

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ СЕБОРЕЙНОГО КЕРАТОЗА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Хамидова Фарида Муиновна

Нуруллаев Джавахир Аскар оглы

*Самаркандский государственный медицинский университет*

**Аннотация:** *Цель исследования – изучить генетические аспекты развития себорейного кератоза при сахарном диабете – 2 типа по литературным источникам.*

*Вывод. Сахарный диабет — это заболевание, связанное с дефицитом инсулина, которое ведет к значительным нарушениям углеводного обмена и другим метаболическим проблемам. Международные исследования не выявили однозначной связи между СК и глюкозотолерантностью, хотя отдельные случаи связывают появление множественных кератом с инсулинорезистентностью. Это связано с факторами риска, такими как пожилой возраст, ожирение, нарушение периферического кровообращения и полинейропатия. Важно также отметить, что экспрессия белков, таких как p16, p27, p53, Ki-67, белок PCNA и E-кадгерин играют значительную роль в патогенезе как злокачественных, так и доброкачественных новообразований, включая себорейный кератоз. Изучение этих белков может способствовать разработке новых подходов в диагностике и лечении различных форм опухолей, улучшая прогноз и качество жизни пациентов.*

**Ключевые слова.** *Себорейный кератоз, 2-тип сахарного диабета, генетические исследования, морфология.*

Сахарный диабет — это болезнь, связанная с дефицитом инсулина, что ведет к серьезным нарушениям углеводного обмена и другим метаболическим проблемам. Хотя предиабет встречается чаще среди азиатской, чернокожей и латиноамериканской молодежи, повышенные риски осложнений наблюдаются среди белых молодых людей. Тип 2 диабет (СД2) тесно связан с бедностью и структурным расизмом. В последние два десятилетия заметно увеличилась заболеваемость СД2 среди молодежи, особенно среди американских индейцев, коренных жителей Аляски, азиатов, чернокожих и латиноамериканцев, что подчеркивает важность превентивных мер против этой болезни, которая у 80% пациентов к третьему или четвертому десятилетию жизни приводит к микрососудистым осложнениям. Одной из мер профилактики СД2 является предотвращение развития предиабета в раннем возрасте, ассоциированного с кардиометаболическими расстройствами и ожирением. За последние два десятилетия предиабет стал намного более распространенным, сейчас он встречается у 28% всех подростков в США и у 40% подростков, страдающих ожирением.

Согласно отечественным и зарубежным источникам, исследования влияния глюкозотолерантности на себорейные кератозы (СК) в случаях множественных и одиночных проявлений не проводились. А. Saraiya и его коллеги [10] зарегистрировали отдельный случай, в котором множественные кератомы без онкологической патологии были ассоциированы с инсулинорезистентностью, при этом высокий уровень инсулина играл ключевую роль в стимуляции ДНК и клеточной пролиферации. Тем не менее, одно исследование недостаточно для окончательных выводов о связи инсулинорезистентности с развитием себорейных кератом.

Не менее актуальной остается проблема лечения грибковых инфекций и кератодермий у больных сахарным диабетом, несмотря на достижения в этой области. У таких пациентов частота микозов стоп колеблется от 20 до 60%, что объясняется рисками, связанными с возрастом, ожирением, нарушением кровообращения в конечностях, полинейропатией и деформацией стоп. Сухость кожи у диабетиков снижает ее защитные функции, облегчая проникновение патогенов. На такой коже легко формируются гиперкератотические наслоения и трещины, которые служат путем для входа дерматофитов. Это увеличивает риск вторичных инфекций и язвенно-некротических осложнений, особенно в случае диабетической стопы. Эпидемиологические данные указывают, что диабетики составляют от 50 до 75% всех случаев нетравматических ампутаций нижних конечностей [18,19,20,21,22].

Это подчеркивает важность тщательной диагностики и выбора эффективной терапии для лечения трофических и инфекционных поражений кожи нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Сахарный диабет оказывает значительное влияние на клинические проявления таких состояний, как микозы, кератодермии и пиодермии стоп, и на эффективность их лечения. Грибковые инфекции часто принимают генерализованную форму, проявляются слабыми воспалительными реакциями и имеют тенденцию к ухудшению. Проблемы в лечении микозов стоп у диабетиков обусловлены такими патогенетическими факторами, как нарушенная микроциркуляция, полинейропатия и сопутствующие соматические заболевания.

