

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОПТАТОВ КОЖИ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА

Г.Б.Пягай¹, А.А.Сидиков²

¹Ташкентский государственный стоматологический институт

²Ферганский медицинский институт общественного здоровья

Для цитирования: © Пягай Г.Б., Сидиков А.А.

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОПТАТОВ КОЖИ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ АКТИНИЧЕСКОГО КЕРАТОЗА.ЖКМП.-2023.-Т.1-№1.-С

Поступила: 20.02.2023

Одобрена: 21.02.2023

Принята к печати: 05.03.2023

Аннотация: В статье приводятся данные результатов иммуногистохимического исследования биоптатов кожи пациентов с различными гистологическими формами актинического кератоза (АК). Выявлено, что маркеры лимфоцитов CD4 и CD8 всегда выявлялись как в эпидермисе так и в дерме, причем более выражено они экспрессировались в стадии KIN 3, чем при KIN 2. Маркер PCNA больше всего экспрессируется в эпидермисе при следующих гистологических типах заболевания: бовеноидный, гипертрофический и атрофический в стадиях 2 и 3. Наибольшая экспрессия p53 и процентное соотношение наблюдались в стадии KIN 3 в группах гипертрофического (80%) и бовеноидного (70%) АК. При атрофическом варианте реакция на данный маркер в 60% случаев была слабовыраженной и в 40% случаев умеренно выраженной.

Ключевые слова: актинический кератоз, патогенез актинического кератоза, иммуногистохимические исследования.

АКТИНИК КЕРАТОЗНИНГ ТУРЛИ ШАКЛЛАРИ БИЛАН ТЕРИ БИОПТАТЛАРИНИНГ ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ

Г.Б.Пягай¹, А.А.Сидиков²

¹Тошкент давлат стоматология институти

²Фаргона жамоат саломатлиги тиббиёт институти

Izoh: © Pyagay G.B., Sidikov A.A.

АКТИНИК КЕРАТОЗНИНГ ТУРЛИ ШАКЛЛАРИ БИЛАН ТЕРИ БИОПТАТЛАРИНИНГ ИММУНОГИСТОКИМЁВИЙ ХУСУСИЯТЛАРИ КРТЖ.-2023-Т.1-№1-С

Qabul qilindi:20.02.2023

Ko'rib chiqildi:21.02.2023

Nashrga tayyorlandi: 05.03.2023

Аннотация. Мақолада актиник кератознинг (АК) турли гистологик шакллари бўлган беморларнинг тери биоптатларини иммуногистохимёвий текшириш натижалари маълумотлари келтирилган. CD4 ва CD8 лимфоцит маркерлари ҳар доим эпидермисда ҳам, дермада ҳам аниқланганлиги аниқланди ва улар KIN 3 босқичида KIN 2 га қараганда аниқроқ еди. PCNA маркери эпидермисда касалликнинг куйидаги гистологик турларида энг кўп ифодаланади: бовеноид, гипертрофик ва атрофик 2 ва 3 босқичларда. P53 нинг энг юқори ифодаси ва фоиз нисбати KIN 3 босқичида гипертрофик (80%) ва бовеноид (70%) АК гуруҳларида кузатилди. Атрофик вариантда ушбу маркерга реакция 60% ҳолларда энгил ва 40% ҳолларда ўртача бўлган.

Калит сўзлар: актиник кератоз, актиник кератоз патогенези, иммуногистохимёвий тадқиқотлар.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF SKIN BIOPSY SPECIMENS WITH VARIOUS FORMS OF ACTINIC KERATOSIS

G.B.Pyagay¹, A.A.Sidikov²

¹Tashkent State Dental Institute

²Fergana medical institute of public health

For situation: © Pyagay G.B., Sidikov A.A.

IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF SKIN BIOPSY SPECIMENS WITH VARIOUS FORMS OF ACTINIC KERATOSIS JCPM23.T.1.№1.-C

Received: 20.02.2023

Revised: 21.02.2023

Accepted: 05.03.2023

Abstract. The article presents the data of the results of immunohistochemical examination of skin biopsies of patients with various histological forms of actinic keratosis (AK). It was revealed that CD4 and CD8 lymphocyte markers were always detected both in the epidermis and in the dermis, and they were more pronounced in the KIN 3 stage than in KIN 2. The PCNA marker is most expressed in the epidermis in the following histological types of the disease: bowenoid, hypertrophic and atrophic in stages 2 and 3. The highest expression of p53 and the percentage ratio were observed in the KIN 3 stage in the groups of hypertrophic (80%) and bowenoid (70%) AK. In the atrophic variant, the reaction to this marker was mild in 60% of cases and moderate in 40% of cases.

