

Врачи и пациенты Салернской врачебной школы. Миниатюра. XI–XII вв.

УДК 616.5-003.873:57.017.67

DOI: 10.24411/2226-7271-2018-11101

**Александрова А.К.*,
Смоляникова В.А.**,
Филатова В.А.*****



А.К. Александрова



В.А. Смоляникова



В.А. Филатова

Себорейный кератоз как неизменный спутник старения. Современный взгляд на этиологию и патогенез

*Александрова Александра Константиновна, кандидат медицинских наук, докторант кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-9166-9807>

E-mail: alexandra-k-alexandrova@j-spacetime.com; veter278@rambler.ru

**Смоляникова Вера Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5699-5308>

E-mail: vera-a-smolyannikova@j-spacetime.com; smva@bk.ru

***Филатова Варвара Андреевна, студентка 6 курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-4930-1862>

E-mail: varvara-a-filatova@j-spacetime.com

Статья посвящена проблеме себорейного кератоза, наиболее распространенного новообразования кожи, поражающего почти 100% населения после 45 лет. Обсуждаются современные взгляды на этиологию и патогенез заболевания, особое внимание уделено гистологическим и иммуногистохимическим особенностям себорейного кератоза.

Ключевые слова: себорейный кератоз; старение; гистологическое исследование; протеин p16; сахарный диабет 2 типа.

На протяжении всего своего существования человечество стремилось к продлению жизни, и наиболее остро стояла проблема «вечной молодости». Множество мифов, философских и религиозных течений связано с идеей продления юности. Эта тема получила развитие и в современной науке: клеточные технологии, генная инженерия, гормональная терапия и многие другие методы направлены прежде всего на борьбу со старением. Возрастные изменения старательно маскировались во все времена, в древности – при помощи разных косметических средств, в которые входили травы и минеральные вещества; сегодня на помощь вечной молодости пришли умелые руки косметологов и пластических хирургов. Противопоставление молодости и красоты старости и увяданию нашло свое отражение не только в жизни, но и в изобразительном искусстве. Особенно ярко оно представлено на полотнах художников эпохи Возрождения. Написанные в реалистичной манере, они позволяют и сейчас диагностировать различные кожные заболевания, связанные, как правило, с периодом увядания и старения.

Представители всех биологических видов проходят процесс старения, он является заключительным периодом возрастного развития организма. Конечно, старение не является патологией, но физиологические возрастные процессы формируют почву, которая способствует развитию различных заболеваний. Наиболее ярко изменения, развивающиеся с течением жизни видны на примере кожного покрова. Кожа в процессе старения изменяется не только внешне. В ней происходят глубокие структурные, обменные и функциональные изменения. Первые признаки старения могут быть заметны уже с 25-летнего возраста – постепенно кожа становится тоньше, уменьшается количество кровеносных сосудов дермы, теряется эластичность, уменьшается количество волосяных фолликулов и потовых желез, отмечаются диспропорции распределения подкожного жира и пигмента. Это приводит к наиболее очевидным признакам старения: появлению морщин, сухости и желтизне окраски с появлением множества пигментных пятен, к поредению и поседению волос. Возрастает частота доброкачественных новообразований кожи, таких как себорейный кератоз, старческие ангиомы и лентиго, актинический кератоз, идиопатический каплевидный гипомеланоз¹. Из группы перечисленных кожных патологий именно себорейный кератоз фактически является стигмой старения, поскольку крайне редко встречается в молодом возрасте и имеет широкую распространенность после 50 лет. В тоже время его этиология и патогенез остаются не известными.

Себорейный кератоз (СК) – заболевание известное с древних времен, его изображение можно видеть на многих картинах, преимущественно средневековья, когда на фоне эпидемий чумы и лепры особое внимание уделялось изменениям на коже, и особенно появлению опухолей и пигментаций на лице, которые могли быть одними из первых признаков заболевания.

