

УДК 616.5-001.16:617.713-002

А.Н. Хлебникова¹, Е.В. Селезнева¹, Л.Е. Гуревич², М.А. Бобров², Г.Э. Баграмова³**ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЕРАТИНОЦИТОВ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ДЕРМАЛЬНОГО ЭЛАСТОЗА ПРИ АКТИНИЧЕСКОМ КЕРАТОЗЕ**¹Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва²МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва³ФПК МР РУДН, Москва**Контактная информация:**

Селезнева Елена Владимировна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней ФППОВ ПМГМУ им. И.М. Сеченова

адрес: 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, стр.2; тел. +7(495)631-01-63

e-mail: selezneva-elena@mail.ru

Статья поступила: 14.10.2011; подписана в печать: 18.01.2012.

Резюме

Актинический кератоз (АК) – это факультативный предраковый дерматоз, возникающий вследствие избыточной инсоляции и характеризующийся диспластическими изменениями эпидермиса и наличием в подлежащей дерме солнечного эластоза. Цель исследования – определение зависимости между степенью распространенности солнечного эластоза и уровнем пролиферации в эпидермисе методом иммуногистохимического анализа. В исследование был включен биопсийный материал, взятый у 35 пациентов из очагов АК. Иммуногистохимическая реакция проводилась с антителами к маркеру пролиферации Ki-67 и к эластину. Зона эластоза по наличию и распространенности в дерме подразделялась на узкую (занимающую сосочковый и верхние отделы ретикулярного слоя дермы), широкую (до глубоких слоев ретикулярной дермы) и тотальную (на всю толщину дермы). В результате проведенного исследования было установлено, что в очагах с узкой зоной эластоза отмечался низкий индекс пролиферации кератиноцитов, при этом экспрессия Ki-67 визуализировалась преимущественно в базальном и супрабазальном отделах эпидермиса. В опухолях с широкой и тотальной зонами эластоза регистрировалась средняя пролиферативная активность, а Ki-67 распределялся на протяжении шиповатого слоя или на всю толщину эпидермиса. Полученные нами данные свидетельствуют о зависимости между уровнем эластоза в дерме и пролиферативной активностью кератиноцитов: чем более распространенным является эластоаз, тем значительно больше пролиферативный потенциал клеток при АК. Таким образом, уровень солнечного эластоза может быть полезным морфологическим маркером в оценке пролиферативной активности кератиноцитов в очагах АК и, следовательно, свидетельствовать о степени прогрессирования опухолевых изменений.

Ключевые слова: актинический кератоз, солнечный эластоаз, Ki-67, эластин.A.N. Khlebnikova¹, E.V. Selezneva¹, L.E. Gurevitch², M.A. Bobrov², G.E. Bagramova³**THE STUDY OF ACTINIC KERATOSIS CELL PROLIFERATION AND DERMAL ELASTOSIS PREVALENCE CORRELATION**¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University²M.F. Vladimirovskiy Moscow Region Clinical Research Institute³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow**Abstract**

Actinic keratosis (AK) is a premalignant lesion caused by ultraviolet (UV) radiation and characterized by epithelial and connective tissue alterations. Objective and Methods: To examine the potential relationship between connective tissue degeneration and cell proliferation in epithelial cells. 35 cases were immunohistochemically analyzed for the expression of Ki-67 and elastin. Dermal elastosis was divided into three areas (zones) according to its prevalence: narrow area – elastosis located in papillary dermis and upper layers of reticular dermis; wide area – up to the deep layers of the reticular dermis; and total area – equal to dermis width. Results: The increase in the solar elastosis grade was associated with an increase in positive cell numbers for Ki-67. A low proliferative activity of epidermal cells was observed in lesions with the narrow area of elastosis, whereas the moderate activity was found in actinic keratoses with the wide and the total areas of elastosis. Basal and suprabasal expression predominated in the lesions with narrow area of connective tissue degeneration; expression in spinosum layer and full-thickness of epidermis was prevalent in the lesions with wide and total areas of degeneration.

These results demonstrate that the epithelial expression of cell proliferation is augmented with the increase of the solar elastosis grade. Thus, the grade of solar elastosis could be a helpful morphologic marker in the assessment of neoplastic changes in sun-damaged skin.