Keywords: actinic keratosis, pathogenesis of actinic keratosis, immunohistochemical studies.

Введение. В настоящее время наблюдается неуклонный рост онкологических заболеваний во всем мире. Значительный удельный вес в общей онкологической патологии принадлежит онкодерматологии, которая неизменно занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости во всех странах.

Действенными мерами профилактики в борьбе с данной проблемой является ранняя диагностика предраковых заболеваний и адекватное их лечение. Особое значение данные меры приобретают в случае с онкологическими проблемами кожи, однако, несмотря на относительную простоту диагностики последних, вопросы патогенеза и тактики лечения остаются до последнего времени дискуссионными. Одним из самых распространенных предраковых заболеваний является актинический кератоз, имеющий множество клинико-гистологических и молекулярных сходств с плоскоклеточным раком кожи (ПКРК). Несмотря на это, вопрос о степени онкогенного риска до сих пор не решен и различные авторы оценивают его по-разному [1]. В патогенезе АК можно выделить 3 процесса: активация провоспалительных медиаторов воспаления, подавление проапоптотических белков и прямое повреждение ДНК кератиноцитов. Воспалительный процесс опосредуется путем арахидоновой кислоты, продукцией провоспалительных цитокинов, активацией тучных клеток и ингибирующего фактора миграции макрофагов [2]. Результаты активации этих медиаторов включают перекисное окисление липидов, повышение внутри очагов АК уровня Т-лимфоцитов и клеток Лангерганса, повышение p53 и Vcl-2 и снижение Fas (CD 95) и Fas-лиганда, которые являются важными исходными факторами в процессе апоптоза клеток, мутировавших под воздействием УФ [2]. Связь между воспалением и развитием АК наблюдается в поражениях, которые прогрессировали до ПКРК. В некоторых случаях актинические кератозы проходят воспалительную фазу, прежде чем стать инвазивными [3]. Это подтверждается тем фактом, что противовоспалительная терапия эффективна при лечении АК [3].

Материалы и методы. Нами было проведено ИГХ-исследование биоптатов 30 пациентов с различными формами АК, имеющими подозрение на перерождение в ПКРК. ИГХ-исследование проводилось из парафиновых блоков по результатам гистологического исследования и на ранее определенных гистологических вариантах со степенью тяжести АК 2, АК 3.

Среди 30 пациентов был диагностирован бовеноидный тип у 10 пациентов, кератотический у 10 и атрофический у 10. На основании клинико-морфологического анализа все эти больные имели KIN 2, KIN 3 - Keratinocytic intraepidermal dysplasia (внутриэпидермальная дисплазия клеток).

Результаты и обсуждение. В первой, бовеноидной, группе больных (n = 10) в эпидермисе наблюдалась экспрессия всех четырех — CD4 (см. рис.1), CD8, PCNA (см. рис. 2), p53 (см. рис. 3) — маркеров. Высокий процент экспрессии отмечался при исследовании маркера CD4 (n = 10/10, 100%). В стадиях KIN 2 (n = 5/10, 50%) и KIN 3 (n = 5/10, 50%), последнее выражалось с одинаковой частотой. Маркер цитотоксических лимфоцитов CD8 выявлялся у 4 из 10 (40%) человек с равномерным распределением в стадиях KIN 2 (n = 2/10, 20%) и KIN 3 (n = 2/10, 20%), соответственно. Маркер клетки пролиферирующего ядерного антигена (PCNA) отмечался у всех 10 из 10 (100%) пациентов с бовеноидным вариантом АК. В стадии KIN 2 данный маркер выявлялся у 3 из 10 (30%) и в стадии KIN 3 у 7 из 10 (70%) больных. Как видно, в последней стадии заболевания она более выражена. Сходный результат был получен при изучении маркера апоптоза p53. Последний был обнаружен у 3 из 10 (30%) в стадии KIN 2 и в стадии KIN 3 у 7 из 10 (70%) человек соответственно.

