
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Державне підприємство Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту

ВІСНИК

МОРСЬКОЇ МЕДИЦИНИ

Науково-практичний журнал
Виходить 4 рази на рік

Заснований в 1997 році. Журнал є фаховим виданням для публікації основних
результатів дисертаційних робіт у галузі медичних наук
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 886 (додаток 4) від 02.07.2020 р.)
Свідоцтво про державну реєстрацію
друкованого засобу масової інформації серія КВ № 18428-7228ПР

№ 2 (111)
(квітень - червень)

Одеса 2026

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор А. І. Гоженко

О. М. Ігнат'єв (заступник головного редактора), Н. А. Мацегора (відповідальний секретар), А. О. Авраменко, Н. С. Бадюк, А. М. Біляков, Р. С. Вастьянов, Ю. Дундюк, В. Жуков, В. Й. Калашніков, А. Г. Кириченко, Г. С. Манасова, О. І. Панюта, С. М. Пасечник, І. В. Савицький, Г. Ф. Степанов, О. М. Стоянов, К. О. Талалаєв, П. В. Танасієнко, Н. Д. Філінець, Н. О. Шевченко

Адреса редакції

65039, ДП УкрНДІ медицини транспорту
м. Одеса, вул. Канатна, 92
e-mail nymba.od@gmail.com
Наш сайт - www.medtrans.com.ua

Редактор Н. І. Єфременко

Здано до набору 25.05.2026 р.. Підписано до друку 27.05.2026 р. Формат 70×108/164
Папір офсетний № 2. Друк офсетний. Умов.-друк.арк. .
Зам № 2/9/15 Тираж 100 прим.

MINISTRY OF HEALTH CARE OF UKRAINE

State enterprise Ukrainian Research Institute of Transport
Medicine

JOURNAL OF MARINE MEDICINE

Scientific and practical journal
It is published 4 times a year

Founded in 1997. The magazine is a professional publication of the main results of thesis's and
works in the field of medical sciences

(Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 886 (Appendix 4)
dated July 2, 2020)

Certificate of state registration of printed mass media series KV No. 18428-7228PR

No. 2 (111)
(April - June)

Odessa 2026

EDITORIAL BOARD

Chief editor A. I. Gozhenko

O. M. Ignatiev (deputy editor-in-chief), N. A. Matsegora (responsible secretary), A. O. Avramenko, N. S. Badiuk, A. M. Bilyakov, R. S. Vastyanov, Yu. Dondyuk, V. Zhukov, V. Y. Kalashnikov, A. G. Kyrychenko, G. S. Manasova, O. I. Panyuta, S. M. Pasechnyk, I. V. Savitsky, O. M. Stoyanov, G. F. Stepanov, K. O. Talalaev, P. V. Tanasienko, N. D. Filipets, N. O. Shevchenko

Address of the editorial office

Address of the editorial office
65039, SE UkrNDI for medicine of transport
Odessa, str. Kanatna, 92
e-mail nymba.od@gmail.com
Our website - www.medtrans.com.ua; herald.org.ua

Editor N. I. Yefremenko

Submitted for typing on 05/25/2026. Signed for printing on 05/27/2026. Format 70×108/164
Offset paper No. 2. Offset printing. Terms and conditions - print sheet. .
Deputy No. 2/9/15 Circulation 100 approx.

УДК 616.5-003.873-092

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.20611499>Л. О. Ковтун^{1,2}**СЕБОРЕЙНИЙ КЕРАТОЗ: МОДЕЛЬ ОНКОГЕННОЇ АКТИВАЦІЇ БЕЗ ЗЛОЯКІСНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ**¹Одеський національний медичний університет,²Комунальне некомерційне підприємство «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» Одеської обласної ради**Authors' Information**Л. О. Ковтун <https://orcid.org/0000-0002-6596-9221>

Summary. Kovtun L. O. **SEBORRHEIC KERATOSIS: A MODEL OF ONCOGENIC ACTIVATION WITHOUT MALIGNANT TRANSFORMATION.** – *Odesa National Medical University; e-mail: larysakovtun1972@gmail.com.* Seborrheic keratosis is a common benign epidermal neoplasm whose prevalence increases with age and which typically presents with characteristic clinical and dermoscopic features, although atypical variants may mimic malignant tumors. Despite the presence of activating mutations in oncogenic pathways (FGFR3, PI3K–AKT, RAS–MAPK), these lesions remain stable and non-invasive, suggesting effective mechanisms of tumor growth control. Their study is important for understanding the early stages of carcinogenesis. **The purpose:** to summarize current data on the molecular pathogenesis of seborrheic keratosis, analyze the interaction between oncogenic activation and tumor-suppressive mechanisms, and develop a conceptual model of context-dependent oncogenic activation with an assessment of its therapeutic potential in oncodermatology. **Materials and Methods:** a conceptual review of the current literature was performed, including analysis of publications indexed in PubMed, Scopus, and Web of Science, focusing on the molecular pathogenesis of seborrheic keratosis, particularly signaling pathways, mutational spectrum, and cellular senescence. **Results.** Seborrheic keratosis develops as a result of the interplay between oncogenic activation (FGFR3–RAS–MAPK, PI3K–AKT) and preserved tumor-suppressive mechanisms that limit proliferation to the epidermis without invasion. **Conclusions.** Seborrheic keratosis represents an example of controlled oncogenic activation in which the balance between proliferative and anti-oncogenic mechanisms ensures stable, non-invasive epidermal hyperplasia without progression to carcinogenesis. These findings suggest that seborrheic keratosis may serve as a model of “controlled neoplastic stabilization” and a potential conceptual basis for the development of new therapeutic approaches in dermatooncology.