Высокая распространенность микозов и частые неудачи в терапии подчеркивают необходимость разработки новых комплексных подходов к лечению. Для обеспечения долгосрочного положительного результата требуется интеграция основного лечения сахарного диабета с применением эффективных системных и топических антимикотических средств. Важное значение имеет профилактика дерматофитий у диабетиков, включая постоянный контроль за углеводным обменом, адекватный уход за диабетической стопой, минимизацию факторов риска и использование топических антимикотиков.

Себорейный кератоз (СК) — это часто встречающаяся доброкачественная опухоль кожи, поражающая как мужчин, так и женщин, особенно после 45-50 лет. СК проявляется в виде характерных бурых пятен и/или бляшек, которые распространяются по краям кожи [11, 34]. Для этого заболевания не существует единой морфологической

классификации из-за гистологического разнообразия: в одной пораженной области могут сочетаться несколько типов изменений [2]. В мировой литературе различают такие формы СК, как акантозные, гиперкератотические, аденоидные, раздраженные, клональные и меланоакантомы (35,36). Хотя диагностика СК обычно не вызывает трудностей, опухоль может быть похожа на другие кожные новообразования, такие как обыкновенные бородавки, лентиго, меланоцитарные невусы, актинический кератоз, болезнь Боуэна и плоскоклеточный рак, как клинически, так и на патоморфологическом уровне [35,37]. Этиология СК до конца не изучена, однако в качестве факторов риска упоминаются генетика, продолжительное воздействие солнечных лучей, соматические мутации в рецепторе фактора роста фибробластов (FGFR3) и вирус папилломы человека [11, 34].

Заболевание поражает мужчин и женщин примерно одинаково, чаще встречаясь у лиц старше 40 лет (17). Заметна явная связь возраста с началом болезни: в возрастной группе 24–49 лет распространенность себорейного кератоза составляет 38%, среди 50–59-летних — 69%, среди 60–69-летних — 86%, а у лиц в возрасте 70–79 лет — более 90% (34). В странах с высоким уровнем солнечной инсоляции, например в Австралии, среди населения старше 50 лет заболевание встречается в 100% случаев (35). В Европе частота встречаемости этой опухоли немного ниже: среди мужчин старше 70 лет — 82%, среди женщин — 62% (8,9,10,37,39).

В Международной классификации болезней (МКБ-10) в разделе XII, касающемся заболеваний кожи и подкожной клетчатки, себорейный кератоз классифицируется под кодом L87.0, который описывает трансэпидермальные прободные изменения. Патоморфологические изменения включают углубления эпидермиса и расширенные устья волосяных фолликулов, заполненные гиперкератотическими пробками. Под этими пробками наблюдается разрастание зернистого слоя, а в областях без гипергранулеза присутствует паракератоз, проникающий в дерму. Со временем эпидермис истончается, и в дерму проникают роговые массы, формируя воспалительные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, лейкоцитов, гистиоцитов и гигантских клеток. Это сопровождается гибелью сальных желез и дистрофией коллагеновых волокон, а также гиперэластозом [25, 26, 28, 31].

Клинически заболевание начинается постепенно, с появлением новых высыпаний по мере исчезновения старых. Типичные проявления включают фолликулярные или парафолликулярные папулы, начинающиеся с цвета здоровой кожи, затем меняющиеся на сероватый или буровато-красный оттенок, диаметром до 1 см. В центре элементов располагается роговая пробка, при удалении которой формируется кратерообразное углубление. Папулы склонны к периферическому росту и слиянию, образуя сухие полициклические бляшки, покрытые чешуйками и корками. Консистенция высыпаний плотная, поверхность неровная, бородавчатая. Новые высыпания могут сопровождаться легким зудом, особенно у больных сахарным диабетом, в то время как старые болезненны при надавливании. Распространенные места локализации —

разгибательные поверхности конечностей, туловище, ягодицы. Высыпания на слизистых оболочках, ладонях, подошвах, гениталиях и в полости рта встречаются редко. Диагностика основывается на анамнезе, клинических и гистологических данных. Дифференциальная диагностика включает красный волосяной лишай Девержи, фолликулярный дискератоз Дарье, порокератоз Мибелли, перфорирующий ползучий эластоз, реактивный перфорирующий коллагеноз и болезнь Флегеля (31,32).