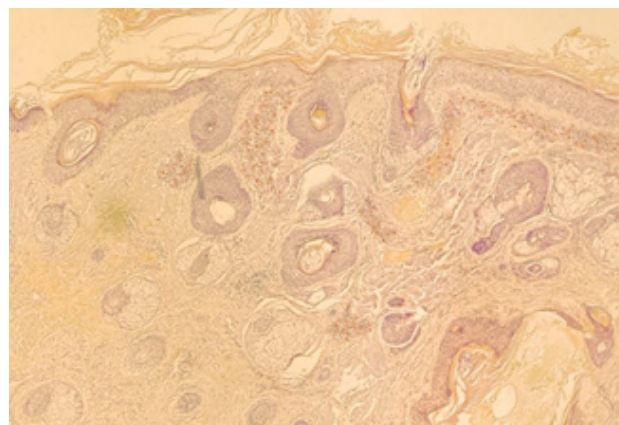


Рис. 1. Актинический кератоз, бовеноидная форма. Резко выраженная цитоплазматическая экспрессия маркера лимфоцитов CD4 в эпидермисе и дерме. ИГХ-окрашивание. x100

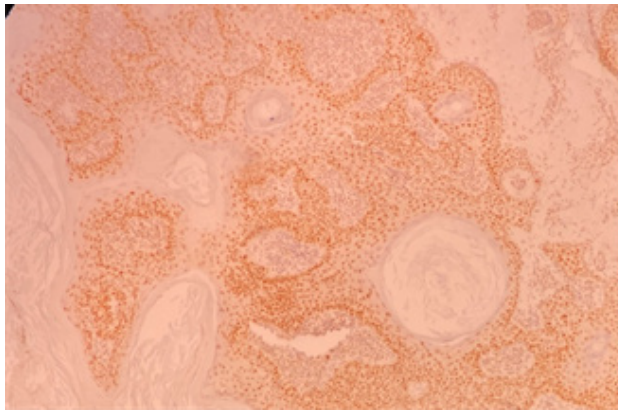


Рис. 2. Актинический кератоз, бовеноидная форма. Резко выраженная ядерная экспрессия маркера PCNA в эпидермисе. ИГХ-окрашивание. x400

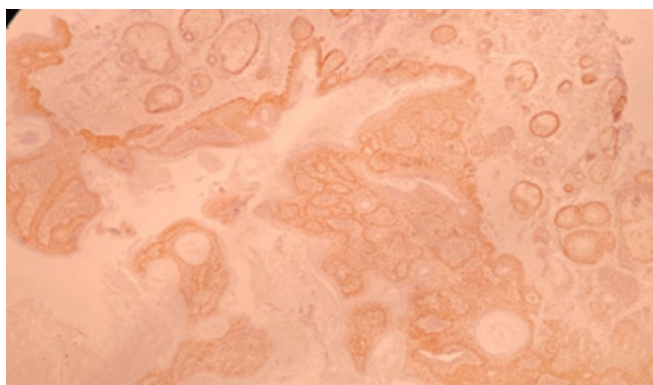


Рис. 3. Актинический кератоз, бовеноидная форма. Резко выраженная ядерная и цитоплазматическая экспрессия маркера апоптоза p53 в эпидермисе. ИГХ-окрашивание. x100

При ИГХ-исследовании маркеров CD4, CD8, PCNA и p53 в дерме получены следующие результаты. Маркер Т-хелперных CD4 лимфоцитов выявлялся у 6 из 10 (60%) в стадии KIN 2 и в стадии KIN 3 у 4 из 10 (40%) больных бовеноидным вариантом АК. Антиген цитотоксических CD8 лимфоцитов отмечался с одинаковой частотой в стадии KIN 2 ($n = 2/10, 20\%$) и в стадии KIN 3 ($n = 2/10, 20\%$), соответственно. Экспрессия вышеуказанных четырех маркеров также была определена у больных гипертрофическим вариантом АК (смотрите рисунки 4,5).