Себорейный кератоз, или *keratoma senile* является доброкачественной эпителиальной опухолью кожи, существующей во множестве клинических вариантов. Себорейные кератомы могут располагаться на любом участке кожного покрова, кроме ладоней и подошв². Болеют лица среднего и пожилого возраста, после 50 лет распространенность достигает до 80–100% в популяции. Проявляется заболевание на ранней стадии пятнами, желто-коричневой окраски, которые постепенно темнеют и превращаются в выпуклые бляшки, как будто «приклеенные» к коже. Диаметр образований может варьировать от нескольких мм до нескольких см.

Очаги четко очерчены, могут быть солитарными, но чаще множественные, имеют овальную форму и располагаются по ходу кожных линий³. Несмотря на разнообразие клинических форм, обычно диагноз СК не вызывает затруднений, однако в ряде случаев СК могут имитировать другие опухоли кожи – меланоцитарный невус, вульгарную бородавку, лентиго, базалиому, меланому, о чем свидетельствуют многочисленные случаи, описанные в литературе⁴.

Морфологически выделяют 6 гистологических типов: акантолитический, аденоидный (ретикулярный), гиперкератотический (папилломатозный), клональный, меланоакантому и раздраженный. При всех гистологических типах присутствуют в разной степени выраженности гиперкератоз, акантоз, папилломатоз, роговые и псевдороговые кисты. Интенсивность меланинового пигмента варьирует от почти полного отсутствия до сильной степени⁵.

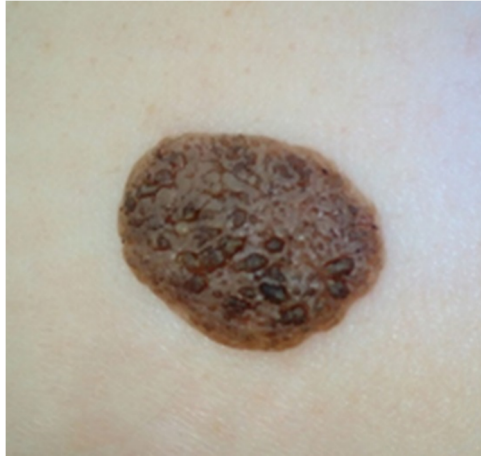
¹ Молочков В.А., Шибалин В.Н., Кражева С.С., Романенко Г.Ф. Руководство по геронтологической дерматологии. М.: МНИКИ, 2005.

² Скрипкин Ю.К., Мордовцева В.Н. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999.

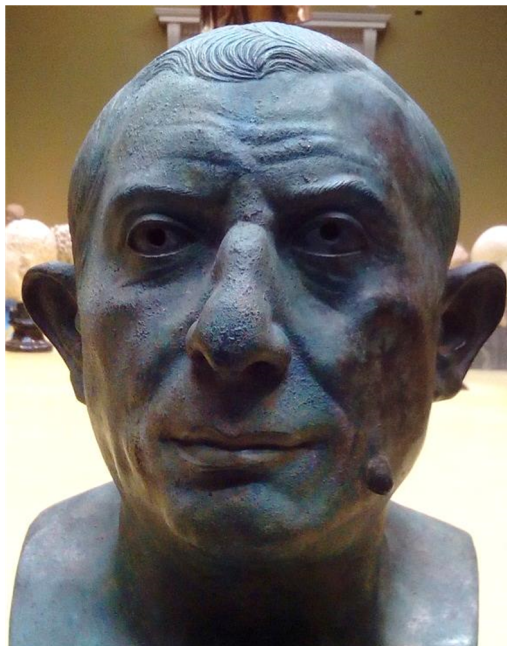
³ Kwon O.S., Hwang E.J., Bae J.H., Park H.E., Lee J.C., Youn J.I. "Seborrheic Keratosis in the Korean Males: Causative Role of Sunlight." *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 19.2 (2003): 73–80.

⁴ Lee J.Y., Lin M.H. "Pigmented Malignant Hidroacanthoma Simplex Mimicking Irritated Seborrheic Keratosis." *J. Cutan. Pathol.* 33.10 (2006): 705–708. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2006.00508.x.

⁵ 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.