В настоящее время принято считать, что старение кератиноцитов и нарушение апоптоза играют ключевую роль в развитии СК. Исследования в этой области редки, и механизмы изменения пролиферативных свойств клеток при СК остаются не полностью изученными [38]. СК привлекает внимание в исследованиях нарушений клеточного цикла, так как согласно современным гистологическим стандартам, это заболевание относится к доброкачественным опухолям [36]. Некоторые иммуногистохимические характеристики и клинические случаи злокачественной трансформации в очагах СК подчеркивают необходимость продолжения исследований патогенеза этого новообразования [39,40].

Основная проблема нарушения пролиферации связана с дефектом в функции генов-супрессоров. Высокий уровень пролиферации опухоли коррелирует с нарушением механизмов регуляции апоптоза клеток. Важнейшими маркерами клеточного цикла, регулирующими пролиферативный потенциал клетки, являются p53, p21, p27 и p16. Иммуногистохимическое определение уровня их экспрессии помогает выявить степень нарушения пролиферации, которая неизменно сопровождается опухолевым ростом и способностью к инвазии и метастазированию [41]. p27 (Kip1) – это ингибитор циклинзависимой киназы 1B, являющийся продуктом гена-супрессора CDKN1B, который принадлежит к семейству белков Cip/Kip. Этот белок контролирует прогрессирование клеточного цикла, останавливая его на G1-фазе путем подавления активности комплексов циклин A/циклинзависимая киназа 2 и циклин E/циклинзависимая киназа 2. p27 является ядерно-цитоплазматическим белком, чья внутриклеточная локализация контролируется посттрансляционными модификациями. Его ингибиторные функции активны в ядре, а перемещение в цитоплазму позволяет клетке продолжить цикл [42].

Гиперэкспрессия p27, обычно обнаруживаемая в злокачественных новообразованиях внутренних органов, рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор для прогрессии опухоли [43]. В случае доброкачественных новообразований данные о роли p27 противоречивы. Например, в исследовании A. Brueks и соавторов [38] выявлена гиперэкспрессия p27, при отсутствии экспрессии p53 и p16 и низком пролиферативном индексе, что указывает на значительную роль p27 в контроле пролиферации клеток. Таким образом, изучение p27 во всех типах СК, учитывая их морфологическое разнообразие, кажется целесообразным. Обнаружение нарушений в экспрессии p27 во всех гистологических типах СК подтверждает его значительную роль в патогенезе этого заболевания.

Инсулинорезистентность играет ключевую роль в патогенезе СК, связывая это состояние с процессами старения кератиноцитов. В исследовании A. Saraïya и его коллег в 2013 году был описан случай, когда у пациентов без генетической предрасположенности развитие множественных СК было связано с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа. В данном случае предполагается, что высокие уровни инсулина стимулируют синтез ДНК и клеточную пролиферацию. Также M. Blomberg и его коллеги на основании своих наблюдений предложили проводить тесты на инсулин у пациентов с мутациями FGFR и кожными патологиями, такими как сосочко-пигментная дистрофия или множественные СК, для выявления гиперинсулинемии.

Сахарный диабет 2 типа, одно из наиболее распространенных заболеваний, поражает каждого 20-го человека старше 35-40 лет и входит в группу так называемых болезней старения, наряду с ишемической болезнью сердца, инсультом и атеросклерозом. В одном из исследований, включавшем 150 пациентов с множественными СК, сахарный диабет 2 типа был обнаружен у 65,3% (98 пациентов), а нарушение толерантности к глюкозе — у 24% (36 пациентов). Такая высокая корреляция между нарушениями углеводного обмена и множественными СК подтверждает их связь, особенно учитывая, что оба заболевания имеют генетическую предрасположенность и развиваются в среднем и пожилом возрасте.

