

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов
имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

Фамилья Фриас Диана Росина

**ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ
АКТИВНОСТИ ОПУХОЛЕЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ**

3.3.2 Патологическая анатомия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Бабиченко Игорь Иванович
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Опухоли слюнных желез: эпидемиология, классификация и морфологическая характеристика.....	12
<i>1.1.1. Эпидемиология и общая характеристика</i>	<i>12</i>
<i>1.1.2. Классификация ВОЗ (2022) и морфологическое описание основных нозологических форм</i>	<i>13</i>
<i>1.1.3. Системы гистологической градации злокачественных опухолей</i>	<i>20</i>
1.2. Молекулярные основы опухолевой прогрессии в слюнных железах.....	26
<i>1.2.1. Пролиферативная активность и ее регуляция</i>	<i>27</i>
<i>1.2.2. Метаболическая трансформация: роль метаболизма глюкозы</i>	<i>31</i>
<i>1.2.3. Механизмы клеточной иммортализации: роль теломеразы</i>	<i>34</i>
1.3. Обоснование необходимости комплексного исследования биомаркеров в опухолях слюнных желез.....	37
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1. Формирование исследуемой группы	41
2.2. Гистологические и иммуногистохимические исследования.....	42
<i>2.2.1. Гистологическая обработка и оценка</i>	<i>42</i>
<i>2.2.2. Протокол иммуногистохимического исследования</i>	<i>43</i>
2.3. Анализ гена <i>TERC</i> методом FISH на тканевых матрицах	43
<i>2.3.1. Конструкция тканевых матриц.....</i>	<i>44</i>
<i>2.3.2. Протокол флуоресцентной гибридизации in situ (FISH)</i>	<i>44</i>
2.4. Анализ результатов и статистическая обработка	45
<i>2.4.1. Оценка результатов ИГХ и FISH.....</i>	<i>45</i>
<i>2.4.2. Статистический анализ.....</i>	<i>46</i>

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	47
3.1. Гистологическая характеристика плеоморфной аденомы.....	47
3.2. Гистологическая характеристика мукоэпидермоидной карциномы	49
3.2.1. Гистологическая характеристика мукоэпидермоидной карциномы низкой степени злокачественности.....	50
3.2.2. Гистологическая характеристика мукоэпидермоидной карциномы средней степени злокачественности.....	51
3.2.3. Гистологическая характеристика мукоэпидермоидной карциномы высокой степени злокачественности	52
3.3. Гистологическая характеристика полиморфной аденокарциномы	53
3.3. Результаты иммуногистохимического исследования	54
3.3.1. Иммуногистохимическое исследование плеоморфной аденомы	54
3.3.2. Иммуногистохимическое исследование мукоэпидермоидной карциномы	59
3.3.3. Корреляция между Ki-67 и GLUT1 и степенью опухоли по системам градации.....	69
3.3.4. Иммуногистохимическое исследование полиморфной аденокарциномы.....	71
3.4. Результаты FISH исследования	74
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ	81
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	87
ВЫВОДЫ	88
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	90
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Опухоли слюнных желез (ОСЖ) представляют собой редкую и в тоже время гетерогенную группу новообразований, на долю которых приходится менее 5% всех опухолей области головы и шеи [Sanabria A. et al., 2025; Familia Frias D.R., 2022]. Согласно последней классификации опухолей головы и шеи ВОЗ (5-е издание, 2022), выделяют более 30 различных гистологических типов доброкачественных и злокачественных ОСЖ, каждый из которых обладает уникальными морфологическими, иммунофенотипическими и молекулярно-генетическими характеристиками [El-Naggar A.K. et al., 2022; Skálová A. et al., 2022; Yagi H. et al., 2025]. Рутинная световая микроскопия и гистологическая оценка остаются «золотым стандартом» в диагностике ОСЖ, однако субъективность в интерпретации некоторых критериев, особенно при наличии градаций злокачественных опухолей, диктует необходимость внедрения объективных биомаркеров [Xu B. et al., 2025; Jensen E. et al., 2025].

Современная онкоморфология переходит от чисто описательного подхода к комплексному, интегрирующему данные о фундаментальных биологических процессах, лежащих в основе онкогенеза, таких как неконтролируемая пролиферация, метаболическая адаптация и уклонение от клеточного старения (иммортализация) [Hanahan D. et al., 2011; Hanahan D., 2022]. Изучение маркеров, отражающих эти процессы, является ключом к пониманию биологического поведения ОСЖ и к персонализации подходов в лечении [Abdelmoneim N.A. et al., 2025; Sasaki E. et al., 2025; Teng F. et al., 2025]. Особую значимость данное направление приобретает в условиях обновления международных классификаций опухолей, таких как последняя редакция ВОЗ (2022), в которой подчёркивается необходимость перехода от исключительно морфологических критериев к многоуровневому анализу, включающему молекулярно-генетические параметры [El-Naggar A.K. et al., 2022].

Степень разработанности темы исследования

Проблема диагностики и прогнозирования течения ОСЖ широко представлена в современной научной литературе, что обусловлено их выраженной клинической и морфологической гетерогенностью. Фундаментальные аспекты эпидемиологии и гистологической классификации этих новообразований подробно систематизированы и закреплены в последнем издании классификации ВОЗ, которая акцентирует внимание на необходимости интеграции традиционных морфологических критериев с молекулярными и генетическими данными [El-Naggar A.K. et al., 2022; Skálová A. et al., 2022]. Несмотря на достигнутые успехи, вопросы объективизации гистологической градации, особенно для мукоэпидермоидной карциномы (МЭК), остаются предметом дискуссий из-за субъективности оценки и вариабельности клинического поведения опухолей, что требует внедрения дополнительных объективных критериев [Xu B. et al., 2025; Jensen E. et al., 2025].

Значительный пласт исследований посвящен изучению пролиферативной активности опухолей с использованием маркера Ki-67. Доказано, что высокий индекс пролиферации коррелирует с агрессивностью течения и неблагоприятным прогнозом при злокачественных новообразованиях [Utsumi Y. et al., 2025; Lima-Souza R.A. et al., 2025]. Тем не менее, анализ литературы показывает отсутствие единого мнения относительно пороговых значений Ki-67 для разграничения степеней злокачественности МЭК [da Silva G.M. et al., 2019; Bussari S. et al., 2018; Miyabe S. et al., 2009; Faur A.C. et al., 2015], а данные о пролиферативной активности при промежуточной степени градации остаются противоречивыми и варьируют в широких пределах, что затрудняет стандартизацию при постановке диагноза [Seethala R.R., 2011; Faur A.C. et al., 2015; Walsh H. et al., 2023].

Отдельное направление исследований касается метаболического перепрограммирования опухолевых клеток, известного как эффект Варбурга [Warburg O., 1956; Liberti M.V., Locasale J.W., 2016], и экспрессии транспортера глюкозы GLUT1. В ряде работ показано, что гиперэкспрессия GLUT1 характерна для карцином и коррелирует с плохим прогнозом, в то время как в

доброкачественных тканях она минимальна или отсутствует [Starska K. et al., 2015; Mineta H. et al., 2002; Ye Y., Cao Z., 2024]. Однако в литературе практически не освещен вопрос о распределении экспрессии GLUT1 в зависимости от клеточного состава гетерогенных опухолей, а стандартизированные подходы к интерпретации этого маркера в комплексе с показателями пролиферации до сих пор не разработаны, особенно в отношении анализа конкретных клеточных популяций [Alves F.A. et al., 2004; Фамилья Фриас Д.Р. и др., 2025].

Также активно изучаются молекулярные механизмы клеточной иммортализации, в частности роль теломеразы и амплификации гена *TERC*. Известно, что реактивация теломеразы является ключевым этапом канцерогенеза [Shay J.W., Wright W.E., 2001], а увеличение числа копий гена *TERC* ассоциировано с агрессивным фенотипом карцином [Liu H. et al., 2012; Heselmeyer-Haddad K. et al., 2005; Cao Y. et al., 2008; Gharib E., Robichaud G.A., 2024]. При этом особый интерес вызывает гипотеза о том, что нарушения в системе теломеразы могут возникать уже на этапе доброкачественных опухолей, таких как плеоморфная аденома (ПА), служа ранним маркером генетической нестабильности, однако данные по этому вопросу в литературе немногочисленны и требуют уточнения [Nikolic N. et al., 2015; Gaspar T.V. et al., 2018; Cormier C., Agarwal S., 2022; Feijoo P. et al., 2014].

Таким образом, несмотря на наличие работ по отдельным биомаркерам, в доступной литературе отсутствуют комплексные исследования, объединяющие анализ пролиферации, метаболизма и иммортализации в единой когорте пациентов с учетом клеточной гетерогенности опухолей [Seethala R.R., 2011; Faur A.C. et al., 2015; Walsh H. et al., 2023]. Недостаточно изучен вклад конкретных клеточных популяций (мукоцитов, эпидермоидных и промежуточных клеток) в общий биологический потенциал опухоли, а данные о сочетанной роли Ki-67, GLUT1 и статуса гена *TERC* в дифференциальной диагностике и градации ОСЖ остаются фрагментарными [Yang H. et al., 2019; Larsen S.R. et al., 2012]. Это определяет очевидный пробел в знаниях и обосновывает необходимость проведения настоящего комплексного исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – комплексное изучение пролиферативной активности (Ki-67), экспрессии белков GLUT1, TERT и амплификации гена *TERC* в различных типах опухолях слюнных желез с целью разработки морфологических и молекулярных характеристик, для улучшения их дифференциальной диагностики и прогностической оценки.

Задачи исследования

1. Оценить особенности пролиферативной активности, экспрессии белков GLUT1 и TERT в доброкачественных опухолях слюнных желез (на модели ПА).
2. Провести сравнение пролиферативной активности и экспрессии белков GLUT1 и TERT в некоторых злокачественных опухолях слюнных желез (МЭК, полиморфная аденокарцинома).
3. Выявить особенности пролиферативной активности и экспрессии белков GLUT1 в различных гистологических компонентах МЭК.
4. Провести корреляционный анализ между пролиферативной активностью, экспрессией белка GLUT1 и различными системами градации МЭК.
5. Провести анализ амплификации гена *TERC* в ПА, МЭК и полиморфной аденокарциноме.

Научная новизна исследования

Впервые на репрезентативной когорте пациентов проведен комплексный анализ маркеров, характеризующих три фундаментальных аспекта онкогенеза в ОСЖ: пролиферацию, метаболизм глюкозы и механизмы иммортализации. Ключевым элементом новизны является детальный сравнительный анализ экспрессии Ki-67 и GLUT1 в отдельных клеточных популяциях мукоэпидермоидной карциномы. Доказано, что основной вклад в биологический потенциал опухоли вносят эпидермоидные и промежуточные клетки, тогда как мукоциты остаются инертными. Впервые проведен сравнительный анализ статуса гена *TERC* (методом FISH) в спектре от доброкачественной плеоморфной аденомы

до злокачественных карцином (МЭК и полиморфная аденокарцинома – ПАК), что позволило подтвердить гипотезу об амплификации *TERC* как события, ассоциированном со злокачественностью.

Теоретическая и практическая значимость.

Теоретическая значимость заключается в углублении представлений о молекулярных механизмах гетерогенности ОСЖ. Результаты работы подтверждают концепцию о том, что биологическое поведение МЭК определяется соотношением пролиферирующего пула (эпидермоидные/промежуточные клетки) и дифференцированного компонента. Практическая значимость состоит в разработке научно-обоснованных рекомендаций:

1) внедрение пошагового алгоритма градации МЭК (выявление зон GLUT1 → подсчет Ki-67 в этих зонах);

2) обоснование предпочтительного использования систем градации AFIP и Modified Healey;

3) использование панели Ki-67/GLUT1/TERT для дифференциальной диагностики сложных случаев ОСЖ;

4) Применение FISH-анализа амплификации *TERC* для выявления пациентов группы высокого риска.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. Комплексный анализ маркеров Ki-67, GLUT1 и TERT позволяет объективно оценивать биологический потенциал ОСЖ. ПА характеризуется низким индексом Ki-67, TERT и отсутствием значимой экспрессии GLUT1, что отличает ее от злокачественных новообразований.

2. В МЭК пролиферативная и метаболическая активность распределена неравномерно: она максимальна в эпидермоидных и промежуточных клетках и минимальна в мукоцитах. Это требует дифференцированного подхода при гистологической оценке.

3. Существует сильная корреляция между экспрессией Ki-67, GLUT1 и степенью злокачественности МЭК. Основным биологическим сдвигом агрессивности происходит при переходе от низкой (G1) к средней (G2) степени.

4. Системы градации AFIP и Modified Healey демонстрируют наибольшую корреляцию с молекулярно-биологическим профилем опухоли, что делает их наиболее надежными прогностическими инструментами.

5. Амплификация гена *TERC* является специфическим маркером злокачественности, выявляемым в карциномах (МЭК, ПАК), и отсутствует в доброкачественных плеоморфных аденомах.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Область настоящего диссертационного исследования соответствует п. 3 («Исследование структурных, молекулярно-клеточных и молекулярно-генетических механизмов развития заболеваний в целом и отдельных их проявлений (симптомы, синдромы), создание основ персонализированной патогенетической терапии и профилактики») паспорта специальности 3.3.2 Патологическая анатомия.

Внедрение результатов исследования.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре патологической анатомии медицинского института РУДН и используются при преподавании следующих дисциплин: Патологическая анатомия, клиническая патологическая анатомия (специальность «Лечебное дело», 3-й курс); Патологическая анатомия, патанатомия головы и шеи (специальность «Стоматология», 3-й курс); Патологическая анатомия (ординатура и ДПО).

Степень достоверности и апробация результатов.

Выводы соответствуют задачам и логически следуют из результатов, полученных в ходе исследования. Достоверность результатов обоснована

изучением достаточного объема материала и использованием методов, отвечающих поставленным задачам.

Результаты диссертационного исследования были доложены и опубликованы в виде докладов и тезисов на ряде международных и всероссийских научных конференций. Впервые материалы исследования были представлены на FIRMST International Conference on Applied Anatomy, проходившей в Москве 11–12 февраля 2022 года. В 2023 году автор выступила с докладом и публикацией тезисов на Ежегодной Медицинской Конференции в Баку (27–28 апреля 2023 г.), а также на XIV International Scientific Conference «#SCIENCE4HEALTH2023», состоявшейся в РУДН 14–15 апреля 2023 года. В том же году результаты исследования были представлены на VIII Всероссийской научной конференции «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (РУДН, 15–16 декабря 2023 г.) и на VII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (РУДН им. П. Лумумбы, 22 декабря 2023 г.).

В 2025 году работа была представлена на XX Международной (XXIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, 20 марта 2025 года в Москве, а также на Международной научной конференции «SCIENCE4HEALTH» 2025.

Личный вклад автора заключался в планировании и проведении исследования, обработке полученных результатов и их анализе, подготовке публикаций и написании текста диссертации. Изучение литературы, охватывающий как отечественные, так и зарубежные источники, посвященные теме диссертационной работе. Автор принимала участие в морфологических исследованиях и систематизировала их результаты. Также провела современный статистический анализ полученных данных. В результате проведенного исследования автор самостоятельно подготовила публикации по результатам диссертационного исследования и разработала практические рекомендации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых SCOPUS научных изданий, и 1, входящей в перечень рецензируемых ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, и 4 публикаций в материалах российских и международных научных конференций.

Объем и структура диссертации.

Объем диссертации составляет 116 страниц и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов, 2 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы. Список литературы представлен 259 источниками отечественных и иностранных авторов. Работа иллюстрирована 31 рисунками и 4 таблицами.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Опухоли слюнных желез: эпидемиология, классификация и морфологическая характеристика

1.1.1. Эпидемиология и общая характеристика

ОСЖ представляют собой одну из наиболее гетерогенных групп новообразований человека, что обуславливает значительные трудности в их диагностике и прогнозировании течения заболевания. Несмотря на их морфологическое разнообразие, ОСЖ являются относительно редкой патологией. Их общая заболеваемость варьирует в зависимости от географического региона и этнической принадлежности, составляя в среднем от 1,0 до 6,5 случаев на 100 000 населения в год. На их долю приходится около 3–6% всех опухолей области головы и шеи [Sung H., 2021; Alsanie I. et al., 2022; Boukheris H. et al., 2013; McKenzie J. et al., 2023; Нуров А.У. и др., 2017; Мерабишвили В.М. и др., 2016]. Современные эпидемиологические тренды свидетельствуют о возможном увеличении заболеваемости за счет улучшения диагностики и регистрации, что требует постоянного обновления данных и пересмотра клинических подходов [Kordzińska-Cisek I., 2018].

Распределение ОСЖ по локализации крайне неравномерно и имеет ключевое прогностическое значение. Подавляющее большинство (около 80%) новообразований возникает в околоушных слюнных железах, при этом большинство из них (75–80%) являются доброкачественными. Около 10–15% опухолей локализуются в поднижнечелюстной железе, где доля злокачественных вариантов значительно выше и достигает 40–50%. Наиболее неблагоприятными в прогностическом плане являются опухоли малых слюнных желез и подъязычной железы; они составляют менее 10% от всех ОСЖ, однако до 70–90% из них являются злокачественными [Fu J.Y. et al., 2019; Kokubun K. et al., 2023; Moretz-Sohn P.F. et al., 2023; Gnepp D.R., Bishop J.A., 2021]. Такое распределение подчеркивает необходимость учета анатомической локализации при формировании прогноза и выборе терапевтической тактики.

Пик заболеваемости приходится на пятую–седьмую декады жизни, однако ОСЖ могут возникать в любом возрасте, включая детский [Levi S. et al., 2017]. Наблюдается незначительное преобладание заболеваемости среди женщин по сравнению с мужчинами для большинства гистологических типов [El-Naggar A.K. et al., 2022; Alsanie I. et al., 2022; Boukheris H. et al., 2009]. Этиология большинства ОСЖ остается неизвестной. К установленным факторам риска относятся предшествующее ионизирующее облучение области головы и шеи [Boukheris H. et al., 2013; Pan S.Y. et al., 2017; Beal K.P. et al., 2003; Modan B. et al., 1998], а также некоторые вирусные инфекции (например, связь вируса Эпштейна – Барр с лимфоэпителиальной карциномой) [Prabhu S.R., Wilson D.F., 2016; Bakkalci D. et al., 2020]. Для опухоли Уортина доказанным фактором риска является курение [Sadetzki S. et al., 2008; Radunović M., 2016; Johnson N.W. et al., 2018].

1.1.2. Классификация ВОЗ (2022) и морфологическое описание основных нозологических форм

Современная диагностика ОСЖ базируется на гистологической классификации, представленной в 5-м издании «Классификации опухолей головы и шеи» Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2022 года [El-Naggar A. K. et al., 2022]. Эта классификация является результатом многолетней работы по систематизации знаний о морфологии, иммунофенотипе и, что особенно важно, молекулярно-генетических особенностях каждого типа опухоли. Внедрение молекулярных данных, таких как наличие специфических генных слияний или точечных мутаций, стало неотъемлемой частью современной диагностики, позволяя в сложных случаях проводить точную дифференциальную диагностику и определять прогноз [Skálová A. et al., 2022; Žurek, M., 2023; Speight P.M., Barrett A.W., 2020]. Классификация разделяет все новообразования на доброкачественные и злокачественные [El-Naggar A.K. et al., 2022; Hellquist H. et al., 2019].

А. Доброкачественные опухоли

Доброкачественные опухоли составляют большинство (около 65–70%) всех новообразований слюнных желез. Они характеризуются медленным экспансивным ростом, как правило, наличием капсулы и отсутствием способности к метастазированию [Hellquist H. et al., 2019; Pinheiro J. et al., 2018].

Плеоморфная аденома является самой распространенной доброкачественной и в целом самой частой опухолью слюнных желез, составляя около 50% всех ОСЖ и до 75% всех доброкачественных новообразований околоушной железы [Bokhari M.R., Greene J., 2025; Gnepp D.R., Bishop J.A., 2021; Scarini J.F. et al., 2023]. Макроскопически это, как правило, солитарный, плотный, подвижный узел с гладкой поверхностью, окруженный фиброзной капсулой.

Микроскопически ПА демонстрирует уникальное гистологическое строение, что и определило ее название. