticheskikh metodov [Evidence based medicine: using statistical methods]*. Moscow: Dialektika; 2017: 316 (In Russ.).

## Сведения об авторах / Information about the authors \_\_\_\_\_

**Александрова Александра Константиновна\*** — кандидат медицинских наук, докторант кафедры патологической анатомии им. А.М. Струкова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: e-mail: [veter278@rambler.ru](mailto:veter278@rambler.ru), тел.: +7 (903) 242-88-16;

ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, г. Москва, 119991, Россия.

**Смольяникова Вера Анатольевна** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии им. А.М. Струкова федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

**Alexandra K. Alexandrova\*** — Cand. Sci. (Med.), a doctoral candidate at the Department for Pathological Anatomy named after A.M. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: e-mail: [veter278@rambler.ru](mailto:veter278@rambler.ru), tel.: +7 (903) 242-88-16;

Trubetskaya str., 8–2, Moscow, 119991, Russia.

**Vera A. Smolyannikova** — Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Department for Pathological Anatomy named after A.M. Strukov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author