Кроме того, считается, что одним из возможных механизмов развития сахарного диабета 2 типа является повышение уровня белка p16 в поджелудочной железе в процессе старения, что ингибирует пролиферацию бета-клеток и уменьшает их способность реагировать на повреждение, ведя к развитию инсулинорезистентности.

Один из хорошо изученных молекулярных биомаркеров – Ki-67, который служит индикатором пролиферативной активности клеток. Антитела к Ki-67 взаимодействуют только с клетками, которые находятся в процессе деления. В здоровом эпидермисе, Ki-67 обычно выражается исключительно в базальном слое, причем пролиферативный индекс колеблется в пределах от 0,8 до 11% в зависимости от источника (24,25,34,35,36).

Структурная целостность эпидермиса поддерживается благодаря кератинам и межклеточным адгезивным молекулам, таким как эпителиальные кадгеринины. E-кадгерин – это кальций-зависимая адгезивная молекула, типичная для клеток эпителиальных тканей. Его длинные экстрацеллюлярные домены на поверхности клеток формируют параллельные димеры, которые при контакте с молекулами E-кадгерина соседних клеток создают крепкие соединения, похожие на застежку-молнию.

Снижение межклеточной адгезии позволяет пораженным клеткам отделяться от здоровых, что приводит к разрушению гистологических структур. Обычно E-кадгерин обнаруживается во всех клетках эпидермиса с равномерной мембранной окраской. Повышенная пролиферативная активность клеток и нарушение экспрессии E-кадгерина указывают на увеличение их инвазивного потенциала (26,27).

Исследования показывают, что актинический кератоз, боуэноидный актинический кератоз и болезнь Боуэна могут представлять разные стадии одного злокачественного процесса. Низкая пролиферативная активность, локализация экспрессии Ki-67 в нижних слоях эпидермиса и сохранение адгезионных связей между клетками в случае актинического кератоза свидетельствуют о начальной стадии этого процесса и его низком инвазивном потенциале (22,23).

Эпителиальные опухоли кожи являются одними из наиболее распространенных новообразований у человека, составляя от 20–24,9% до 55,4–61,7% всех случаев кожных заболеваний. Инфекция вирусом папилломы человека (ВПЧ) считается одним из основных факторов, способствующих активации пролиферативных процессов в коже, что ведет к развитию различных новообразований. ВПЧ может подавлять активность гена p53 в кератиноцитах, вызывая их неконтролируемую пролиферацию. Некоторые типы ВПЧ особенно значимы в контексте развития кожных опухолей (27,47,49).

Белок PCNA, который активно участвует в клеточном цикле, особенно в S-фазе, является более точным индикатором пролиферации. Исследования показывают, что S-фаза у кератиноцитов, инфицированных ВПЧ, длится дольше (18-20 часов), чем у нормальных кератиноцитов (16 часов). Себорейный кератоз является одной из наиболее часто встречающихся доброкачественных опухолей кожи по всему миру (47,49).

Большинство протоонкогенов и опухолевых супрессоров входят в состав общих сигнальных путей, которые контролируют клеточный цикл, апоптоз, целостность генома, морфогенетические реакции и дифференциацию клеток. Именно изменения в этих путях могут привести к развитию новообразований.

На данный момент известно около сотни потенциальных онкогенов (как клеточных, так и вирусных) и около двадцати опухолевых супрессоров. В основном внимание уделяется изменениям, характерным для злокачественных новообразований, используемым для диагностики, в то время как доброкачественные образования остаются менее изученными (16,22).

Существует два основных семейства белков-ингибиторов циклин-зависимых киназ: Ink4 и Cip/Kip. Семейство Ink4 включает четыре белка, среди которых опухолевые супрессоры p15INK4b и p16INK4a, специфично связывающиеся с киназами Cdk4 и Cdk6 и препятствующие образованию комплексов с циклинами D. Семейство Cip/Kip состоит из трех членов: p21WAF1/CIP1, p27KIP1a и p57KIP2, которые также играют ключевую роль в регуляции клеточного цикла.