Key words: actinic keratosis, solar elastosis, Ki-67, elastin.**Введение**

Актинический (или солнечный) кератоз (АК) – это факультативный предраковый дерматоз, встречающийся преимущественно у светлокотых, пожилых людей, длительное время подвергавшихся

избыточной инсоляции. Частота его трансформации в плоскоклеточный рак кожи наблюдается в 0,1–20 % случаев [5; 20; 24]. В ряде публикаций отмечалось, что плоскоклеточная карцинома кожи в 60 % случаев развивается именно из очагов АК, тогда как только 40 % образуются *de novo* [17].

Основопологающим фактором, способствующим развитию АК, является ультрафиолетовое излучение, патогенетическая роль которого заключается в повреждении ДНК клеток эпидермиса, что ведет к неконтролируемому росту и делению генетически дефектных и, следовательно, потенциально опухолевых, кератиноцитов [3].

Основным морфологическим проявлением АК является внутриэпидермальная дисплазия [9]. В одних случаях наблюдаются изменения, затрагивающие только базальный и парабазальный слои, в других – занимающие всю толщину эпидермиса и имитирующие болезнь Боуэна (рак *in situ*) [9; 13].

УФ-спектр повреждает и соединительнотканную структуру дермы, в результате чего в очагах АК в ее верхних отделах при патоморфологическом исследовании отмечаются признаки «эластоза», проявляющиеся в виде очаговых или диффузных скоплений аморфных, базофильных бесструктурных масс. Ряд исследователей предполагал, что существует определенная зависимость между степенью внутриэпидермальной дисплазии и проявлениями эластоза в дерме при АК.

Однако подобные исследования единичны и результаты их противоречивы и неоднозначны.

Уровень пролиферативной активности клеток считают одним из наиболее показательных маркеров агрессивного роста опухоли.

Многочисленные исследования опухолей из различных тканей свидетельствуют об относительной невысокой пролиферативной активности клеток доброкачественных новообразований, в то время как злокачественные процессы имеют высокий уровень пролиферации [7; 21]. Проллиферативная активность возрастает в низкокодифференцированных опухолях по сравнению с высококодифференцированными [14].

Оценку пролиферативной активности клеток используют в дифференциальной диагностике новообразований, в определении прогноза, диктующих стратегию и тактику лечения. ИГХ-исследование является наиболее информативным способом визуализации и оценки пролиферативной активности клеток, поскольку маркеры выявляют не только клетки собственно в митозе, но и находящиеся в процессе подготовки к делению и, следовательно, свидетельствуют о пролиферативном потенциале [1; 2].

В настоящее время широко используют маркер Ki-67 – ядерный негистоновый белок, представленный двумя различными формами с ММ 320 и 359 кДа, экспрессия которого строго связана с клеточной пролиферацией и определяется в клетках, находящихся в стадиях клеточного цикла G₁, S, M, G₂ [18].

Кроме того, иммуногистохимическое исследование позволяет объективно оценить характер «эластоза» в дерме посредством визуализации распределения эластина, который совместно с фибриллярными белками и фибронектином является главным компонентом базофильного аморфного материала [27].

Цель исследования – определение зависимости между степенью распространенности дермального эластоза и уровнем пролиферации в эпидермисе методом ИГХ-анализа.

Материалы и методы

В исследование был включен биопсийный материал, взятый у 35 пациентов (28 женщин и 7

мужчин в возрасте от 56 до 86 лет) из очагов АК, расположенных на коже лица.

Иммуногистохимическая реакция проводилась с антителами к эластину (разведение 1 : 100, Novocastra) и к маркеру пролиферации Ki-67 (разведение 1:75, Dako).

Для визуализации реакции на срезы наносили DAB⁺ (3,3 диаминобензидин) (ДАКО), что позволяло получать специфическую коричневую окраску, после чего в течение 2–5 мин докрашивали гематоксилином Майера.

Зона эластоза по наличию и распространенности в дерме подразделялась на узкую (занимающую сосочковый и верхние отделы ретикулярного слоя дермы), широкую (до глубоких слоев ретикулярной дермы) и тотальную (на всю толщину дермы). Индекс пролиферации Ki-67 определяли как среднее значение от числа меченых ядер на 500–1000 учтенных в нескольких полях зрения.

Проллиферативная активность кератиноцитов оценивалась как низкая (до 30 % меченых ядер), средняя (30–60 % ядер) и высокая (>60 % ядер).

Также отмечали уровень экспрессии Ki-67 в зависимости от его распределения в эпидермисе: в базальном и супрабазальном слоях, на протяжении шиповатого слоя, на всю толщину эпидермиса.

Для обработки данных использовались методы:

- определение средней величины;
- доверительный интервал; – t-критерия Стьюдента с поправкой для множественных значений.

Результаты и обсуждение

Индекс пролиферации кератиноцитов варьировал от 11,5 до 57,6 %. Средний индекс пролиферации составил 30,4±10,4 %.

Низкая пролиферативная активность кератиноцитов регистрировалась в 18 (51 %) случаях, из которых в 17 (94 %) – экспрессия Ki-67 отмечалась в базальном и супрабазальном слоях эпидермиса (рис. 1; см. вклейку), в 1 (6 %) – в шиповатом слое (рис. 2).

Средняя пролиферативная активность выявлялась в 17 (49 %) очагах АК, при этом в 12 (70 %) случаях распределение маркера Ki-67 отмечалось на всем протяжении шиповатого слоя, в 4 (24 %) – на полную толщину эпидермиса (рис. 3) и только в 1 (6 %) – в базальном слое (рис. 4).

Случаев АК с высокой пролиферативной активностью выявлено не было.

В 100 % случаев в дерме определялся эластин, распределение носило диффузный характер в виде сплошной равномерно окрашенной полосы. При этом в 18 (51 %) очагах АК отмечалась узкая зона эластоза (рис. 5), в 14 (43 %) – широкая (рис. 6), и в 3 (6 %) – тотальная (рис. 7).

Среди случаев с широкой зоной «эластотических» изменений отмечалось 3 (20 %) случая с располагающимся в сосочковом слое дермы полосоидным лимфоцитарным инфильтратом.

В препаратах АК с узкой зоной эластоза в 17 случаях (94 %) отмечалась низкая пролиферативная активность кератиноцитов, и в 1 образце (6 %) – средняя.

Причем в 16 (88 %) срезах выявлялась базальная и супрабазальная экспрессия маркера Ki-67, и только в 2 случаях (12 %) меченые ядра клеток регистрировались на всем протяжении шиповатого слоя эпидермиса (см. табл., рис. 8).

Таблица
Относительная пролиферативная активность кератиноцитов при различных типах проявления эластоза.

Индекс пролиферации Ki-67	Узкая зона эластоза (n=18)	Широкая зона эластоза (n=14)	Тотальная зона эластоза (n=3)
Низкий (n=18)	17(94%)	1(8%)	–
Средний (n=17)	1(6%)	13 (92%)	3(100%)

В группе АК с широкой зоной эластоза в 13 образцах (93 %) определялся средний уровень пролиферации, и в 1 препарате (7 %) – низкий. При этом в 8 срезах (57 %) распределение Ki-67 отмечалось в шиповатом слое эпидермиса, в 4 случаях (29 %) – на полную толщину эпидермиса, и в 2 (14 %) – в базальном и супрабазальном отделах (см. таблицу, рис. 8).

Во всех препаратах АК с тотальной зоной эластоза выявлялся средний уровень пролиферации, при этом в 2 (66,7 %) образцах Ki-67 экспрессировался на всем протяжении шиповатого слоя эпидермиса и в 1 (33,3 %) случае – на всю толщину эпидермиса (см. таблицу, рис. 8).

В результате статистической обработки данных было установлено, что с вероятностью 95 %-ный ДИ среднего значения индекса пролиферации в образцах с узкой зоной эластоза составил $(21,3 \pm 3)$ %, то есть находился в пределах от 18,3 до 24,3 %; с широкой зоной – $(39,4 \pm 5,3)$ % – от 34,1 до 44,7 % и с тотальной зоной – $(44,2 \pm 2,9)$ % от 41,3 до 47,1 % (рис. 9).

Сравнительный анализ средних величин пролиферативной активности кератиноцитов при АК выявил, что случаи с широкой и тотальной зонами «эластотических изменений» имеют существенно более высокий уровень Ki-67⁺ позитивных клеток, чем с узкой зоной ($p < 0,05$). Напротив, различие между средними значениями пролиферации в образцах солнечного кератоза с широкой и тотальной зонами эластоза статистически не достоверно ($p > 0,05$).