Key words: seborrheic keratosis, dermoscopy, oncogenic mutations, antioncogenic mechanisms.

Реферат. Ковтун Л. О. **СЕБОРЕЙНИЙ КЕРАТОЗ: МОДЕЛЬ ОНКОГЕННОЇ АКТИВАЦІЇ БЕЗ ЗЛОЯКІСНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ.** Себорейний кератоз — поширене доброякісне епідермальне новоутворення, частота якого зростає з віком і яке зазвичай має характерні клініко-дерматоскопічні ознаки, хоча атипові форми можуть імітувати злоякісні пухлини. Попри наявність активуючих мутацій у онкогенних шляхах (FGFR3, PI3K–AKT, RAS–MAPK), ураження залишаються стабільними та неінвазивними, що свідчить про ефективні механізми контролю пухлинного росту. Їх вивчення є важливим для розуміння ранніх етапів канцерогенезу. **Мета роботи:** узагальнити сучасні дані щодо молекулярного патогенезу себорейного кератозу, проаналізувати взаємодію онкогенної активації з протипухлинними механізмами та розробити концептуальну модель контекст-залежної

онкогенної активації з оцінкою її терапевтичного потенціалу в онкодерматології. **Матеріали і методи:** виконано концептуальний огляд сучасної літератури з аналізом публікацій у PubMed, Scopus і Web of Science щодо молекулярного патогенезу себорейного кератозу, зокрема сигнальних шляхів, мутаційного спектра та клітинної сенесценції. **Результати.** Себорейний кератоз формується внаслідок поєднання онкогенної активації (FGFR3–RAS–MAPK, PI3K–AKT) та збережених протипухлинних механізмів, що обмежують проліферацію в межах епідермісу без інвазії. **Висновки.** Себорейний кератоз є прикладом контрольованої онкогенної активації, у якій баланс між проліферативними та антионкогенними механізмами забезпечує стабільну, неінвазивну гіперплазію без розвитку карциногенезу. Отримані дані дозволяють розглядати себорейний кератоз як модель «керованої неопластичної стабілізації» та потенційну основу для нових терапевтичних підходів у дерматоонкології.

Ключові слова: себорейний кератоз, дерматоскопія, онкогенні мутації, антионкогенні механізми.

Актуальність. Себорейний кератоз є однією з найпоширеніших доброякісних епідермальних пухлин, поширеність яких значно зростає з віком. Клінічно ці ураження зазвичай проявляються у вигляді чітко відмежованих гіперкератотичних пляшок зі стабільним перебігом і мінімальною біологічною агресивністю. У більшості випадків діагноз встановлюється на підставі клінічних і дерматоскопічних ознак; однак атипові варіанти можуть клінічно імітувати меланоцитарні або немеланоцитарні злоякісні новоутворення шкіри, що потребує ретельної диференційної діагностики. Попри доброякісний характер і високу поширеність, себорейний кератоз представляє цікавий біологічний парадокс. Молекулярні дослідження показали, що ці ураження часто містять активуючі мутації у ключових проліферативних сигнальних шляхах, зокрема сигнального шляху рецептора фактора росту фібробластів 3 (FGFR3), фосфатидилінозитол-3-кіназа/протеїнкіназа В (PI3K–AKT) та RAS–MAPK (мітоген-активований протеїнкіназний каскад).. Подібні генетичні зміни зазвичай асоціюються з онкогенною трансформацією в епітеліальних пухлинах. Проте себорейний кератоз залишається стабільним, неінвазивним ураженням, яке майже ніколи не прогресує до злоякісної пухлини.

Ця невідповідність порушує два фундаментальні біологічні питання: чому кількість уражень себорейного кератозу зростає з віком і чому ураження, що містять онкогенні драйверні мутації, не демонструють злоякісної прогресії. Такі спостереження свідчать про існування внутрішніх клітинних механізмів, здатних врівноважувати онкогенні сигнали та підтримувати контрольований гіперпластичний фенотип.

Розуміння балансу між проліферативною активацією та внутрішніми протипухлинними механізмами має ключове значення для пояснення біологічної стабільності себорейного кератозу. Аналіз цих регуляторних процесів може надати цінні уявлення про ранні етапи епітеліального канцерогенезу та виявити механізми, що здатні стабілізувати неопластичний ріст без переходу до злоякісної трансформації.

Мета. узагальнити сучасні дані щодо молекулярного патогенезу себорейного кератозу, проаналізувати взаємодію онкогенної активації з внутрішніми протипухлинними механізмами, що стабілізують доброякісний фенотип, та розробити концептуальну модель контекст-залежної онкогенної активації, а також оцінити можливість використання цих механізмів як теоретичної основи для розробки нових терапевтичних підходів в онкодерматології.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконано у форматі концептуального аналітичного огляду сучасної наукової літератури. Проведено систематизований аналіз публікацій, індексованих у міжнародних наукометричних базах PubMed, Scopus та Web of Science, присвячених молекулярному патогенезу себорейного кератозу.

Пошук літератури проводився для публікацій, опублікованих у період 2000–2024 років. Для пошуку використовувалися ключові слова та їх комбінації: «себорейний кератоз», «онкогенні мутації», «антионкогенні механізми».

До аналізу включалися оригінальні дослідження, оглядові статті та експериментальні роботи, що висвітлюють молекулярно-генетичні механізми розвитку себорейного кератозу.

Виключалися публікації з обмеженою клінічною або молекулярною інформацією, а також роботи, що не містили даних щодо сигнальних шляхів або генетичних змін.

