

Изучение продукции белков Ki67 и p53 при развитии веррукозной карциномы

Ю.О. Тигай¹, А.А. Ивина¹, И.И. Бабиченко^{1,2}, О.Ф. Рабинович²,
И.М. Рабинович^{2,3}, Д.Р. Фамилья Фриас¹

¹ ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, Москва, Россия

² ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Введение. Веррукозную карциному слизистой оболочки полости рта относят к высококодифференцированному плоскоклеточному раку. Гистологические особенности веррукозной карциномы включают гиперкератоз, гиперплазию эпителия и сохранение целостности базальной мембраны на фоне хронического воспаления в собственной пластинке слизистой оболочки. Развитие веррукозной карциномы, как правило, начинается с веррукозной гиперплазии, при которой отмечается схожая гистологическая картина. Для более точной постановки диагноза используют иммуногистохимический метод исследования. Маркер Ki67 применяют для изучения пролиферативной активности клеток. Нарушение апоптоза в опухолевых клетках исследуют при помощи белка p53 двух типов: дикого (WTrp53) и мутантного (MTrp53). Цель исследования – оценить иммуногистохимическую реакцию на Ki67 и p53 при веррукозной гиперплазии и веррукозной карциноме.

Материалы и методы. Изучение веррукозной гиперплазии проводили, используя биоптаты слизистой оболочки полости рта, полученные от пациентов с предварительным клиническим диагнозом «лейкоплакия». Всего изучены 27 случаев: веррукозная гиперплазия – 18 (66,6%), веррукозная карцинома – девять (33,3%). Пролиферативную активность оценивали при помощи антител к белку Ki67. Для исследования реакции на p53 применяли два вида антител: Clone DO-7 для определения одновременно дикого и мутантного типа белка и Clone Y5 для определения только мутантного типа белка. **Результаты.** Иммунореактивные клетки по белку WTrp53 составили 19,40% (16,40; 21,10) при веррукозной гиперплазии и 26% (25,70; 27,10) при веррукозной карциноме. Также при веррукозной карциноме была отмечена более высокая интенсивность окрашивания ядер. При изучении белка MTrp53 в группе веррукозной гиперплазии показатели составили 5,10% (2,90; 5,60), а в группе веррукозной карциномы 28,10% (27,10; 29,90). Наличие единичных иммуноположительных клеток в группе веррукозной гиперплазии можно охарактеризовать как проявление начальных изменений генома и развитие неоплазии. **Заключение.** Антитела к белку MTrp53 предлагается использовать при дифференциальной диагностике веррукозной гиперплазии и веррукозной карциномы, так как присутствие иммуноположительных клеток указывает на наличие мутаций в геноме эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта.

Ключевые слова: веррукозная карцинома, p53, MTrp53, WTrp53

Для корреспонденции: Юлия Олеговна Тигай. E-mail: chen.juliya@gmail.com

Для цитирования: Тигай Ю.О., Ивина А.А., Бабиченко И.И., Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Фамилья Фриас Д.Р. Изучение продукции белков Ki67 и p53 при развитии веррукозной карциномы. Клин. эксп. морфология. 2025;14(3):42–48. DOI: 10.31088/CEM2025.14.3.42-48.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 25.11.2024. Получена после рецензирования 26.12.2024. Принята в печать 17.02.2025.

Ki-67 and p53 protein production in the development of verrucous carcinoma

Yu.O. Tigay¹, A.A. Ivina¹, I.I. Babichenko^{1,2}, O.F. Rabinovich²,
I.M. Rabinovich^{2,3}, D.R. Familia Frias¹

¹ Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

² National Medical Research Center "Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery", Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract. Introduction. Oral verrucous carcinoma is classified as a well-differentiated squamous cell carcinoma. Histologically, it is characterized by hyperkeratosis, epithelial hyperplasia, preservation of basal membrane integrity, and chronic inflammation in the lamina propria of the mucosa. The development of ver-

verrucous carcinoma typically begins with verrucous hyperplasia, which exhibits a histological pattern similar to that of verrucous carcinoma. For a more accurate diagnosis, immunohistochemical methods are used. The proliferative activity of cells is assessed using the Ki-67 marker. Alterations in tumor cell apoptosis are studied by examining the p53 protein in its two forms: wild-type (WTP53) and mutant-type (MTP53). The paper aimed to evaluate immunoreactive cells for Ki-67 and p53 proteins in verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma.