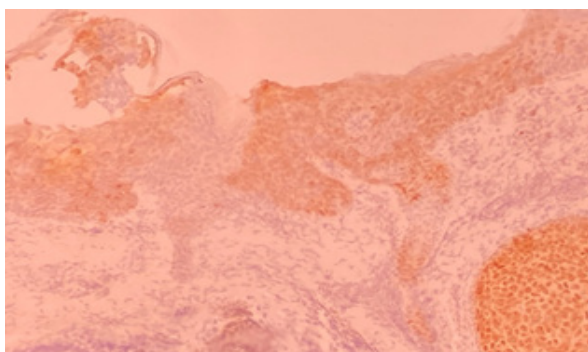


Рис. 4. Актинический кератоз, гипертрофический вариант. Резко выраженная экспрессия маркера p53 в эпидермисе. ИГХ-окрашивание. x400

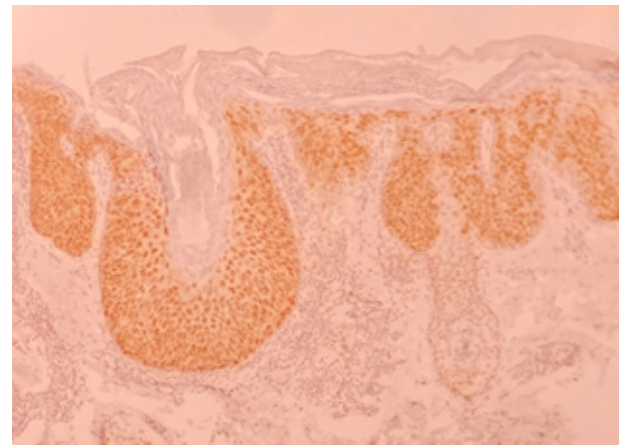


Рис. 5. Актинический кератоз, гипертрофический вариант. Резко выраженная экспрессия маркера PCNA в эпидермисе. ИГХ-окрашивание. x400

В эпидермисе маркер Т-хелпера (CD4) экспрессировался в 10 из 10 (100%) случаев. В стадии KIN 2 данный маркер наблюдался у 4 из 10 (40%) и в стадии KIN 3 у остальных 6 из 10 (60%) больных, соответственно. Антиген цитотоксических лимфоцитов обнаруживался в меньшей степени, а именно в стадии KIN 2 у 3 из 10 (30%) и в стадии KIN 3 у 1 из 10 (10%) человек, соответственно. В данной группе больных интересный показатель был выявлен при изучении ядерного негистонового белка (PCNA), необходимого для синтеза ДНК и вспомогательного белка для альфа-ДНК полимеразы, который повышается во время фазы G1/S клеточного цикла. Последний также экспрессировался в эпидермисе у 2 из 10 (20%) в стадии KIN 2 и у 8 из 10 (80%) в стадии KIN 3. Данный показатель является самым высоким среди всех изученных групп. Реакция на маркер p53 наблюдалась также у 2 из 10 (20%) в стадии KIN 2 и в стадии KIN 3 у 8 из 10 (80%) человек. При гипертрофическом варианте АК антиген CD4 наблюдался в дерме одинаково как в стадии KIN 2 ($n = 5/10, 50\%$), так и в стадии KIN 3 соответственно. Маркер цитотоксического лимфоцита CD8 больше выявлялся в стадии KIN 2 ($n = 3/10, 30\%$), чем в стадии KIN 3 ($n = 2/10, 20\%$). Маркеры p53 и PCNA вовсе не выявлялись. Атрофический вариант АК был представлен

в эпидермисе экспрессией у 8 из 10 (80%) пациентов маркера CD4 (смотрите рис. 6) в стадии KIN 3 и в стадии KIN 2 у 2 из 10 (20%), соответственно.