Эпителиальные опухоли кожи считаются одним из самых частых видов новообразований у человека, приходясь на 20–24,9% до 55,4–61,7% всех обращений по поводу кожных заболеваний. Одной из основных причин активации пролиферативных процессов в коже, приводящих к развитию разнообразных новообразований, является инфекция вирусом папилломы человека (ВПЧ). Этот вирус может ингибировать функцию гена p53 в кератиноцитах, вызывая их неконтролируемую пролиферацию.

Исследования подтверждают значимость некоторых типов ВПЧ в формировании кожных опухолей (27,47,49).

Белок PCNA, используемый для определения пролиферации клеток, особенно в S-фазе клеточного цикла, показал, что S-фаза у ВПЧ-инфицированных клеток длится дольше, чем у здоровых кератиноцитов. Себорейный кератоз является наиболее распространенной доброкачественной кожной опухолью во многих частях мира (47,49).

Большинство протоонкогенов и опухолевых супрессоров являются частью основных сигнальных путей, которые регулируют клеточный цикл, апоптоз, целостность генома, морфогенетические процессы и дифференциацию клеток. Именно аномалии в этих путях могут привести к развитию новообразований.

Современные исследования выделяют около ста потенциальных онкогенов (как клеточных, так и вирусных) и примерно двадцать опухолевых супрессоров. Изменения, характерные для злокачественных новообразований, активно используются для диагностики, в то время как доброкачественные опухоли изучены меньше (16,22).

Опухолевый супрессор p16, открытый в 1993 году, стал одним из ключевых биомаркеров в раковых исследованиях. Кодированный геном CDKN2A на хромосоме 9 (9p21.3), p16 связан с развитием как спорадической, так и семейной форм меланомы, глиом, рака легких, T- и B-клеточных лейкозов. P16 также используется как прогностический биомаркер для рака шейки матки и плоскоклеточной карциномы ротоглотки. Его роль в доброкачественных опухолях кожи, включая себорейный кератоз, остается недостаточно изученной (22,24,44,45,49).

Y. H. Wu и другие исследователи в 17 случаях себорейного кератоза с признаками бовеноидной трансформации обнаружили повышенную экспрессию p16 и p21, характерную также для болезни Боуэна и бовеноидного папулеза, предложив изучить p16 у пациентов с себорейным кератозом для выявления риска малигнизации. В другом исследовании S. Nakatuga и коллеги связали выраженную экспрессию p16 в клетках опухоли СК не с риском малигнизации, а с нарушением клеточного цикла и преждевременным старением клеток, подтвержденным отсутствием фрагментации ДНК в клетках опухоли по сравнению с нормальным эпидермисом.

Это указывает на подавление процесса апоптоза при себорейном кератозе. Brueks и его коллеги, анализируя по 10 случаев себорейных кератом акантотического и раздраженного типов, отметили умеренную экспрессию белка p16 и значительную, диффузную экспрессию ингибитора киназы p27, что, по их мнению, подчеркивает ведущую роль этого белка в контроле пролиферативной активности клеток. Аналогично p16, белок p27 (Kip1) играет ключевую роль в регуляции клеточного цикла, особенно в остановке его на G1-фазе, и является продуктом гена CDKN1B человека (22,43).

Таким образом, современные знания о роли ингибиторов циклинзависимых киназ в онкогенезе остаются неоднозначными, и данные исследований часто противоречивы. Использование этих белков как прогностических биомаркеров открывает возможности для персонализированного подхода в лечении каждого пациента и понимания

патогенеза разнообразных злокачественных и доброкачественных опухолей. Это подчеркивает важность и необходимость их дальнейшего изучения.

Выводы. Сахарный диабет — это заболевание, связанное с дефицитом инсулина, которое ведет к значительным нарушениям углеводного обмена и другим метаболическим проблемам. Наличие предиабета чаще отмечается среди азиатской, чернокожей и латиноамериканской молодежи, однако более высокие риски развития осложнений наблюдаются среди белых молодых людей. Тип 2 диабет (СД2) тесно связан с факторами бедности и структурного расизма. Одной из стратегий профилактики СД2 является предотвращение развития предиабета в раннем возрасте, который ассоциируется с кардиометаболическими расстройствами и ожирением. Себорейный кератоз (СК), это доброкачественная опухоль эпидермиса, чаще возникающая после 45-50 лет. Международные исследования не выявили однозначной связи между СК и глюкозотолерантностью, хотя отдельные случаи связывают появление множественных кератом с инсулинорезистентностью. Это связано с факторами риска, такими как пожилой возраст, ожирение, нарушение периферического кровообращения и полинейропатия.