Materials and methods. To investigate verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma, we examined oral mucosal biopsy samples obtained from patients with a preliminary clinical diagnosis of leukoplakia. A total of 27 cases were analyzed, including 18 cases of verrucous hyperplasia (66.6%) and 9 cases of verrucous carcinoma (33.3%). Proliferative activity was assessed using anti-Ki-67 antibodies. For p53 analysis, two antibody clones were used: DO-7, which detects both wild- and mutant-type proteins, and Y5, which specifically detects the mutant form.

Results. Immunoreactive cells for WTP53 protein accounted for 19.4% (16.40; 21.10) in verrucous hyperplasia compared to 26.0% (25.70; 27.10) in verrucous carcinoma, with higher nuclear staining intensity observed in the latter. For MTP53 protein, the values were 5.1% (2.90; 5.60) in verrucous hyperplasia and 28.1% (27.10; 29.90) in verrucous carcinoma. The presence of isolated immunopositive cells in the verrucous hyperplasia group may be interpreted as early genomic alterations and the onset of neoplasia.

Conclusion. MTP53 protein can be used for the differential diagnosis of verrucous hyperplasia and verrucous carcinoma, as the presence of immunopositive cells indicates genomic mutations in oral mucosal epithelial cells.

Keywords: verrucous carcinoma, p53, MTP53, WTP53

Corresponding author: Yuliya O. Tigay. E-mail: chen.juliya@gmail.com

For citation: Tigay Yu.O., Ivina A.A., Babichenko I.I., Rabinovich O.F., Rabinovich I.M., Familia Frias D.R. Ki-67 and p53 protein production in the development of verrucous carcinoma. Clin. exp. morphology. 2025;14(3):42–48 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2025.14.3.42-48.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 25.11.2024. **Received in revised form** 26.12.2024. **Accepted** 17.02.2025.

Введение

Веррукозную карциному (ВК) слизистой оболочки полости рта (СОПР) относят к высококодифференцированному варианту плоскоклеточного рака (ПР) СОПР. По данным P. Sihavong et al. [1], ВК составляет 2–16% случаев ПР СОПР. В отличие от плоскоклеточной карциномы ВК медленно растет, редко дает отдаленные метастазы и имеет более благоприятный прогноз после лечения.

Веррукозная гиперплазия (ВГ) СОПР относится к предраковым поражениям и может трансформироваться как в ВК, так и в инвазивный ПР [2]. Веррукозная гиперплазия и веррукозная карцинома имеют общие клинико-морфологические характеристики на фоне дисплазии эпителия. Эти два заболевания могут проявляться в виде безболезненного обширного налета или массы белого цвета с шероховатой поверхностью. В связи с этим только на основании клинических проявлений их отличить невозможно [3].

При гистологическом исследовании образцов с ВК и ВГ обнаруживаются гиперпластические изменения эпителия без нарушения целостности базальной мембраны, а также определяются гипер- или паракератоз. При ВК также могут отмечаться акантоз и хронический воспалительный процесс в собственной пластинке слизистой оболочки, поэтому для установления точного диагноза необходимо проводить дополнительные исследования. В рутинной практике для их дифференци-

альной диагностики применяют иммуногистохимический метод (ИГХ).

Для распознавания злокачественных опухолей при помощи метода ИГХ золотым стандартом является выявление активно пролиферирующих клеток. Для этого используют антитела к белку Ki67, который обнаруживается во время фаз клеточного цикла G1, S, G2 и M и при этом не визуализируется во время фазы G0 [4]. При изучении пролиферативной активности клеток при помощи антител к Ki67 определяется индекс пролиферативной активности, который может быть использован как для диагностики заболевания, так и для оценки его прогноза. Ki-67 применяют при изучении развития опухолевых и неопухолевых состояний матки, желудка, предстательной и молочной желез [5]. В более ранних исследованиях, описанных в отечественных и зарубежных источниках, отмечена повышенная пролиферация клеток при развитии злокачественного процесса [6].