В настоящем исследовании в эпидермисе при АК средний индекс пролиферации составил $30,4 \pm 10,4$ %, при этом 18 (51 %) опухолей имели низкую пролиферативную активность клеток и 17 (49 %) – среднюю. Полученные нами данные не противоречат результатам других исследователей, в экспериментах которых средний индекс пролиферации при АК варьировал от 23,7 до 31 % [4; 22; 25; 26;]. Ранее было отмечено, что Ki-67⁺ клетки располагались в нормальном эпидермисе в базальном слое, при АК преимущественно в базальном и супрабазальном слоях, занимая половину толщины эпидермиса, а при болезни Бовена определялись на всю толщину эпидермиса [4]. Аналогичную локализацию Ki-67⁺ клеток отмечали S. Talghini et al., которые констатировали, что исключительно базальный слой эпидермиса нормальной кожи содержал пролиферирующие клетки, а индекс его пролиферации не превышал 1 % [25]. Глубокие слои эпидермиса при АК содержали 28,8 % пролиферирующих клеток, тогда как поверхностные – 8,4 %. При болезни Бовена Ki-67⁺ клетки равномерно распределялись по всей толщине эпидермиса, индекс пролиферации глубоких и поверхностных слоев составлял 13 и 12 % соответственно. Различный характер распределения пролиферирующих клеток в эпидермисе при АК и болезни Бовена предлагали использовать в качестве дополнительного дифференциально-диагностического критерия [4; 25].

В нашем исследовании в 18 (51 %) случаях Ki-67⁺ клетки располагались в базальном и супрабазальных слоях, в 13 (37 %) на ширину шиповатого слоя и в 4 (12 %) – на всю толщину эпидермиса. Экспрессия Ki-67 в базальном и супрабазальном слоях эпидермиса регистрировалась в 17 (94 %) опухолях с низким индексом пролиферации. Опухоли со средней пролиферативной активностью клеток в 70 % случаях экспрессировали маркер Ki-67 на всем протяжении шиповатого слоя, в 24 % – на полную толщину эпидермиса и только в 6 % – исключительно в базальном слое. Наши данные свидетельствуют, что в АК маркер Ki-67 может экспрессироваться не только клетками базального и шиповатого слоев (что подчеркивалось в других исследованиях), но и клетками всех слоев эпидермиса. Необходимо отметить, что предыдущие исследования проводились на ограниченном количестве материала (не более 15 случаев). Вероятно, выявить опухоли с локализацией пролиферирующих клеток на всю толщину эпидермиса нам позволил анализ значительно большего количества материала. Кроме того, прослеживается определенная тенденция, свидетельствующая о повышении индекса пролиферации при распространении пролиферирующих клеток в шиповатый и более поверхностные слои эпидермиса.

Солнечный эластоз рассматривают в качестве объективного признака повреждающего воздействия хронической инсоляции [16]. Он является обязательным морфологическим признаком АК. Во всех случаях АК мы выявляли его в дерме. При этом в 18 (51 %) очагах АК эластин распределялся в поверхностной дерме и в 17 (49 %) очагах – в срединных и глубоких ее отделах. Эластотические изменения дермы определяли и в других эпителиальных опухолях кожи 16: 10; 19:1. Так, в очагах плоскоклеточного рака кожи в 97,3 % случаев регистрировали эластоз, который в 82 % случаев распространялся на срединные и глубокие отделы дермы, а в некоторых случаях обнаруживается и в стенках сосудов [10]. В 93 % очагов базальноклеточной карциномы визуализировались признаки «эластотических» изменений, локализующихся как в очагах и по периферии самой опухоли, так и в окружающей ее непораженной ткани [11; 28]. Распространение эластога до средних и глубоких отделов дермы отмечали в 67 % случаев базалиом [28].

Данные результаты подтверждают, что основным фактором в патогенезе как АК, так и плоскоклеточного и базальноклеточного рака кожи, является длительная и интенсивная инсоляция.

При злокачественных эпителиальных опухолях кожи эластоз в дерме был более выражен по сравнению с АК, что косвенно может подтверждать наличие взаимосвязи между распространенностью солнечного эластога и злокачественным потенциалом опухоли.

Сопоставив степень распространенности эластога в дерме и уровень пролиферации кератиноцитов в очагах АК, мы установили: в очагах с узкой зоной эластога средний индекс пролиферации составил $21,3 \pm 3$ %, а экспрессия Ki-67 визуализировалась в 88 % случаев, преимущественно в базальном и супрабазальном отделах эпидермиса. В то время, как в опухолях с широкой и тотальной зонами эластога индекс пролиферации составил $39,4 \pm 5,3$ % и $44,2 \pm 2,9$ % соответственно, распределение Ki-67 отмечалось на протяжении шиповатого слоя или на всю толщину эпидермиса в 86 и 100 % случаев соответственно.

Полученные нами данные свидетельствуют о зависимости между уровнем эластола в дерме и пролиферативной активностью кератиноцитов: чем более распространенным является эластоз, тем значительнее пролиферативный потенциал клеток при актиническом кератозе. Ранее была установлена корреляция между уровнем эластола в дерме и степенью дисплазии кератиноцитов при АК и болезни Бовена [8]. Количество атипичных эластиновых волокон в дерме при дисплазии II–III степени при АК и при болезни Бовена составило 35,5; 40,7 и 48,1 % соответственно. Обратную зависимость между уровнем эластола и агрессивным течением опухоли отмечали при меланоме. Согласно современным представлениям о ее патогенезе, одну из ключевых ролей в развитии играют мутации в генах BRAF, приводящие к чрезмерному делению клеток. Данные генетические изменения чаще всего регистрировались при меланоме с отсутствием и/или незначительными явлениями эластола [15; 23]. Кроме того, в таких опухолях отмечались более высокий уровень инвазии по Кларку, а также значительное количество пораженных лимфоузлов и отдаленных метастазов [12]. Напротив, в очагах, длительно находящихся под воздействием избыточной инсоляции и имеющих «эластотические» изменения в дерме, мутации в BRAF встречались гораздо реже [15; 23]. При этом течение меланомы имело относительно благоприятный характер [12].