Особливу увагу приділено аналізу ключових сигнальних каскадів, зокрема сигнального шляху рецептора фактора росту фібробластів 3 (fibroblast growth factor receptor 3, FGFR3), RAS–мітоген-активованого протеїнкіназного каскаду (RAS–mitogen-activated protein kinase, RAS–MAPK) та фосфатидилінозитол-3-кіназа/протеїнкіназа В (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, ПІЗК–АКТ).

Окремо розглянуто ультрафіолет-асоційовані мутаційні сигнатури, а також механізми клітинної сенесценції, регуляції клітинного циклу та протипухлинного клітинного контролю, які можуть обмежувати проліферативний потенціал клітин при себорейному кератозі.

На підставі узагальнення молекулярно-генетичних та біологічних даних було сформовано концептуальну модель контекст-залежної онкогенної активації в епідермісі, що відображає можливі траєкторії розвитку після набуття драйверних мутацій: формування стабільної доброякісної епідермальної гіперплазії (себорейний кератоз) або прогресію до злоякісного фенотипу за умов порушення механізмів клітинного контролю.

Результати дослідження. Систематизація сучасних наукових даних дозволяє виділити дві взаємопов'язані групи процесів у патогенезі себорейного кератозу:

1. онкогенно активовані сигнальні каскади, що забезпечують формування проліферативного фенотипу;

2. антионкогенні та сенесцентні механізми, які обмежують пухлинну прогресію.

Динамічний баланс між проліферативними сигнальними каскадами та збереженими механізмами протипухлинного нагляду визначає клінічну стабільність себорейного кератозу та пояснює відсутність його інвазивного потенціалу. Біологічна рівновага між цими процесами відображається у фенотипічній варіабельності уражень. У літературі описано різні клінічні варіанти себорейного кератозу, зокрема пігментовані та запальні форми, які в окремих випадках можуть клінічно імітувати злоякісні новоутворення шкіри [4, 14, 20, 25].

У цьому контексті виникає питання, чому навіть за наявності вираженої пігментації, запальної реакції або травматизації такі ураження не демонструють тенденції до злоякісної трансформації. Їхні клінічні та дерматоскопічні особливості відображають переважно фенотипічний рівень процесу, тоді як потенціал до прогресії та переходу до злоякісного фенотипу визначається глибинними механізмами молекулярно-генетичної регуляції клітинного гомеостазу.

До ключових молекулярних подій належать активуючі мутації FGFR3 — трансмембранного рецептора тирозинкінази, що після зв'язування з лігандами факторів росту фібробластів (FGF) ініціює каскади RAS–MAPK та ПІЗК–АКТ, які регулюють проліферацію та виживання клітин [7].

Подібні мутації широко описані при злоякісних епітеліальних пухлинах, зокрема при раку сечового міхура [1]. Водночас при себорейному кератозі вони виявляються з високою частотою, особливо в аденоїдних підтипах, та розглядаються як одна з основних драйверних подій [2, 11, 12].

Експериментальні моделі показали, що експресія активованого FGFR3 у кератиноцитах спричиняє помірну епідермальну гіперплазію з акантозом і папіломатозом, однак без формування інвазивних пухлин [6, 17]. Таким чином, активація FGFR3 є достатньою для індукції гіперпластичного фенотипу, але недостатня для злоякісної трансформації.

Додатково при себорейному кератозі описані соматичні мутації PIK3CA, HRAS та рідше KRAS, що призводять до автономної активації проліферативних сигнальних шляхів [12]. Активація ПІЗК–АКТ сприяє підвищенню клітинного виживання та проліферації [19], а підтримання активності АКТ є необхідним для життєздатності клітин себорейного кератозу [21]. Мутації HRAS забезпечують конститутивну активацію MAPK-каскаду та формування гіперпластичних змін епідермісу [10].

Водночас, попри активацію онкогенних сигнальних шляхів, при себорейному кератозі відсутні морфологічні ознаки інвазивного росту: не виявляється руйнування базальної мембрани, інфільтрації дерми або формування десмопластичної реакції стромы, а також вираженої цитологічної атипії [3]. Проліферативна активність залишається обмеженою

межами епідермісу із збереженням тканинної архітекτονіки.

У молекулярному профілі також виявляються мутації промоторів TERT і DPH3/OXNAD1, а також окремі зміни в CDKN2A [12]. Хоча мутації промотора TERT зазвичай асоціюються зі злякисними пухлинами та підвищеною активністю теломери [13], при себорейному кератозі вони не супроводжуються ознаками стабільної функціональної активації теломеразного шляху. Аналогічно, мутації DPH3 та CDKN2A не корелюють із розвитком інвазивного росту.

Молекулярно-генетичні дослідження також продемонстрували наявність типової для фотопшкодження мутаційної сигнатури з переважанням С>Т транзицій та СС>ТТ мутацій, що відображає ультрафіолет-індуковане ушкодження ДНК [12]. Висока алельна частота більшості змін свідчить про їх клональний характер та раннє виникнення в процесі формування ураження [2].

Таким чином, себорейний кератоз характеризується поєднанням активуючих онкогенних мутацій із збереженими механізмами тканинного контролю росту, що зумовлює формування стабільного гіперпластичного, але неінвазивного фенотипу.

Незважаючи на наявність численних генетичних змін, типових для проліферативних новоутворень, себорейний кератоз не демонструє тенденції до злякисної трансформації. Це свідчить про існування внутрішніх біологічних механізмів, які обмежують проліферативний потенціал клітин та перешкоджають пухлинній прогресії. Розуміння цих механізмів має важливе значення для пояснення стабільного доброякісного фенотипу цього ураження.