Ген TP53 – это супрессор опухолевых клеток, который кодирует белок p53. p53 обнаруживается в ядрах клеток и проявляется как дикий тип (WTP53) при повышенной пролиферации клеток и как мутантный тип (MTP53) при наличии мутаций в TP53. Активация данного белка происходит при высокой пролиферации клеток и нарушениях генома. Основной функцией WTP53 является остановка роста клеток либо активация апоптоза в делящихся клетках. Благодаря этому ограничива-

ются рост и деление потенциально малигнизированных клеток.

Мутации в гене *TP53* являются наиболее распространенными среди генетических изменений при онкологических заболеваниях и приводят к образованию и накоплению МТр53. По данным D. Sund et al. [7], его накопление обнаруживается более чем в 85% случаев рака. МТр53 способствует пролиферации, инвазии и метастазированию раковых клеток. При накоплении МТр53 не только происходит инициация онкогенеза, но и затрудняется проведение противоопухолевой терапии, что существенно влияет на прогноз развития заболевания [8]. В настоящее время известно о небольшом числе исследований с использованием различных клонов белка p53, проведенных одновременно при ВГ и ВК.

Цель работы – оценить ИГХ реакцию на Ki67 и p53 при ВГ и ВК.

Материалы и методы

Исследование проведено на архивном операционном и биопсийном материале лаборатории патологической анатомии Национального медицинского исследовательского центра «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» за период с 2021 по 2024 год. Были отобраны образцы, полученные в отделении заболеваний слизистой оболочки рта от пациентов с предварительным клиническим диагнозом «веррукозная лейкоплакия». Исследование одобрено этическим комитетом Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы (протокол № 1 от 14.01.2025). Изучены парафиновые срезы СОПР 27 пациентов (16 женщин и 11 мужчин), средний возраст которых составил 65,4 года. При гистологическом исследовании были установлены два диагноза, на основании которых сформированы две группы: «веррукозная гиперплазия» – 18 случаев (66,6%) и «веррукозная карцинома» – девять случаев (33,3%).

Гистологическое и ИГХ исследование материала проводили согласно стандартному протоколу. Пролиферативную активность клеток изучали с использованием мышиных моноклональных антител к Ki67 (MM1, Diagnostic BioSystems, США), p53+ клетки определяли при помощи мышиных моноклональных антител к p53 Clone DO-7 (Novocastra, Великобритания). Данный маркер выявляет одновременно мутантный и дикий тип белка. Для определения экспрессии только мутантного белка применяли моноклональные кроличьи антитела к p53 CloneY5 (Epitomics, США). ИГХ исследование проводили по протоколу Quanto. Использовали реагенты UltraVision Quanto Detection System (Thermo Fisher Scientific, США), включая полимерный конъюгат пероксидазы хрена (HRP). Исследование проводилось на установке Autostainer 360 (Thermo Fisher Scientific, Великобритания). Визуализацию и фотофиксацию

вели с помощью микроскопа Axioplan 2 Imaging (Karl Zeiss, Германия) и камеры AxioCam ERc5s (Karl Zeiss, Германия).

Определили отношение количества иммуноположительных ядер клеток к общему числу ядер клеток, были изучены индекс пролиферации (Ki67) и оценено количество p53+ клеток в ростковом и шиповатом слоях эпителия по ИГХ реакции с использованием Clone DO-7 и CloneY5.

Статистическую обработку данных проводили в среде Windows 10 (IBM Corporation, США), используя SPSS Statistics 23 version (США). При помощи критерия Манна–Уитни между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия при $p < 0,001$.

Результаты

Гистологическое исследование

При изучении ВГ отмечались утолщение всего слоя эпителия, а также пара- и гиперкератоз. В 11 случаях из 18 (61,1%) в собственной пластинке слизистой оболочки находили признаки хронического воспаления. Клетки базального слоя образовывали широкие эпителиальные выросты в собственную пластинку СОПР, целостность базальной мембраны сохранялась на всем протяжении. Атипичные клетки и патологические митозы не обнаружены. При гистологическом изучении ВК обнаруживали утолщенный эпителий, целостность базальной мембраны также не нарушалась. Во всех случаях наблюдались гиперкератоз и воспалительный инфильтрат в собственной пластинке слизистой оболочки, который состоял преимущественно из лимфоцитов. В верхних слоях эпителия клетки были хорошо дифференцированы, в нижней трети эпителиального слоя отмечались нарушение рядности клеток и патологические митозы, что послужило отличительным признаком от ВГ (рис. 1 А, В).