Важно также отметить, что экспрессия белков, таких как p16, p27, p53, Ki-67, белок PCNA и E-кадгерин играют значительную роль в патогенезе как злокачественных, так и доброкачественных новообразований, включая себорейный кератоз. Изучение этих белков может способствовать разработке новых подходов в диагностике и лечении различных форм опухолей, улучшая прогноз и качество жизни пациентов.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Кожные и венерические болезни. Справочник. Под ред. О.Л.Иванова. М: Медицина 2007; 117—118.
2. Родионов А. Н., Заславский Д. В., Сыдинов А. А. Клиническая дерматология. – 2019.
3. Болезнь Кирле (кератоз фолликулярный и парафолликулярный, проникающий): клинический случай В.В. КАРПОВ1КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ И ВЕНЕРОЛОГИЯ 5, 2011стр.25-28).
4. Huang J. et al. An epidemiological study on skin tumors of the elderly in a community in Shanghai, China //Scientific Reports. – 2023. – Т. 13. – №. 1. – С. 4441.
5. Alapat G. F., Sukumar D., Bhat M. R. A clinicopathological and dermoscopic correlation of seborrheic keratosis //Indian Journal of Dermatology. – 2016. – Т. 61. – №. 6. – С. 622-627.
6. Kim H.S., Park E.J., Kwon I.H., Kim K.H., Kim K.J. Clinical and histopathologic study of benign lichenoid keratosis on the face. Am. J. Dermatopathol. 2013; 35(7): 738–41.].
7. Mohamed M., Amri M., Njim L., Jribi M., Zakhama A., Zili J. Pigmented keratosis on the face. Ann. Dermatol. Venereol. 2013; 140(5): 390-2.

8. Bruecks A.K., Kalia S., Trotter M.J. Overexpression of p27 KIP1 in seborrheic keratosis. *J. Cutan. Med. Surg.* 2007; 11(5): 174–8.
9. Hafner C., van Oers J.M., Hartmann A., Landthaler M., Stoehr R., Blaszyk H., et al. High frequency of FGFR3 mutations in ad-enoid seborrheic keratoses. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126(11): 2404–7.,
10. Ruas M., Gregory .F, Jones R., Poolman R., Starborg M., Rowe J., et al. CDK4 and CDK6 delay senescence by kinase-dependent and p16INK4a-independent mechanisms. *Mol. Cell Biol.* 2007; 27(12): 4273–82.
11. Seargent J.M., Loadman P.M., Martin S.W., Naylor B., Bibby M.C., Gill J.H. Expression of matrix metalloproteinase-10 in human bladder transitional cell carcinoma. *Urology.* 2005; 65(4): 815-20.
12. Morgan D. *Cell Cycle: Principals of Control.* London: New Sci-ence Press Ltd.; 2007: 145–6., Mitrea D.M., Yoon M.K., Ou L., Kriwacki R.W. Disorder-func-tion relationships for the cell cycle regulatory proteins p21 and p27. *Biol. Chem.* 2012; 393(4): 259–74.
13. Mitrea D.M., Yoon M.K., Ou L., Kriwacki R.W. Disorder-func-tion relationships for the cell cycle regulatory proteins p21 and p27. *Biol. Chem.* 2012; 393(4): 259–74.
14. Pellegata N.S., Quintanilla-Martinez L., Siggelkow H., Sam-son E., Bink K., Hofler H., et al. Germ-line mutations in p27 Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2006; 103(42): 15558–63.
15. Александрова А.К.1, Суколин Г.И.2, Смольяникова В.А.ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКА p27 ПРИ РАЗНЫХ ФОРМАХ СЕБОРЕЙНОГО КЕРАТОЗА Российский журнал кожных и венерических болезней 2016,19 (5) стр.283-286.
16. Karadag A. S., Parish L. C. The status of the seborrheic keratosis //Clinics in Dermatology. – 2018. – Т. 36. – №. 2. – С. 275-277.
17. Jackson J. M. et al. Current understanding of seborrheic keratosis: prevalence, etiology, clinical presentation, diagnosis, and management //Journal of drugs in dermatology: JDD. – 2015. – Т. 14. – №. 10. – С. 1119-1125.
18. Sanders M. G. H. et al. Prevalence and determinants of seborrhoeic dermatitis in a middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study //British Journal of Dermatology. – 2018. – Т. 178. – №. 1. – С. 148-153.
19. Squillace L. et al. Unusual dermoscopic patterns of seborrheic keratosis //Dermatology. – 2016. – Т. 232. – №. 2. – С. 198-202.
20. Wollina U. Recent advances in managing and understanding seborrheic keratosis //F1000Research. – 2019. – Т. 8.
21. Del Rosso J. Q. A closer look at seborrheic keratoses: patient perspectives, clinical relevance, medical necessity, and implications for management //The Journal of clinical and aesthetic dermatology. – 2017. – Т. 10. – №. 3. – С. 16.
22. Bagazgoitia L, Cuevas J, Juarranz A. Expression of p53 and p16 in actinic keratosis, Bowenoid actinic keratosis and Bowen's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(2):228–30.