Одним із потенційних механізмів, що можуть обмежувати проліферативну активність клітин при себорейному кератозі, є онкогенно-індукована клітинна сенесценція. Надмірна активація проліферативних сигнальних каскадів може ініціювати стабільний клітинний арешт у відповідь на онкогенний стрес. Хоча прямі експериментальні докази повномасштабної сенесцентної програми при себорейному кератозі залишаються обмеженими, такий механізм розглядається як один із можливих біологічних бар'єрів проти злякисної трансформації [28].

Додатковим механізмом стабілізації доброякісного фенотипу є підтримання програм термінальної диференціації кератиноцитів. Одним із ключових регуляторних елементів може бути сигнальна вісь FGFR3–FOXN1, активація якої сприяє переходу клітин у стан термінальної диференціації та обмежує їх проліферативний потенціал. Такий механізм підтримує продиференційований епідермальний фенотип, несумісний з інвазивним ростом [18].

Важливу роль також відіграє збереження функціональної активності білка p53. На відміну від плоскоклітинної карциноми шкіри та актинічного кератозу, для яких характерні часті мутації гена TP53, при себорейному кератозі подібні зміни виявляються значно рідше [21]. Інтактний p53 забезпечує контроль геномної стабільності шляхом індукції p21, активації механізмів репарації ДНК та запуску апоптозу у відповідь на клітинний стрес.

Імуногістохімічні дослідження демонструють, що експресія p53 при себорейному кератозі зазвичай має слабкий або мозаїчний характер, тоді як при передракових і злякисних епітеліальних ураженнях шкіри спостерігається інтенсивна дифузна ядерна експресія, що часто корелює з мутаційною інактивацією TP53 [5].

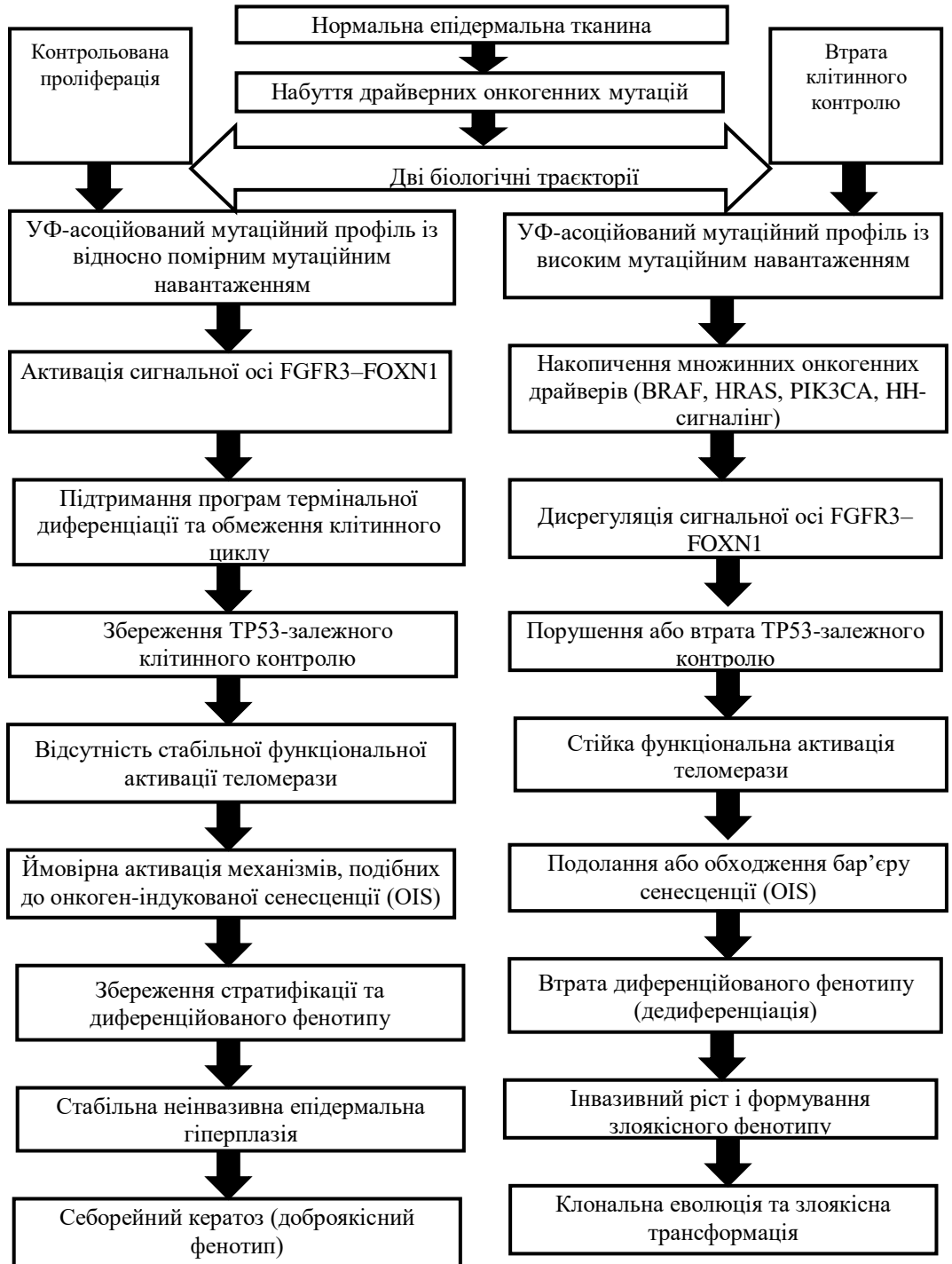
Попри виявлення мутацій промотора TERT, наявні дані не свідчать про стабільну функціональну активацію теломери при себорейному кератозі, що обмежує проліферативний потенціал клітин і перешкоджає набуттю реплікативної безсмертності [12]. Збереження стратифікації епідермісу, процесів кератинізації та інтактності базальної мембрани підтверджує відсутність інвазивного росту [25]. Крім того, загальне мутаційне навантаження при себорейному кератозі залишається нижчим, ніж при злякисних пухлинах шкіри, а масивної інактивації генів-супресорів пухлин не відбувається у масштабі, достатньому для канцерогенезу [26].