Иммуногистохимическое исследование

Пролиферативная активность клеток определялась во всех группах. При ВГ Ki-67+ клетки наблюдались в ростковом слое и единично в шиповатом. При ВК положительная реакция к данному белку была выше и хорошо проявлялась не только в ростковом слое СОПР, но и в шиповатом (рис. 2 А, В).

При исследовании белка p53 с клоном D-07 иммунореактивные клетки отмечались во всех группах и располагались в базальном слое, но не визуализировались в шиповатом. Окрашивание ядер клеток оценивалось как умеренное. В группе ВК отмечалось более интенсивное окрашивание, чем в группе ВГ, как в ростковом, так и в шиповатом слое эпителия (рис. 2 С, D).

В группе ВГ окрашивание ядер на белок p53 клоном Y5 определялось в единичных клетках базального слоя в 83,3% случаев (15 из 18), при ВК иммуноположительная реакция была более выражена в базальном слое

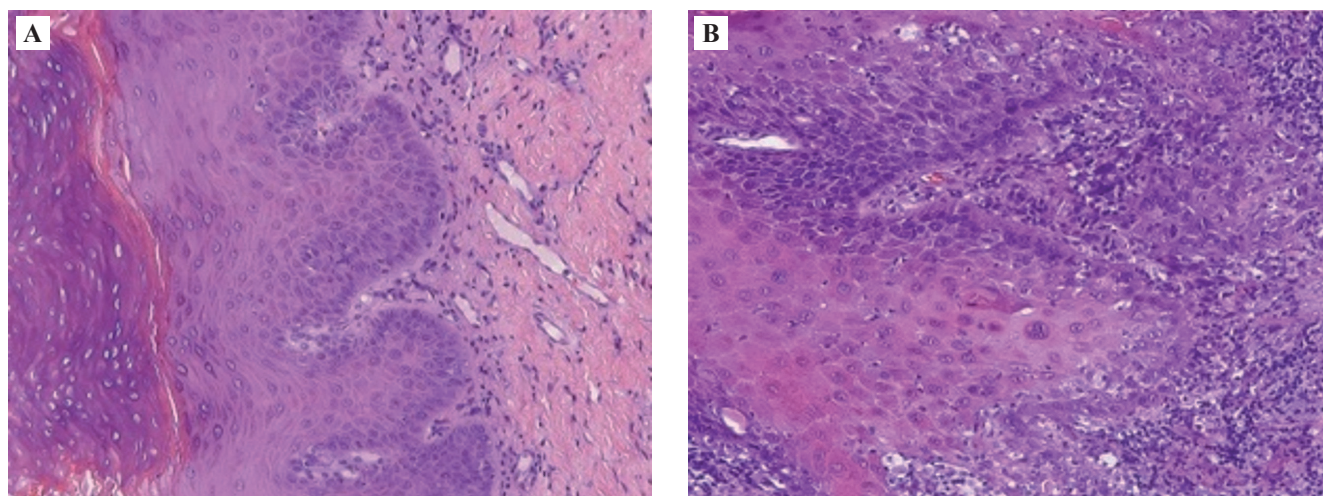


Рис. 1. А – веррукозная гиперплазия, В – веррукозная карцинома. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$
 Fig. 1. A – verrucous hyperplasia, B – verrucous carcinoma. H&E stain, $\times 200$

во всех случаях, а в 88% случаев окрашенные клетки затрагивали 2/3 толщины шиповатого слоя эпителия (рис. 2 Е, F).

Количественные результаты исследований представлены в таблице. В исследовании реакции на белок p53 дикого типа WTrp53 в ВГ показатель положительных клеток составил 19,40% (16,40; 21,10), в ВК 26% (25,70; 27,10), при этом в группе ВК интенсивность окрашивания ядер была выше. При изучении белка MTrp53 в группе ВГ показатели составляли 5,10% (2,90; 5,60)%, в группе ВК – 28,10% (27,10; 29,90). Наличие единичных иммуноположительных клеток в группе ВГ можно охарактеризовать как проявление начальных изменений генома и развитие неоплазии.

Обсуждение

Ki67 является маркером выбора для определения количества активно делящихся клеток, так как его ядерная локализация обнаруживается во всех фазах клеточного цикла, кроме G0 [9]. В неизменном эпителии пролиферативная активность клеток СОПР наблюдается в базальном и парабазальном слое [10]. В исследовании при ВК значение индекса пролиферативной активности клеток приближается к значению при ПР [11].