Литература

1. Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Современные возможности молекулярно-биохимических методов оценки биологического «поведения» рака молочной железы // Вестн. РАМН. – 2001. – № 9. – С. 65–70.
2. Петров С.В., Рахлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – Казань, 2004. – 452 с.
3. Anwar J., Wrona D.A., Kimyai-Asadi A., Alam M. The development of actinic keratosis into squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes // Clin Dermatol. – 2004. – 22. – P. 189–96.
4. Bordbar A.D., Cabral A., Beck S., Boon M.E. Assessment of cell proliferation in benign, premalignant and malignant skin lesions // Applied Immunohistochem. Mol. Morphol. – 2007. – 15. – P. 229–35.
5. Callen J.P., Bickner D.R., Moy R.L. Actinic keratoses // J Am Acad Dermatol. – 1997. – 36. – P. 650–3.
6. Carey F.A., Hogan J.M. The relationship of... // Ir J Med Sci. – 1990. – 159. – P. 44–7.
7. Chaichamnan K., Satayasoontorn K., Puttanupaab S., Attainsee A. Malignant proliferating trichilemmal tumors with CD34 expression // J Med Assoc Thai. – 2010. – 93, Suppl 6. – S28–34.
8. Chang Geun Cho, Ho Yeun Jo, Hyun Chul Choi et al. A Study of the Solar Effect on Actinic Keratoses by Quantification of Elastic Fibres Using an Image Analysis System // Acta Derm Venereol. – 1999. – 79. – P. 278–80.
9. Cockerell C.J., Wharton J.R. New histopathological classification of actinic keratosis // Journal of Drugs in Dermatology. – 2005. – 4(4). – P. 462–7.
10. Corbalán-Vélez R., Ruiz-Macia J.A. et al. Solar Elastosis in Cutaneous... // Actas Dermosifiliogr. – 2010. – 101(6). – P. 517–23.
11. Daavis M., Pandeya N., Whiteman D.C., Green A.C. Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure // J Am Acad Dermatol. – 2007. – 56. – P. 380–6.
12. Feinmesser M., Schachter J.M., Tobar A. et al. Relationship of tumorigenic malignant melanomas to dermal elastin: an expression of tumor/stromal interaction that may be related to prognosis // Am J Dermatopathol. – 2002. – 24. – P. 108.
13. Hashimoto K., Mehregan A.H. Tumors of the epidermis. – Arnold Publishing, 1990. – 270 p.
14. Jensen V., Prasad A.R., Smith A. et al. Prognostic criteria for squamous cell cancer of the skin // J Surg Res. – 2010. – 159(1). – P. 509–16.
15. Maldonado J.L., Fri, dlyand J., Patel H. et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas // J Natl Cancer Inst. – 2003. – 95. – P. 1878.
16. Mera S.L., Lovell C.R., Russell R. Jones, Davies J.D. Elastic fibres in normal and sun-damaged skin: an immunohistochemical study // British Journal of Dermatology. – 1987. – 117. – P. 21–7.
17. Mittelbronn M.A., Mullins D.L., Ramos-Caro F.A., Flowers F.P. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous SSC // Int J Dermatol. – 1998. – 37(9). – P. 677–81.
18. Molino A., Micciolo R., Turazza M. et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: association with clinical and pathological variables and prognosis // Int. J. Cancer. – 1997. – 74. – P. 433–7.
19. Moon J.S., Oh C.H. Solar damage in skin tumors: quantification of elastotic material // Dermatology. – 2001. – 202. – P. 289–92.
20. Moy R.L. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma // J Am Acad Dermatol. – 2000. – 42(1 Pt 2). – P. 8–10.
21. Nazarian R.M., Kapur P., Rakheja D. et al. Atypical and malignant hidradenomas: a histological and immunohistochemical study // Mod Pathol. – 2009. – 22(4). – P. 600–10.
22. Philip M. Carpenter, Kenneth G. Linden, Christine E. McLaren et al. Nuclear Morphometry and Molecular Biomarkers of Actinic Keratosis, Sun-Damaged, and Nonexposed Skin // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2004. – 13(12).
23. Pollock P.M., Harper U.L., Hansen K.S. et al. High frequency of BRAF mutations in nevi // Nat Genet. – 2003. – 33. – P. 19.
24. Salasche S.J. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma // J Am Acad Dermatol. – 2000. – 42(1 Pt 2). – P. 4–7.
25. 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). – P. 929–33.
26. Tilli C.M., Ramaekers F.C., Broers J.L. et al. Lamin expression in normal human skin, actinic keratosis, squamous cell carcinoma and Bowen disease // Br. J. Dermatol. – 2003. – 148. – P. 102–9.
27. Virginia L. Chen et al. Immunohistochemistry of Elastotic Material in Sun-Damaged Skin // J Invest Dermatol. – 1986. – 87. – P. 334–7.
28. Zaynoun S., Ali L.A., Shaib J., Kurban A. The relationship of... // J Am Acad Dermatol. – 1985. – 12. – P. 522–5.

Выводы

При АК средний индекс пролиферации составил 30,4±10,4 %. Ki-67+ клетки располагались в базальном и супрабазальном слоях в 51 % случаев, на ширину шиповатого слоя – в 37 % и на всю толщину эпидермиса – в 12 % случаев. При АК в 100 % случаев в дерме определялся эластин, при этом в 51 % очагов он распределялся в сосочковом слое (узкая зона), в 43 % – до середины сетчатого (широкая зона) и в 6 % – тотально по все дерме. В очагах с узкой зоной эластола индекс пролиферации составил 19,3±9,3 %, а экспрессия Ki-67 визуализировалась в 88 % случаев, преимущественно в базальном и супрабазальном отделах эпидермиса. В опухолях с широкой и тотальной зонами эластола индекс пролиферации составил 42,3±12 и 44,2%±12 % соответственно, при этом распределение Ki-67 отмечалось на протяжении шиповатого слоя или на всю толщину эпидермиса в 86 % случаев и 100 % случаев соответственно.

Установлена взаимосвязь между степенью пролиферации эпидермиса и выраженностью дермального эластола при АК. Таким образом, уровень солнечного эластола может быть полезным морфологическим маркером в оценке пролиферативной активности кератиноцитов в очагах АК и, следовательно, свидетельствовать о степени прогрессирования опухолевых изменений.