Себорейная кератома



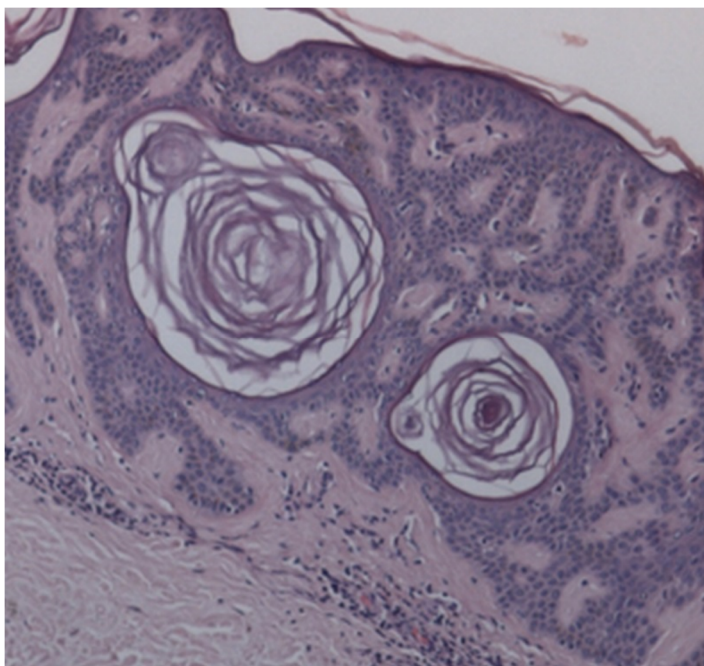
Портрет Луция Цецилия Юкунда.
Бронза, 60-е - 70-е гг. н.э.
Новообразование на коже левой щеки.



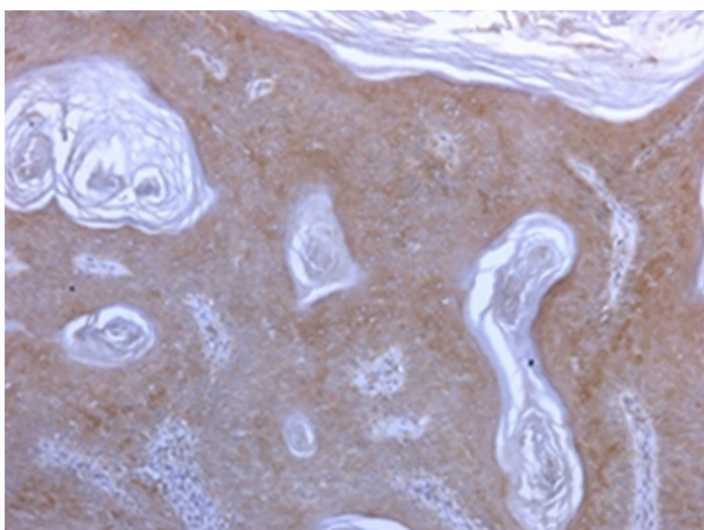
Иероним Босх. Семь смертных грехов.
Алчность. Фрагмент. 1475-1480.
Себорейная кератома на коже щеки



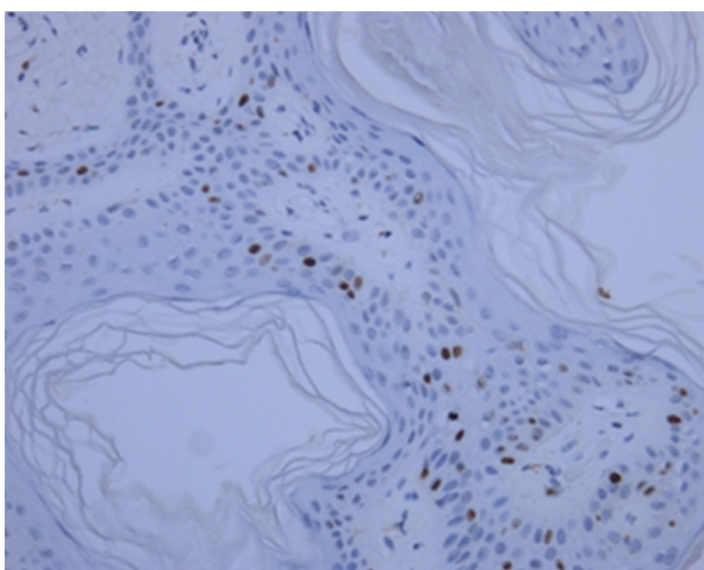
Ханс Бальдунг Грин. Три возраста и смерть. 1539



Себорейная кератома, аденоидный тип, окраска гематоксилином и эозином, $\times 20$.



Диффузная цитоплазматическая экспрессия p16 в клетках СК. Иммунопероксидазный метод, $\times 20$.



Экспрессия Ki-67 в клетках СК. Иммунопероксидазный метод, $\times 20$.

Кроме того, в последнее время описаны 2 редких гистологических типа себорейного кератоза – с большим количеством муцина в клетках – адамантиноидный и когда базалоидные кератиноциты выстраиваются по типу «псевдорозеток»¹.

В настоящее время нет единого мнения об этиологии и патогенезе СК. Большинство теорий противоречивы и не объясняют сущность патологического процесса и многообразия форм.

К факторам, способствующим развитию СК, относят генетическую предрасположенность, длительную инсоляцию, вирус папилломы человека (ВПЧ) γ , иммунологические нарушения, инсулинорезистентность², однако все больше набирает сторонников теория «старения клеток» при СК³.

Принимая во внимание возможность генетической предрасположенности, как основного этиологического фактора, С. Hafner, исследуя лиц, имеющих в семье множественные себорейные кератомы в 2 поколениях, так и спорадические случаи, обнаружил мутации третьего рецептора фактора роста фибробластов (FGFR3), которые наиболее часто встречались с увеличением возраста пациентов и при локализации себорейных кератом в области головы и шеи. Так, при изучении себорейных кератом адамантиноидного типа мутации были выявлены в 85% случаев. Также замечена прямая корреляция между частотой обнаружения данных мутаций и повышением экспрессии bcl-2 и протеина FGFR3 в кератиноцитах базального слоя. Сочетание данных мутаций с возрастом и локализацией СК на коже головы и шеи была расценена автором как свидетельство длительного воздействия ультрафиолета в патогенезе СК⁴. Однако, идентичные соматические мутации FGFR3 или хромосомные транслокации в регионе рецепторов были идентифицированы в карциноме мочевого пузыря, а также при множественной миеломе⁵, что ставит под сомнение их значимость в этиологии СК.

На возможность генетического мозаицизма при СК указывает также наблюдение Т. Mabuchi с соавт. у 66-летнего мужчины расположения множественных себорейных кератом по линиям Блашко⁶. В проведенном нами исследовании 150 пациентов с множественными СК (более 10 элементов) мы так же отметили линейное расположение СК, преимущественно по ходу крупных естественных складок кожи.

Многими авторами предпринимались попытки определить роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в развитии СК, исходя из данных о клинической и гистологической схожести плоских бородавок, аногенитальных кондилом и СК, однако до сих пор вирусная природа заболевания остается спорной⁷. Высокий процент обнаружения ДНК ВПЧ в СК регистрируется только при локализации их на половых органах. Так, в исследованиях J.C. Tardio с соавт. 70% генитальных себорейных кератом (40/28) содержали ДНК ВПЧ, преимущественно 18 (высоко-онкогенного) и 6 типа, тогда как при экстрагенитальной локализации только в 10% (20/2) кератом регистрировалась положительная реакция⁸.

О возникновении и прогрессировании СК на фоне иммуносупрессии, подтвержденной исследованиями иммунно-клеточных реакций и процессов ангиогенеза в образцах кожи пациентов, а также нарушениях «цитокератинового» профиля и дифференцировки кератиноцитов, говорится в исследованиях Ю.В. Лебедевой. Автор обнаружила изменение стромообразования, усиления ангиогенеза и наличия иммунноклеточной реакции разной степени интенсивности⁹. В зарубежных источниках обращает на себя описание М.Е. Vestergaard появления множественных СК у пациента с вульгарным псориазом на месте разрешившихся псориазических высыпаний после терапии эфализумабом – иммунодепрессантом селективного действия¹⁰.

¹ Requena L, Kutzner H. "Seborrheic Keratosis with Pseudorosettes and Adamantinoid Seborrheic Keratosis: Two New Histopathologic Variants." *J. Cutan. Pathol.* 33.2 (2006):42–45. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2006.00528.x.

² 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.

³ Nakamura S., Nishioka K. "Enhanced Expression of p16 in Seborrheic Keratosis; A Lesion of Accumulated Senescent Epidermal Cells in G1 Arrest." *Br. J. Dermatol.* 149.3 (2003):560–565.

⁴ Hafner C., Hartmann A., van Oers J.M., Stoehr R., Zwarthoff E.C., Hofstaedter F., Landthaler M. "FGFR3 Mutations in Seborrheic Keratoses Are Already Present in Flat Lesions and Associated with Age and Localization." *Mod. Pathol.* 20.8 (2007): 895–903. DOI: 10.1038/modpathol.3800837.

⁵ Chesi M., Nardini E., Brents L.A., Schröck E., Ried T., Kuehl W.M., Bergsagel P.L. "Frequent Translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in Multiple Myeloma Is Associated with Increased Expression and Activating Mutations of Fibroblast Growth Factor Receptor 3." *Nat. Genet.* 16.3 (1997): 260–264. DOI: 10.1038/ng0797-260.

⁶ Mabuchi T., Akasaka E., Kondoh A., Umezawa Y., Matsuyama T., Ozawa A. "Seborrheic Keratosis that Follows Blaschko's Lines." *Dermatol.* 35.5 (2008): 301–303. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2008.00471.x.

⁷ Zhu W.Y., Leonardi C., Penneys N.S. "Detection of Human Papillomavirus DNA in Seborrheic Keratosis by Polymerase Chain Reaction." *J. Dermatol. Sci.* 4.3 (1992): 166–171.

⁸ Tardio 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.

⁹ Лебедева Ю.В. Совершенствование методов диагностики и лечения себорейного кератоза лица и шеи. Дисс. ... канд. Мед. наук. Тверь, 2010.

¹⁰ Vestergaard M.E., Kossard S., Murrell D.F. "Seborrheic Keratoses Appearing in Sites of Previous Psoriasis Plaques During Treatment with Efalizumab." *Clin. Experiment. Dermatol.* 34.8 (2009): 564–566. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03236.x.

Роль инсулинорезистентности в патогенезе СК приближает нас к теории старения кератиноцитов. В исследовании А. Saraiya с соавт. в 2013 г. описан случай, когда появление множественных СК при отсутствии генетической предрасположенности было ассоциировано у пациентов с инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа).

Таким образом, предполагалась основная роль высокой концентрации инсулина в стимуляции синтеза ДНК и клеточной пролиферации¹. Также М. Blomberg с соавт., опираясь на свои наблюдения, рекомендовал при нахождении мутаций FGFR и сопутствующей кожной патологии в виде сочечно-пигментной дистрофии кожи или множественных СК проводить исследования инсулина, с целью обнаружения гиперинсулинемии².

Нужно учитывать, что СД 2 типа является одним из самых распространенных заболеваний, им страдает каждый 20 житель планеты после 35–40 лет. Кроме того, он входит в так называемую группу болезней «старости» наряду с ИБС, инсультом, атеросклерозом³. В нашем исследовании из 150 пациентов с множественными СК СД 2 типа встречался в 65,3% случаев (98 пациентов), а нарушение толерантности к глюкозе – в 24% случаев (36 пациентов). Такой высокий процент сочетания нарушений углеводного обмена и множественных СК вряд ли можно считать простым совпадением, учитывая, что оба заболевания генетически детерминированы и развиваются в среднем и пожилом возрасте. Интересно, что одним из возможных факторов развития СД 2 типа считают увеличение уровня p16 в поджелудочной железе в процессе старения, приводящего к ингибированию пролиферации бета-клеток, снижению их способности реагировать на повреждение, что в дальнейшем приводит к инсулинорезистентности. Ген CDKN2A, расположенный на хромосоме 9 (9p21.3), продуктом которого является белок p16, является одним из основных генов, ответственных за процессы старения⁴. Считается, что с возрастом значительно увеличивается экспрессия p16, его даже было предложено использовать для оценки скорости «старения» клетки на молекулярном уровне⁵. В единичных исследованиях зарубежных авторов повышенная экспрессия p16 при иммуногистохимическом исследовании была обнаружена не только в клетках СК, но в культивированных кератиноцитах СК. Кроме того, большинство клеток СК в культуре выживали более 3 недель по сравнению с нормальными кератиноцитами⁶. Мы также провели иммуногистохимическое исследование 66 образцов СК, используя мышинные моноклональные антитела p16 (BD Pharmingen), клон G175-405, разведение 1:1000. И что же? Мы обнаружили интенсивное диффузное цитоплазматическое окрашивание клеток опухоли в 21 случаях (31,8%), выраженное окрашивание отдельными очагами – в 33 случаях (50%) и только в 12 случаях (18,2%) экспрессия p16 была слабой.

Однако четкой зависимости между возрастом пациентов и степенью выраженности экспрессии p16 нами не было выявлено, в тоже время мы обнаружили связь между экспрессией p16 и наличием СД 2 типа и нарушениями толерантности к глюкозе. Так, у пациентов с нарушением углеводного обмена (54 человека) выраженная экспрессия p16 встречалась у 46 человек (85,2%)! Низкая пролиферативная активность клеток СК, выявленная в исследованиях с использованием маркера пролиферативной активности Ki-67 на фоне повышения p16 только подтверждает остановку клеток СК в G1 фазе и их «старение»⁷. В нашем исследовании в образцах 66 СК процент пролиферирующих клеток опухоли находился в пределах от 3,0% до 7,3% (средняя величина %), то есть даже ниже, чем в здоровом эпидермисе.

Таким образом, теория «старение» кератиноцитов нашла подтверждение и в проведенных нами исследованиях. При СК «старение» является своего рода защитой от злокачественной трансформации. И действительно, случаев озлокачествления СК в литературе описано крайне мало, в основном в результате агрессивной терапии или постоянного травмирования. Разнообразие клинических и гистологических форм СК отражает его полиэтиологическую природу, в основе которой, на наш взгляд, сочетаются генетическая предрасположенность, метаболические нарушения и потеря адекватного контроля в

¹ Saraiya A., Al-Shoha A., Brodell R.T. *Op. cit.*

² 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.

³ 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.

⁴ Liggett W.H., Sidransky D. "Role of the p16 Tumor Suppressor Gene in Cancer." *J. Clin. Oncol.* 16.3 (1998): 1197–206. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.1197.

⁵ Liu Y., Sanoff H.K., Cho H., Burd C.E., Torrice C., Ibrahim J.G., Thomas N.E., Sharpless N.E. "Expression of p16(INK4a) in Peripheral Blood T-cells Is a Biomarker of Human Aging." *Ageing Cell* 8.4 (2009): 439–448. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2009.00489.x.

⁶ Bruecks A.K., Kalia S., Trotter M.J. "Overexpression of p27KIP1 in Seborrhic Keratosis." *J. Cutaneous Medicine and Surgery* 11.5 (2007): 174–178. DOI: 10.2310/7750.2007.00029.

⁷ Hafner C., Hartmann A., van Oers J.M., Stoehr R., Zwarthoff E.C., Hofstaedter F., Landthaler M. *Op. cit.*

регуляции клеточного цикла. Так, запрограммированная смерть клетки – апоптоз – сменяется необратимым процессом «старения», приводящим не только в коже, но и во внутренних органах к снижению функциональной активности клеток и развитию заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева Ю.В. Совершенствование методов диагностики и лечения себорейного кератоза лица и шеи. Дисс. ... канд. мед. наук. Тверь, 2010.
2. Молочков В.А., Шибалин В.Н., Кряжева С.С., Романенко Г.Ф. Руководство по геронтологической дерматологии. М.: МОНИКИ, 2005.
3. Скрипкин Ю.К., Мордовцева В.Н. Кожные и венерические болезни: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999.
4. 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.
5. Bruecks A.K., Kalia S., Trotter M.J. "Overexpression of p27KIP1 in Seborrhic Keratosis." *J. Cutaneous Medicine and Surgery* 11.5 (2007): 174–178. DOI: 10.2310/7750.2007.00029.
6. Chesi M., Nardini E., Brents L.A., Schröck E., Ried T., Kuehl W.M., Bergsagel P.L. "Frequent Translocation t(4;14)(p16.3;q32.3) in Multiple Myeloma Is Associated with Increased Expression and Activating Mutations of Fibroblast Growth Factor Receptor 3." *Nat. Genet.* 16.3 (1997): 260–264. DOI: 10.1038/ng0797-260.
7. 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.
8. Hafner C., Hartmann A., van Oers J.M., Stoehr R., Zwarthoff E.C., Hofstaedter F., Landthaler M. "FGFR3 Mutations in Seborrhic Keratoses Are Already Present in Flat Lesions and Associated with Age and Localization." *Mod. Pathol.* 20.8 (2007): 895–903. DOI: 10.1038/modpathol.3800837.
9. Kwon O.S., Hwang E.J., Bae J.H., Park H.E., Lee J.C., Youn J.I. "Seborrhic Keratosis in the Korean Males: Causative Role of Sunlight." *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 19.2 (2003): 73–80.
10. Lee J.Y., Lin M.H. "Pigmented Malignant Hydroacanthoma Simplex Mimicking Irritated Seborrhic Keratosis." *J. Cutan. Pathol.* 33.10 (2006): 705–708. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2006.00508.x.
11. Liggett W.H., Sidransky D. "Role of the p16 Tumor Suppressor Gene in Cancer." *J. Clin. Oncol.* 16.3 (1998): 1197–206. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.1197.
12. Liu Y., Sanoff H.K., Cho H., Burd C.E., Torrice C., Ibrahim J.G., Thomas N.E., Sharpless N.E. "Expression of p16(INK4a) in Peripheral Blood T-cells Is a Biomarker of Human Aging." *Aging Cell* 8.4 (2009): 439–448. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2009.00489.x.
13. Mabuchi T., Akasaka E., Kondoh A., Umezawa Y., Matsuyama T., Ozawa A. "Seborrhic Keratosis that Follows Blaschko's Lines." *Dermatol.* 35.5 (2008): 301–303. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2008.00471.x.
14. 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.
15. Nakamura S., Nishioka K. "Enhanced Expression of p16 in Seborrhic Keratosis; A Lesion of Accumulated Senescent Epidermal Cells in G1 Arrest." *Br. J. Dermatol.* 149.3 (2003) :560–565.
16. Requena L., Kutzner H. "Seborrhic Keratosis with Pseudorosettes and Adamantinoid Seborrhic Keratosis: Two New Histopathologic Variants." *J. Cutan. Pathol.* 33.2 (2006):42–45. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2006.00528.x.
17. 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.
18. Tardío J.C., Bancalari E., Moreno A., Martín-Fragueiro L.M. "Genital Seborrhic 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.
19. Vestergaard M.E., Kossard S., Murrell D.F. "Seborrhic Keratoses Appearing in Sites of Previous Psoriasis Plaques During Treatment with Efalizumab." *Clin. Experiment. Dermatol.* 34.8 (2009): 564–566. DOI: 10.1111/j.1365-2230.2009.03236.x.
20. Zhu W.Y., Leonardi C., Penneys N.S. "Detection of Human Papillomavirus DNA in Seborrhic Keratosis by Polymerase Chain Reaction." *J. Dermatol. Sci.* 4.3 (1992): 166–171.

Цитирование по ГОСТ Р 7.0.11—2011:

Александрова, А. К., Смольяникова, В. А., Филатова, В. А. Себорейный кератоз как неизменный спутник старения. Современный взгляд на этиологию и патогенез / А.К. Александрова, В.А. Смольяникова, В.А. Филатова // *Пространство и Время*. — 2018. — № 1—2(31—32). — С. 295—301. DOI: 10.24411/2226-7271-2018-11101. Стационарный сетевой адрес 2226-7271prov_r_stl_2-31_32.2018.101.