Отсутствие окрашенных на белок MTrp53 клеток в группе ВГ в некоторых случаях можно объяснить тем, что он часто стабилизирован и проявляется только в измененных клетках, тогда как WTrp53 (клон DO-7) регулируется и поддерживается на низком уровне в гомеостатических условиях и имеет быстрый период полураспада [7].

Наличие MTrp53+ клеток в группе ВГ даже в единичном количестве может свидетельствовать о проявлении начальных признаков мутаций в геноме клеток. Ранее было описано, что мутантный белок p53 способствует приобретению опухолевых свойств клетками, которые противодействуют защитной функции дикого типа данного белка [12]. А. Petitjean et al. изучили взаимосвязь мутаций в гене TP53 и развития опухолевого процесса [13]. Авторы J. Hu et al. также отмечают, что при появлении мутаций в этом гене происходит накопление белка MTrp53 более чем в 75% клеток и нарушается работа белка WTrp53 [14].

Ген-супрессор опухоли TP53 кодирует белок p53, участвующий во многих ключевых процессах в клетке, например регуляции клеточного цикла, метаболизме глюкозы, репарации ДНК, апоптозе и старении. Его активация может быть индуцирована разными сигналами стресса, такими как воспаление, нарушение метаболиз-

Таблица | Table

Сравнение исследуемых групп при помощи критерия Манна–Уитни |
 Comparison of the groups using the Mann–Whitney criterion

Группа Group	Me (Q1; Q3)		
	Ki-67 (%)	DO-7 (%)	Y5 (%)
Веррукозная гиперплазия Verrucous hyperplasia	20,10 (18,40; 23,20)	19,40 (16,40; 21,10)	5,10 (2,90; 5,60)
Веррукозная карцинома Verrucous carcinoma	29,90* (29,30; 30,30)	26,89* (25,70; 27,10)	28,10* (27,10; 29,90)