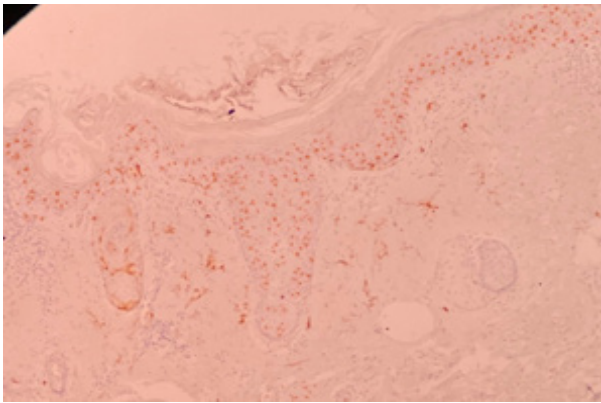


Рис. 6. Актинический кератоз, атрофическая форма. В эпидермисе и дерме наблюдается резко выраженная экспрессия маркера лимфоцитов CD4. ИГХ, цитоплазматическое и ядерное окрашивание. x200
Как и в предыдущих группах, в наименьшей степени обнаружена экспрессия маркера CD8, который наблюдался в 2 из 10 (20%) случаев в стадии KIN 2 и в 3 из 10 (30%) в стадии KIN 3. В отличие от двух предыдущих исследуемых групп, маркер ядерного негистонового белка экспрессировался только у 5 из 10 (50%) пациентов в стадии KIN 3 (смотрите рис. 7).

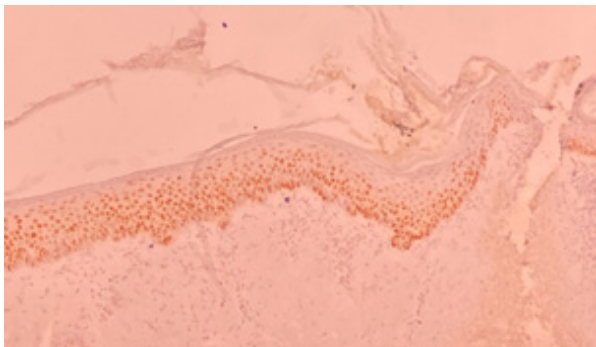


Рис. 7. Актинический кератоз, атрофическая форма. Резко выраженная экспрессия (ядерное окрашивание) маркера PCNA в эпидермисе. ИГХ ядерное окрашивание. x200

Высокие показатели реакции в эпидермисе отмечались при исследовании маркера p53 (смотрите рис. 8). Последний наблюдался у 8 из 10 (80%) больных в стадии KIN 3 и у 2 из 10 (20%) в стадии KIN 2.

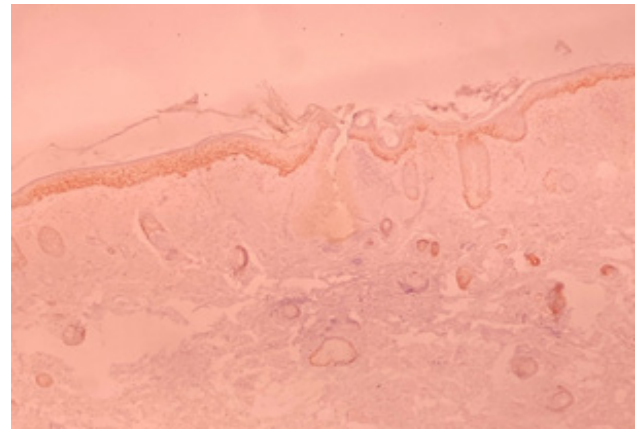


Рис. 8. Актинический кератоз, атрофическая форма. В эпидермисе наблюдается резко выраженная экспрессия маркера апоптоза p53. ИГХ ядерное окрашивание. x100.

Показатели выявляемости исследуемых маркеров представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Показатели экспрессии различных иммуногистохимических маркеров при KIN 2, KIN 3 и их реакция в эпидермисе (N = 30)

ИГХ-маркеры	Гистологические типы актинического кератоза					
	Бовеноидный (n = 10)		Гипертрофический (n=10)		Атрофический (n=10)	
	KIN 2	KIN 3	KIN 2	KIN 3	KIN 2	KIN 3
CD4	5 (50%)	5 (50%)	4 (40%)	6 (60%)	2 (20%)	8 (80%)
CD8	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)	1 (10%)	2 (20%)	3 (30%)
PCNA	3 (30%)	7 (70%)	2 (20%)	8 (80%)	0 (0%)	5 (50%)
p53	3 (30%)	7 (70%)	2 (20%)	8 (80%)	2 (20%)	8 (80%)

При атрофическом варианте АК, как и в других группах, в дерме выявлялась экспрессия только маркера лимфоцитов. При этом антиген CD4 обнаруживался у 7 из 10 (70%) человек в стадии KIN 2, тогда как в стадии KIN 3 всего лишь у 3 из 10 (30%) больных. Вторым положительно окрашенным маркером явился антиген CD8 (см. рис. 9).