23. Broers J. L. V., Ramaekers F. C. S. The role of the nuclear lamina in cancer and apoptosis //Cancer Biology and the Nuclear Envelope: Recent Advances May Elucidate Past Paradoxes. – 2014. – С. 27-48.
24. Talghini S, Halimi M, Baybordi H. Expression of p 27, Ki 67, p 53 in squamous cell carcinoma, actinic keratosis and Bowen disease. Pakistan Journal of Biological Sciences. 2009;12(12):929–33. doi: 10.3923/pjbs.2009.929.933.
25. Ahlgrim-Siess V. et al. Seborrheic keratosis: reflectance confocal microscopy features and correlation with dermoscopy //Journal of the American Academy of Dermatology. – 2013. – Т. 69. – №. 1. – С. 120-126.
26. Papadavid E, Pignatelli M, Zakynthinos S, Krausz T, Chu AC. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin/catenin (alpha-, beta-, and gamma-) complex in premalignant and malignant non-melanocytic skin tumours. J Pathol.2002;196(2):154–62.
27. Fuller LC, Allen MH, Montesu M, Barker JN, Macdonald DM. Expression of E-cadherin in human epidermal non-melanoma cutaneous tumours. Br J Dermatol. 1996;134(1):28–32.).
28. Хлебникова А.Н., Гуревич Л.Е., Селезнева Е.В., Обыденнова К.В., Седова Т.Г.,Кунцевич Ж.С. Особенности пролиферации и межклеточной адгезии в предраковых и злокачественных эпителиальных опухолях кожи. Альманах клинической медицины. 2016 Январь; 44 (1): 58–63.
29. Aljada A. et al. Altered Lamin A/C splice variant expression as a possible diagnostic marker in breast cancer //Cellular Oncology. – 2016. – Т. 39. – С. 161-174.
30. Dubik N., Mai S. Lamin A/C: function in normal and tumor cells //Cancers. – 2020. – Т. 12. – №. 12. – С. 3688.
31. Blomberg M., Jeppesen E.M., Skovby F., Benfeldt E. "FGFR3 Mutations and the Skin: Report of a Patient with a FGFR3 Gene Mutation, Acanthosis Nigricans, Hypochondroplasia and Hyperinsulinemia and Review of the Literature." Dermatology 220.4 (2010):297–300. DOI: 10.1159/000297575.
32. Kim Y. The impact of altered lamin B1 levels on nuclear lamina structure and function in aging and human diseases //Current Opinion in Cell Biology. – 2023. – Т. 85. – С. 102257.
33. Saraiya A., Al-Shoha A., Brodell R.T. "Hyperinsulinemia Associated with Acanthosis Nigricans, Finger Pebbles, Acrochordons, and the Sign of Leser-Trélat." Endocr. Pract. 19.3 (2013): 522–555. DOI: 10.4158/EP12192.RA.
34. Squillace L, Cappello M, Longo C, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Unusual dermoscopic patterns of seborrheic keratosis. Dermatology. 2016;232(2): 198–202. doi:10.1159/000442439. 19.
35. Roh NK, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Clinical and histopathological investigation of seborrheic keratosis. Ann Dermatol. 2016;28(2):152–8. doi: 10.5021/ad.2016.28.2.152.