* – $p < 0,001$

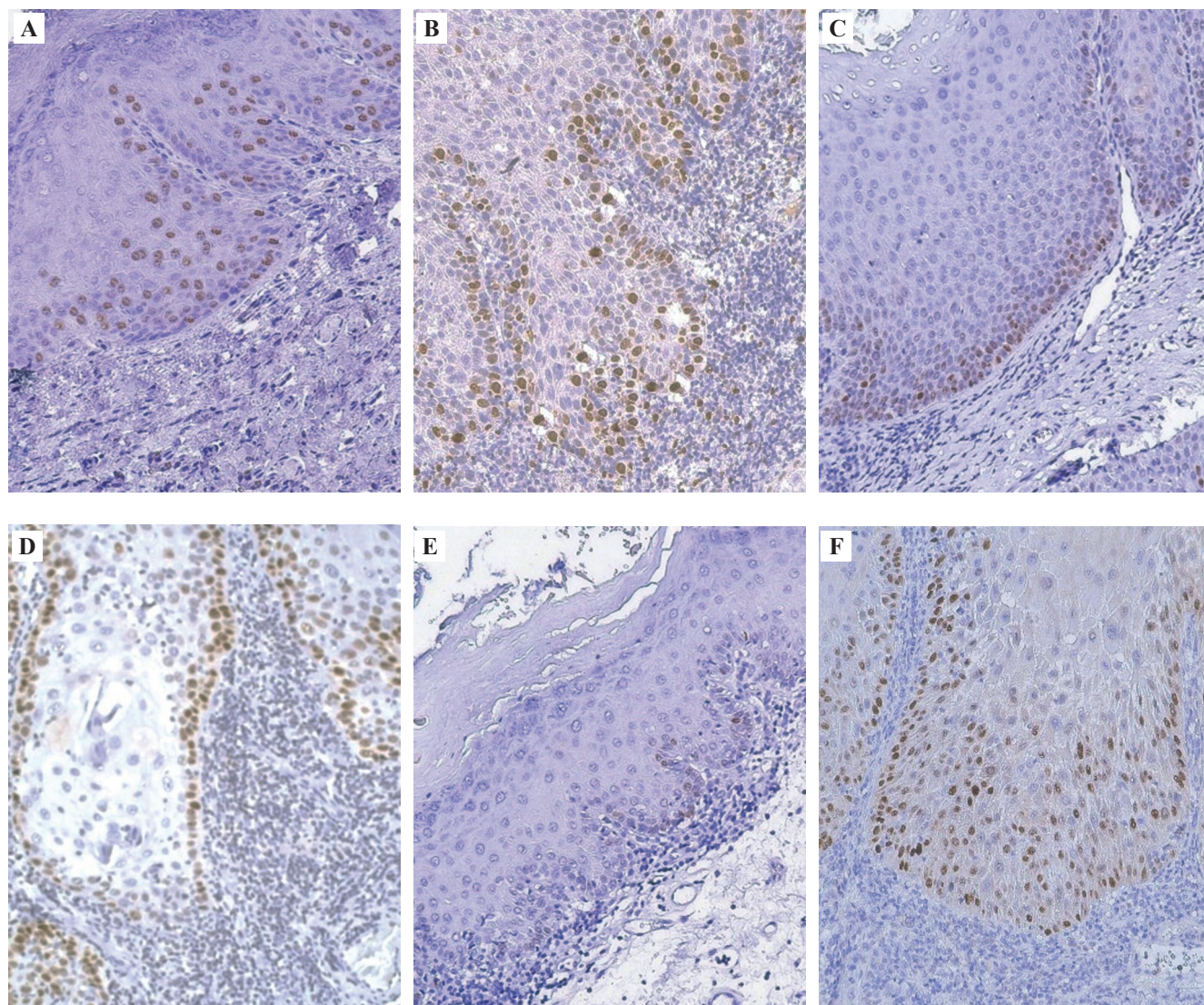


Рис. 2. А – веррукозная гиперплазия, В – веррукозная карцинома, иммуногистохимическая реакция на Ki67, С – веррукозная гиперплазия, D – веррукозная карцинома, реакция на p53 (Clone DO-7), Е – веррукозная гиперплазия, F – веррукозная карцинома, реакция на p53 (Clone Y5). Фоновое окрашивание гематоксилином Майера, $\times 200$

Fig. 2. А – verrucous hyperplasia, В – verrucous carcinoma, immunohistochemical reaction to Ki-67, С – verrucous hyperplasia, D – verrucous carcinoma, p53 (Clone DO-7), Е – verrucous hyperplasia, F – verrucous carcinoma, p53 (Clone Y5). Mayer's hematoxylin counterstain, $\times 200$

ма, влияние радиации и токсичных веществ, а также гипоксия и выработка активных форм кислорода [15]. Мутации в данном гене приводят к нарушению регуляции клеточного цикла, что может проявляться повышением пролиферации клеток. По данным К. Voskarides et al. [16], повреждения в гене *TP53* обнаруживаются примерно в 50% опухолей, а появление p53+ клеток является распространенным ранним явлением при малигнизации эпителия.

Выявление МТр53+ ядер клеток свидетельствует о наличии миссенс- и нонсенс-мутаций гена *TP53* [17]. В случае инактивации этого гена из-за мутаций утрачивается функция регуляции белка дикого типа, которая в физиологических условиях воздействует на

клетки после разных сигналов стресса и активирует сигнальный путь p53, что может запустить несколько программ транскрипции, включая остановку клеточного цикла, репарацию ДНК, старение и апоптоз. Все эти события могут привести к подавлению роста опухоли. Инактивация гена *TP53* способствует инвазии, пролиферации и выживанию поврежденных клеток, тем самым содействует прогрессированию рака и метастазированию [18].

Ж.К. Peltonen et al. [15] провели исследование по изучению накопления МТр53 при развитии неоплазии, где описали значение и частоту мутаций *TP53* при раке головы и шеи. Помимо нарушения клеточного цикла в виде апоптоза поврежденных клеток белок МТр53,

накапливаясь в клетках, повреждает ДНК через пост-трансляционные модификации.

Ранее К. Sawada et al. [19] было проведено изучение поломки гена *TP53* при дисплазии эпителия СОПР. Авторы использовали ИГХ метод для оценки p53+ клеток. Они также определяли количество делеций в локусе 17p13.1 методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Данный метод был использован для изучения активности теломеразы и количественного выявления мутаций в хромосомном участке 3q26.2 в гене *TERC* (Telomerase RNA Component) с целью определения злокачественности веррукозной лейкоплакии [20].