Таким чином, поєднання онкогенної активації з антионкогенними механізмами, включаючи клітинну сенесценцію, підтримання диференціації, збереження функції p53 та обмежену активність теломери, формує контрольований гіперпластичний фенотип, який не переходить у злякисну трансформацію.

Отримані дані дозволяють розглядати себорейний кератоз як модель контрольованої онкогенної активації. Незважаючи на наявність драйверних мутацій, молекулярний профіль цього ураження не супроводжується формуванням повноцінного злякисного фенотипу, що

свідчить про збереження ефективних механізмів клітинного контролю.

Запропонована концептуальна модель (рис. 1) ілюструє контекст-залежний характер відповіді епідермісу на онкогенні мутації. Біологічний результат їх набуття визначається не лише генетичними змінами як такими, а балансом між проліферативними сигналами та системами протипухлинного нагляду. У моделі вихідною подією є набуття драйверних мутацій в інтактному епідермісі. Подальший розвиток процесу може відбуватися за двома альтернативними біологічними траєкторіями, що залежать від рівня мутаційного навантаження та збереження механізмів клітинного контролю. У випадку себорейного кератозу мутаційне навантаження залишається відносно помірним, а ультрафіолет-асоційована мутаційна сигнатура не супроводжується масивним накопиченням додаткових



трансформуючих подій. Активація сигнальної осі FGFR3–FOXN1 асоціюється з підтриманням програм термінальної диференціації та обмеженням клітинного циклу. За умов збереженого TP53-залежного контролю, відсутності стійкої функціональної активації теломерази та ймовірної активації механізмів, подібних до онкогенно-індукованої сенесценції, формується стабільна неінвазивна епідермальна гіперплазія. У цьому контексті себорейний кератоз можна розглядати як модель контрольованої проліферації з збереженням диференціального фенотипу.

Натомість при високому мутаційному навантаженні та накопиченні множинних онкогенних драйверів порушується баланс між проліферативними сигналами та механізмами протипухлинного контролю. Дисрегуляція осі FGFR3–FOXN1, порушення TP53-залежного нагляду, стійка активація теломерази та подолання бар'єру сенесценції створюють умови для втрати диференціального фенотипу, інвазивного росту та клональної прогресії до злоякісного стану.

Таким чином, запропонована модель підкреслює, що вирішальним фактором переходу від контрольованої гіперплазії до злоякісної трансформації є не сама наявність онкогенних мутацій, а ступінь порушення механізмів клітинного обмеження проліферації. У цьому контексті себорейний кератоз можна розглядати як стабілізований стан онкогенної активації, у якому збереження бар'єрних механізмів перешкоджає формуванню інвазивного пухлинного фенотипу. Запропонована модель має концептуальний характер і потребує подальшої експериментальної верифікації.

Отримані результати формують підґрунтя для подальших досліджень у галузі онкодерматології. Альтернативним концептуальним підходом є використання себорейного кератозу як біологічної моделі контрольованої активації онкогенних сигнальних каскадів, у якій проліферативні імпульси співіснують із збереженими механізмами клітинного обмеження росту. Вивчення та потенційне відтворення цього молекулярного балансу може мати значення для розробки нових терапевтичних стратегій як при злоякісних новоутвореннях шкіри, так і при множинних формах себорейного кератозу.

У контексті злоякісних новоутворень шкіри перспективним є не лише пряме інгібування окремих онкогенних драйверів, а й часткове відтворення молекулярного балансу, характерного для себорейного кератозу, шляхом посилення механізмів клітинної сенесценції, диференціації, контролю реплікативного потенціалу та обмеження клітинної імерталізації.

Одним із концептуально можливих терапевтичних напрямів є індукція клітинної сенесценції шляхом модулювання p53-залежних механізмів клітинного контролю, регуляції активності CDK4/6 або підвищення експресії інгібіторів циклічних кіназ, зокрема p16^{INK4a} та p21^{CIP1}. Такий підхід розглядається як перспективна стратегія стабілізації пухлинного процесу без обов'язкової цитотоксичної елімінації клітин [24]. Формування стійкого клітинного арешту може забезпечувати переведення пухлинних клітин у стан довготривалої проліферативної зупинки, наближаючи їх до контрольованого фенотипу, подібного до того, що спостерігається при себорейному кератозі.

Терапія-індукована сенесценція розглядається як механізм тривалого припинення проліферації клітин у відповідь на терапевтичний стрес і як потенційна функціональна мішень у межах протипухлинних стратегій, спрямованих на модифікацію життєздатності клітин без прямого цитотоксичного впливу [8, 22].

Іншим напрямом є продиференційована терапія, спрямована на відновлення програм термінальної диференціації. Модуляція осі FGFR3–FOXN1, регуляція ΔNp63 та інших факторів, що визначають диференціювання кератиноцитів, потенційно може зменшувати проліферативну активність злоякісних клітин і сприяти формуванню менш агресивного фенотипу [9, 15]. Концепція диференціовально-індукованої терапії активно обговорюється в онкології як стратегія контролю пухлинного росту без тотальної цитотоксичності [29].