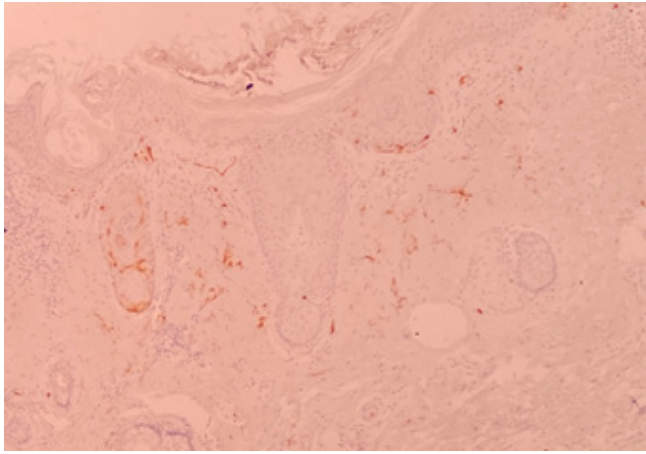


Рис. 9. Актинический кератоз, атрофическая форма. В дерме наблюдается умеренно выраженная экспрессия маркера лимфоцитов CD8. ИГХ цитоплазматическое окрашивание. x200

Последний наблюдался у 3 из 10 (30%) пациентов, а именно в стадии KIN 2 у 2 из 10 (20%) и в стадии KIN 3 у 1 из 10 (10%). Маркеры PCNA и p53 вовсе не обнаруживались в дерме во всех исследуемых группах. Показатели экспрессии изучаемых маркеров приведены в таблице 2.

Таблица 2.

Показатели экспрессии различных иммуногистохимических маркеров при KIN 2, KIN 3 и их реакция в дерме (N = 30)

ИГХ-маркеры	Гистологические типы актинического кератоза					
	Бовеноидный (n=10)		Гипертрофический (n=10)		Атрофический (n=10)	
	KIN 2	KIN 3	KIN 2	KIN 3	KIN 2	KIN 3
CD4	6 (60%)	4 (40%)	5 (50%)	5 (50%)	7 (70%)	3 (30%)
CD8	2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)	2 (20%)	2 (20%)	1 (10%)
PCNA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
p53	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показало, что что маркеры лимфоцитов определялись как в эпидермисе так и в дерме при всех гистологических вариантах АК. При этом выявлено, что в стадии KIN 2 их экспрессия менее выражена чем в стадии KIN 3, что может свидетельствовать о клеточном иммунном ответе на дисплазию и клеточную атипию эпидермиса. Кроме того, высокая экспрессия маркера p53, в особенности при гипер-

трофическом и бовеноидном варианте позволяет рассматривать некоторую связь между клиническими особенностями АК и выраженностью экспрессии данного маркера. Экспрессия маркера PCNA указывает на усиленные процессы пролиферации, которые наблюдаются при исследуемых формах АК, что вероятно можно будет рассматривать в качестве раннего признака прогрессирования АК в ПКРК.

ЛИТЕРАТУРА:

- 1.Пягай Г.Б., Сыдинов А.А., Ибрагимов Н.С. Иммуногистохимические исследования и их место в понимании патогенеза актинического кератоза. *Тиббиёт ва спорт.-Т.-2022.-№3-4.* С.70-74.
- 2.Berman, B. Pathobiology of actinic keratosis: ultraviolet-dependent keratinocyte proliferation / B. Berman, C.J. Cockerell // *J. Am. Acad. Dermatol.* — 2013. — Vol. 68, № 1, suppl. 1.— P. S10–S19.
- 3.Wang, L. Effects of ultraviolet irradiation on inflammation in the skin / L. Wang, W. Eng, C.J. Cockerell // *Adv. Dermatol.* — 2002. — № 18 — P. 247–286.

Информация об авторах:

© ПЯГАЙ Г.Б. - Ташкентский государственный стоматологический институт.

© СИДИКОВ А.А.- Ферганский медицинский институт общественного здоровья.

Муаллиф ҳақида маълумот:

© ПЯГАЙ Г.Б. - Тошкент давлат стоматология институти.

© СИДИКОВ А.А.- Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институти.

Information about the authors:

© PYAGAY G.B - Tashkent State Dental Institute.

© SIDIKOV A.A. - Fergana medical institute of public health.