По изучению распределения белка p53 существует целый ряд исследований при различных заболеваниях СОПР, таких как эритроплакия, дисплазия разной степени выраженности и плоскоклеточный рак, что подтверждает его диагностическое значение [21].

Заключение

Антитела к белку МТр53 (клон Y5) можно использовать при дифференциальной диагностике веррукозной гиперплазии и веррукозной карциномы. Иммуноположительная реакция в клетках указывает на наличие мутаций в геноме эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – А.А. Ивина, И.И. Бабиченко.
Сбор и обработка материала – Ю.О. Тигай, О.Ф. Рабинович, И.М. Рабинович, Д.Р. Фамилья Фриас.
Написание текста – Ю.О. Тигай.
Редактирование – И.И. Бабиченко, А.А. Ивина.

Authors contributions

Conceived the study and designed the experiment – A.A. Ivina, I.I. Babichenko.
Collected the data and performed the analysis – Yu.O. Tigay, O.F. Rabinovich, I.M. Rabinovich, D.R. Familia Frias.
Wrote the paper – Yu.O. Tigay.
Edited the manuscript – I.I. Babichenko, A.A. Ivina.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. Sihavong P, Kitkumthorn N, Srimaneekarn N, Bumalee D, Lapthanasupkul P. Differential expression of EZH2 and H3K27me3 in oral verrucous carcinoma and oral verrucous hyperplasia. *Head Neck Pathol.* 2021;15(2):408–15. DOI: 10.1007/s12105-020-01209-0.
2. Chauhan K, Jassal V, Sara GK, Bansal V, Hatwal V. Histopathological study of verrucous lesions and its mimics. *J Microsc Ultrastruct.* 2021;9(2):86–97. DOI: 10.4103/JMAU. JMAU_47_19.
3. Richards R, Agarwal S. Atypical squamous verrucous lesions of the oral cavity: challenges in interpretation of small incisional biopsies. *Head Neck Pathol.* 2023;17(3):607–17. DOI: 10.1007/s12105-023-01558-6.
4. Takkem A, Barakat C, Zakaraia S, Zaid K, Najmeh J, Ayoub M et al. Ki-67 prognostic value in different histological grades of oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018;19(11):3279–86. DOI: 10.31557/APJCP.2018.19.11.3279.
5. Тележникова И.М., Жукова Л.Г., Кометова В.В., Хомерики С.Г., Карнаухов Н.С., Хатькова Е.И. и др. Оценка индекса Ki67 при раке молочной железы с применением визуальной методики global. *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2023;12(2):36–43. DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.36-43. Telezhnikova IM, Zhukova LG, Kometova VV, Khomeriki SG, Karnaukhov NS, Khatkova EI et al. Visual assessment of the Ki67 index in breast cancer using the global scoring. 2023;12(2):36–43 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2023.12.2.36-43.
6. Jing Y, Zhou Q, Zhu H, Zhang Y, Song Y, Zhang X et al. Ki-67 is an independent prognostic marker for the recurrence and relapse of oral squamous cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2019;17(1):974–80. DOI: 10.3892/ol.2018.9647.
7. Sundar D, Yu Y, Katiyar SP, Putri JF, Dhanjal JK, Wang J et al. Wild type p53 function in p53^{Y220C} mutant harboring cells by treatment with Ashwagandha derived anticancer withanolides: bioinformatics and experimental evidence. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):103. DOI: 10.1186/s13046-019-1099-x.
8. Lim DV, Woo WH, Lim JX, Loh XY, Soh HT, Lim SYA et al. Targeting mutant-p53 for cancer treatment: are we there yet? *Curr Mol Pharmacol.* 2024;17(1):e140923221042. DOI: 10.2174/1874467217666230914090621.
9. Mondal K, Mandal R, Sarkar BC. Importance of Ki-67 labeling in oral leukoplakia with features of dysplasia and carcinomatous transformation: an observational study over 4 years. *South Asian J Cancer.* 2020;9(2):99–104. DOI: 10.1055/s-0040-1721212.
10. Dwivedi N, Chandra S, Kashyap B, Raj V, Agarwal A. Suprabasal expression of Ki-67 as a marker for the severity of oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Contemp Clin Dent.* 2013;4(1):7–12. DOI: 10.4103/0976-237X.111586.
11. Kristofelc N, Zidar N, Strojjan P. Oral verrucous carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Radiol Oncol.* 2023;57(1):1–11. DOI:10.2478/raon-2023-0015.
12. Brosh R, Rotter V. When mutants gain new powers: news from the mutant p53 field. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(10):701–13. DOI: 10.1038/nrc2693.
13. Petitjean A, Mathe E, Kato S, Ishioka C, Tavtigian SV, Hainaut P et al. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database. *Hum Mutat.* 2007;28(6):622–9. DOI: 10.1002/humu.20495.
14. Hu J, Cao J, Topatana W, Juengpanich S, Li S, Zhang B et al. Targeting mutant p53 for cancer therapy: direct and indirect strategies. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):157. DOI: 10.1186/s13045-021-01169-0.
15. Peltonen JK, Helppi HM, Pääkkö P, Turpeenniemi-Hujanen T, Vähäkangas KH. p53 in head and neck cancer: functional consequences and environmental implications of TP53 mutations. *Head Neck Oncol.* 2010;2:36. DOI: 10.1186/1758-3284-2-36.
16. Voskarides K, Giannopoulou N. The role of TP53 in adaptation and evolution. *Cells.* 2023;12(3):512. DOI: 10.3390/cells12030512.

17. Novack R, Zhang L, Hoang LN, Kadhim M, Ng TL, Poh CF et al. Abnormal p53 immunohistochemical patterns shed light on the aggressiveness of oral epithelial dysplasia. *Mod Pathol*. 2023;36(7):100153. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100153.
18. Muller PA, Vousden KH. p53 mutations in cancer. *Nat Cell Biol*. 2013;15(1):2–8. DOI: 10.1038/ncb2641.
19. Sawada K, Momose S, Kawano R, Kohda M, Irié T, Mishima K et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 predict the mutational status of TP53 in oral epithelial dysplasia. *Mod Pathol*. 2022;35(2):177–85. DOI: 10.1038/s41379-021-00893-9.
20. Ивина А.А., Тигай Ю.О., Рабинович О.Ф., Рабинович И.М., Бабиченко И.И. Особенности молекулярно-генетической диагностики веррукозной лейкоплакии. *Стоматология*. 2023;102(4):6–10. DOI: 10.17116/stomat20231020416.
21. Ivina AA, Tigai YuO, Rabinovich OF, Rabinovich IM, Babichenko II. Features of molecular genetic diagnosis of verrucous leukoplakia. *Stomatology*. 2023;102(4):6–10 (In Russ.). DOI: 10.17116/stomat20231020416.
22. Yang H, Almadani N, Thompson EF, Tessier-Cloutier B, Chen J, Ho Jet al. Classification of vulvar squamous cell carcinoma and precursor lesions by p16 and p53 immunohistochemistry: considerations, caveats, and an algorithmic approach. *Mod Pathol*. 2023;36(6):100145. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100145.

Информация об авторах

Юлия Олеговна Тигай – ассистент кафедры патологической анатомии медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Анастасия Анатольевна Ивина – доктор медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Игорь Иванович Бабиченко – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы, заведующий лабораторией патологической анатомии НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии».

Ольга Филипповна Рабинович – доктор медицинских наук, заведующая отделением патологии слизистой оболочки полости рта НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии».

Илья Михайлович Рабинович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением терапевтической стоматологии НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии», заведующий кафедрой терапевтической стоматологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования.

Диана Росина Фамилия Фриас – ассистент кафедры патологической анатомии медицинского института Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Author information

Yuliya O. Tigai – Assistant, Department of Anatomic Pathology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-6500-9220>

Anastasia A. Ivina – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Anatomic Pathology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. <https://orcid.org/0000-0001-8387-4413>

Igor I. Babichenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anatomic Pathology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; Head of the Laboratory of Anatomic Pathology, National Medical Research Center “Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery”. <https://orcid.org/0000-0001-5512-6813>

Olga F. Rabinovich – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of the Oral Mucosa, National Medical Research Center “Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery”. <https://orcid.org/0000-0002-1018-9017>

Ilya M. Rabinovich – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, National Medical Research Center “Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery”; Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. <https://orcid.org/0000-0001-8539-814X>

Diana R. Familia Frias – Assistant, Department of Anatomic Pathology, Medical Institute, Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia. <https://orcid.org/0000-0001-7878-2901>