36. Tardío J.C., Bancalari E., Moreno A., Martín-Fragueiro L.M. "Genital Seborrheic Keratoses Are Human Papillomavirus-related Lesions. A Linear Array Genotyping Test Study." *APMIS*. 120.6 (2012): 477–483. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2011.02853.x.,
37. Jackson JM, Alexis A, Berman B, Berson DS, Taylor S, Weiss JS. Current understanding of seborrheic keratosis: prevalence, etiology, clinical presentation, diagnosis, and management. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(10): 1119–25. 18.
38. Squillace L, Cappello M, Longo C, Moscarella E, Alfano R, Argenziano G. Unusual dermoscopic patterns of seborrheic keratosis. *Dermatology*. 2016;232(2): 198–202. doi: 10.1159/000442439. 19.
39. Roh NK, Hahn HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Clinical and histopathological investigation of seborrheic keratosis. *Ann Dermatol*. 2016;28(2): 152–8. doi: 10.5021/ad.2016.28.2.152.
40. Martin B.C., Warram J.H., Krolewski A.S., Bergman R.N., Soeldner J.S., Kahn C.R. "Role of Glucose and Insulin Resistance in Development of Type 2 Diabetes Mellitus: Results of a 25-year Follow-up Study." *Lancet* 340 (1992): 925–929.,
41. Юсупова Л. А. и др. Патогенетические механизмы, диагностика и клиническая картина себорейного кератоза // *Лечащий врач*. – 2018. – №. 10. – С. 73.
42. Saraiya A., Al-Shoha A., Brodell R.T. "Hyperinsulinemia Associated with Acanthosis Nigrans, Finger Pebbles, Acrochordons, and the Sign of Leser-Trélat." *Endocr. Pract.* 19.3 (2013): 522–555.
43. Elder D.E., Elenitsas R., Johnson B.L. Jr, Murphy G.F., Xu X. *Lever's Histopathology of the Skin*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2009. 795–798
44. Пашинян А. Г., Джаваева Д. Г., Молчанова О. В. Себорейный дерматит в практике врача-косметолога. Клинические проявления. Диагностика. Лечение // *Метаморфозы*. – 2018. – №. 24. – С. 12-16..
45. Alapatt GF, Sukumar D, Bhat MR. A clinicopathological and dermoscopic correlation of seborrheic keratosis. *Indian J Dermatol*. 2016;61(6):622–7.
46. Saraiya A., Al-Shoha A., Brodell R.T. "Hyperinsulinemia Associated with Acanthosis Nigrans, Finger Pebbles, Acrochordons, and the Sign of Leser-Trélat." *Endocr. Pract.* 19.3 (2013): 522–555. DOI: 10.4158/EP12192.RA.
47. Choi HJ, Lee JH. Multiple human papilloma virus 16 infection presenting as various skin lesions. *J Craniofac Surg*. 2016;27(4):e379–81.
48. Wu YH, Hsiao PF, Chen CK. Seborrheic keratosis with bowenoid transformation: the immunohistochemical features and its association with human papillomavirus infection. *Am J Dermatopathol*. 2015;37(6): 462–8.
49. Пискалова Т.П., Костенко Е.И., Телешева Л.Ф. Себорейный кератоз: клинические особенности и ассоциация с вирусом папилломы человека рода  $\beta$  // *Альманах клинической медицины*. 2017 Март-апрель; 45 (2): 118–126.
50. Rayess H., Wang M. B., Srivatsan E. S. Cellular senescence and tumor suppressor gene p16 // *Int. j. cancer* – 2012. – V. 130 (8). – P. 171–174.,