Контроль реплікативного потенціалу та обмеження клітинної імерталізації реалізуються, зокрема, через регуляцію теломеразної активності, що становить значний науковий інтерес. Хоча мутації промотора TERT часто виявляються при базальноклітинній та плоскоклітинній карциномах, їх функціональна реалізація є контекст-залежною та визначається інтеграцією з іншими сигнальними каскадами [16, 23]. Накопичуються дані про те, що теломеразна активність може модулюватися через PI3K–АКТ сигнальний шлях, зокрема шляхом регуляції компонентів теломеразного комплексу [27], що свідчить про

складну сигнальну інтеграцію між проліферативними каскадами та механізмами підтримання теломерної стабільності.

З іншого боку, зазначені молекулярні особливості можуть мати потенційне значення і для лікування множинних форм себорейного кератозу. З огляду на відносно вузький та повторюваний спектр драйверних мутацій (FGFR3, PIK3CA, HRAS), перспективним напрямом може бути контрольована модуляція FGFR3–PI3K–АКТ сигнального каскаду з метою зниження проліферативного стимулу без порушення стратифікації та архітекtonіки епідермісу. Зазначений сигнальний шлях є фармакологічно доступною мішенню, що підтверджено дослідженнями в інших епітеліальних новоутвореннях [1, 19]. У цьому контексті теоретично обґрунтованим є застосування таргетної або сигнально-модулюючої терапії, спрямованої на зниження надмірної проліферативної активності кератиноцитів при множинних ураженнях. Такий підхід може передбачати локальне застосування фармакологічних агентів або, за відповідних показань, системну терапію з метою пригнічення патологічно активованих сигнальних яких багаторазові деструктивні втручання є клінічно обмеженими.

Таким чином, молекулярна характеристика себорейного кератозу створює теоретичну основу для розробки сигнально-модулюючих та таргетних стратегій, що можуть бути застосовані як у лікуванні злоякісних епітеліальних пухлин шкіри, так і при контролі множинних доброякісних гіперпластичних уражень. Разом із тим клінічна доцільність, безпека і ефективність таких підходів потребують окремої експериментальної та клінічної верифікації.

Висновки

Себорейний кератоз є доброякісним кератиноцитарним новоутворенням, для якого характерне поєднання активуючих онкогенних мутацій із збереженими механізмами клітинного контролю росту, що забезпечує стабільний неінвазивний характер епідермальної проліферації. Ключову роль у підтриманні такого біологічного стану відіграє взаємодія проліферативних сигнальних каскадів із протипухлинними регуляторними механізмами, включаючи клітинну сенесценцію, програми термінальної диференціації, збережену функціональну активність p53 та обмежену теломеразну активність. Запропонована концептуальна модель підкреслює контекст-залежний характер онкогенної активації в епідермісі та демонструє, що визначальним чинником переходу до злоякісної трансформації є не сама наявність онкогенних мутацій, а ступінь порушення механізмів, які обмежують клітинну проліферацію. У цьому контексті себорейний кератоз може розглядатися як біологічна модель контрольованої проліферації та неопластичної стабільності. Подальші мультидисциплінарні дослідження необхідні для експериментальної верифікації цієї моделі та уточнення її значення для розуміння ранніх етапів епітеліального канцерогенезу.

Перспективи подальших наукових досліджень. Перспективним напрямом є вивчення можливості відтворення або фармакологічної модуляції антионкогенних механізмів, притаманних себорейному кератозу, з метою їх використання у розробці нових терапевтичних стратегій для лікування немеланомних пухлин шкіри та інших епітеліальних неоплазій.

Література/References:

1. Ascione CM, Napolitano F, Esposito D, Servetto A, Belli S, Santaniello A, et al. Role of FGFR3 in bladder cancer: treatment landscape and future challenges. *Cancer Treat Rev.* 2023;115:102530. doi:10.1016/j.ctrv.2023.102530.
2. Barthelmann S, Butsch F, Lang BM, Stege H, Großmann B, Schepler H, et al. Seborrheic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2023;21:e1–e12. doi:10.1111/ddg.14984.
3. Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD. Seborrheic keratosis. In: McKee PH, Calonje E, Brenn T, Lazar AJ, Billings SD. *McKee's pathology of the skin with clinical correlations.* 5th ed. Edinburgh: Elsevier; 2020.
4. Cohen PR, Zito PM. Cutaneous melanoacanthoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
5. Derakhshan M, Eskandari S, Derakhshan M, Hedayat P, Nasri P, Motamedi N, et al. Goudarzi Nezhad A. Evaluation of immunohistochemical markers of p16 and p53 in patients with pathological diagnoses of actinic keratosis, Bowen's disease, and seborrheic keratosis: a cross-sectional study. *Immunopathol Persa.* 2024;10:e43745.

doi:10.34172/ipp.2024.43745.

6. Duperret EK, Oh SJ, McNeal A, Prouty SM, Ridky TW. Activating FGFR3 mutations cause mild hyperplasia in human skin but are insufficient to drive benign or malignant skin tumors. *Cell Cycle*. 2014;13(10):1551–1559. doi:10.4161/cc.28492.

7. Edirisinghe O, Ternier G, Alraawi Z, Suresh Kumar TK. Decoding FGF/FGFR signaling: insights into biological functions and disease relevance. *Biomolecules*. 2024;14(12):1622. doi:10.3390/biom14121622.

8. Ewald JA, Desotelle JA, Wilding G, Jarrard DF. Therapy-induced senescence in cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(20):1536–1546. doi:10.1093/jnci/djq364.

9. Eyermann CE, Chen X, Somuncu OS, Li J, Joukov AN, Chen J, et al. Δ Np63 regulates homeostasis, stemness, and suppression of inflammation in the adult epidermis. *J Invest Dermatol*. 2024;144(1):73–83.e10. doi:10.1016/j.jid.2023.07.005.

10. Georgieva IA, Mauerer A, Groesser L, Herschberger E, Aslanidis C, Dietmaier W, et al. Low incidence of oncogenic EGFR, HRAS, and KRAS mutations in seborrheic keratosis. *Am J Dermatopathol*. 2014;36(8):635–642.

doi:10.1097/DAD.0b013e31828c0542.

11. Hafner C, van Oers JM, Hartmann A, Landthaler M, Stoehr R, Blaszyk H, et al. High frequency of FGFR3 mutations in adenoid seborrheic keratoses. *J Invest Dermatol*. 2006;126(11):2404–2407. doi:10.1038/sj.jid.5700422.

12. Heidenreich B, Denisova E, Rachakonda S, et al. Genetic alterations in seborrheic keratoses. *Oncotarget*. 2017;8(22):36639–36649. doi:10.18632/oncotarget.16698.

13. Heidenreich B, Rachakonda PS, Hemminki K, Kumar R. TERT promoter mutations in cancer development. *Curr Opin Genet Dev*. 2014;24:30–37.

doi:10.1016/j.gde.2013.11.005.

14. Janowska A, Oranges T, Iannone M, Romanelli M, Dini V. Seborrheic keratosis-like melanoma: a diagnostic challenge. *Melanoma Res*. 2021;31(5):407–412. doi:10.1097/CMR.0000000000000756.

15. Kuang L, Li C. Δ Np63 α -mediated epigenetic regulation in keratinocyte senescence. *Epigenetics*. 2023;18(1):2173931. doi:10.1080/15592294.2023.2173931.

16. Liu M, Zhang Y, Jian Y, et al. The regulation of telomerase reverse transcriptase (TERT) in cancer. *Cell Death Dis*. 2024;15:90. doi:10.1038/s41419-024-06454-7.

17. Logié A, Dunois C, Rosty C, Levrel O, Blanche M, Ribeiro A, et al. Activating mutations of the tyrosine kinase receptor FGFR3 are associated with benign skin tumors in mice and humans. *Hum Mol Genet*. 2005;14(9):1153–1160. doi:10.1093/hmg/ddi127.

18. Mandinova A, Kolev V, Neel V, et al. A positive FGFR3/FOXN1 feedback loop underlies benign skin keratosis versus squamous cell carcinoma formation in humans. *J Clin Invest*. 2009;119(10):3127–3137. doi:10.1172/JCI38543.

19. Manning BD, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell*. 2017;169(3):381–405. doi:10.1016/j.cell.2017.04.001.

20. Mansur AT, Yildiz S. A diagnostic challenge: inflamed and pigmented seborrheic keratosis. *Dermatol Online J*. 2019;25(3):13030/qt0w56m5hq.

21. Neel VA, Todorova K, Wang J, Kwon E, Kang M, Liu Q, et al. Sustained Akt activity is required to maintain cell viability in seborrheic keratosis, a benign epithelial tumor. *J Invest Dermatol*. 2016;136(3):696–705. doi:10.1016/j.jid.2015.12.023.

22. Prasanna PG, Citrin DE, Hildesheim J, Ahmed MM, Venkatachalam S, Riscuta G, et al. Therapy-induced senescence: opportunities to improve anticancer therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(10):1285–1298. doi:10.1093/jnci/djab064.

23. Shou S, Maolan A, Zhang D, Jiang X, Liu F, Li Y, et al. Telomeres, telomerase, and cancer: mechanisms, biomarkers, and therapeutics. *Exp Hematol Oncol*. 2025;14:8.

doi:10.1186/s40164-025-00597-9.

24. Sutanto H, Ahkami A, Fetarayani D, Romadhon PZ. A narrative review of therapy-induced senescence in cancer: mechanisms, immune interplay, and therapeutic opportunities. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2025;37(1):78. doi:10.1186/s43046-025-00333-8.

25. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of tumours: skin tumours. 5th ed. Vol. 12. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2025.

26. Wollina U. Seborrheic keratoses—the most common benign skin tumor of humans: clinical presentation and update on pathogenesis and treatment options. *Open Access Maced J*

Med Sci. 2018;6(11):2270–2275. doi:10.3889/oamjms.2018.460.

27. Wu S, Ge Y, Lin K, Liu Q, Zhou H, Hu Q, et al. Telomerase RNA TERC and the PI3K-AKT pathway form a positive feedback loop to regulate cell proliferation independent of telomerase activity. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(7):3764–3776. doi:10.1093/nar/gkac179.

28. Zhu H, Blake S, Kusuma FK, Pearson RB, Kang J, Chan KT. Oncogene-induced senescence: from biology to therapy. *Mech Ageing Dev.* 2020;187:111229. doi:10.1016/j.mad.2020.111229.

29. Zhu K, Xia Y, Tian X, He Y, Zhou J, Han R, et al. Characterization and therapeutic perspectives of differentiation-inducing therapy in malignant tumors. *Front Genet.* 2023;14:1271381. doi:10.3389/fgene.2023.1271381.

Внесок авторів/ Authors' contribution: Робота є одноосібною. Авторка прочитала й погодилася з опублікованою версією рукопису.

Фінансування /Funding: Це дослідження не отримало зовнішнього фінансування.

Заява про доступність даних / Data Availability Statement. Вся інформація знаходиться у відкритому доступі.

Подяка /Acknowledgments. Автор висловлює подяку за сприяння написанню роботи науковим колективам своїх закладів.

Конфлікт інтересів /Conflict on Interest. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Використання штучного інтелекту./ Use of AI. Автор не використовував штучний інтелект під час написання роботи.

Робота надійшла в редакцію 19.04.2026 року.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

УДК 616.13—036.1—089+ 618.1-089

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.20611520>

Д. Є. Юркін, О. І. Дронов

СИМУЛЬТАННІ ХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ПОЄДНАННОЮ ГІНЕКОЛОГІЧНОЮ ТА ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ: ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА БЕЗПЕКИ ТА РЕЗУЛЬТАТІВ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
Кафедра загальної та невідкладної хірургії, Київ, Україна

Authors' information

Юркін Д. Є. <https://orcid.org/0009-0003-5071-7069>

Olexiy Dronov <https://orcid.org/0000-0001-9639-6721>

Summary. Yurkin D. E., Dronov O. I. **SIMULTANEOUS SURGICAL INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH COMBINED GYNECOLOGICAL AND SURGICAL PATHOLOGY: A COMPARATIVE ASSESSMENT OF SAFETY AND RESULTS** –*Department of general and emergency surgery of the Bogomolets National Medical University Kyiv, Ukraine. E-mail:*luda@gmail.com. **Purpose.** To evaluate the safety and clinical effectiveness of simultaneous surgical interventions in comparison with the step-by-step approach in patients with combined surgical and gynecological pathology. **Material and methods.** A comparative retrospective cohort study included 124 patients who underwent surgical treatment for combined gynecological and surgical pathologies in 2013–2025. The main group included 62 patients who underwent simultaneous surgical intervention within the same anaesthetic support,

**АДАПТАЦІЯ ЛЮДИНИ ДО УМОВ
СВІТОВОГО ОКЕАНУ**

Вітюков О. С., Гоженко А. І.
**ВПЛИВ ТРИВАЛОГО ПЕРЕГРІВАННЯ
НА ВОДНО-СОЛЬОВИЙ ОБМІН ТА
ФУНКЦІЮ НИРОК В УМОВАХ
МОРСЬКОГО РЕЙСУ41**

**HUMAN ADAPTATION TO THE
CONDITIONS OF THE WORLD OCEAN**

Vityukov O. S., Gozhenko A. I.
**THE INFLUENCE OF PROLONGED
OVERHEATING ON WATER-SALT
EXCHANGE AND KIDNEY FUNCTION
IN SEA VOYAGE CONDITIONS41**

**ГІГІЄНА, САНИТАРІЯ ТА
ІНФЕКЦІЙНІ ЗАХВОРЮВАННЯ**

Ігнат'єв О. М., Панюта О. І.
Загородня Л. І., Ямілова Т. М.
**ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОВСЮДЖЕ-
НОСТІ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮ-
ВАНЬ НА ПАСАЖИРСЬКИХ СУДНАХ
НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ 46**

**HYGIENE, SANITARY AND
OCCUPATIONAL DISEASES**

Ignatiev O. M., Panuta O. I.
Zagorodnya L. I., Yamiliva T. M.
**PRESENT DAYS FEATURES OF
INFECTIOUS DISEASES SPREAD ON
BOARD PASSENGER SHIPS
.....46**

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

Ковтун Л. О.
**СЕБОРЕЙНИЙ КЕРАТОЗ: МОДЕЛЬ
ОНКОГЕННОЇ АКТИВАЦІЇ БЕЗ
ЗЛОЯКІСНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ
.....52**

CLINICAL MEDICINE

Kovtun L. O.
**SEBORRHEIC KERATOSIS: A MODEL
OF ONCOGENIC ACTIVATION
WITHOUT MALIGNANT
TRANSFORMATION.....52**

Юркін Д. Є., Дронов О. І.
**СИМУЛЬТАННІ ХІРУРГІЧНІ
ВТРУЧАННЯ У ПАЦІЄНТОК ІЗ
ПОЄДНАННОЮ ГІНЕКОЛОГІЧНОЮ
ТА ХІРУРГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ:
ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА БЕЗПЕКИ ТА
РЕЗУЛЬТАТІВ 60**

Yurkin D. E., Dronov O. I.
**SIMULTANEOUS SURGICAL
INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH
COMBINED GYNECOLOGICAL AND
SURGICAL PATHOLOGY: A
COMPARATIVE ASSESSMENT OF
SAFETY AND RESULTS60**

Гур'єв С. О., Танасієнко П. В.
Деркач Р. В.
**АНАЛІЗ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ
ЦИВІЛЬНИМ ПОСТРАЖДАЛИМ ІЗ
ТРАВМОЮ ВЕРХНЬОЇ КІНЦІВКИ В
РЕЗУЛЬТАТІ СУЧАСНИХ БОЙОВИХ
ДІЙ66**

Guriev S. O., Tanasienko P. V.
Derkach R.V.
**ANALYSIS OF MEDICAL CARE FOR
CIVILIAN VICTIMS WITH UPPER
LIMB INJURIES AS A RESULT OF
MODERN COMBAT OPERATIONS
.....66**

Авраменко А. О., Магденко Г. К.
Короленко Р. М., Васюк В. Л.
**ВИПАДОК ШВИДКОГО РЕЦИДИВУ
ВИРАЗКИ ЦИБУЛИНИ ДВАНАДЦЯ-
ТИПАЛОЇ КИШКИ ПІСЛЯ УСПІШНОЇ
ЕРАДИКАЦІЇ У ПАЦІЄНТА З ХРО-
НІЧНИМ НЕАТРОФІЧНИМ ГАСТРИ-
ТОМ, ЯКИЙ КУРИТЬ.....73**

Avramenko A. A., Magdenko A. K.
Korolenko R. N., Vasyuk V. L.
**A CASE OF RAPID RECURRENCE OF
DUODENAL BULB ULCER AFTER
SUCCESSFUL ERADICATION IN A
SMOKING PATIENT WITH CHRONIC
NON-ATROPHIC GASTRITIS
.....73**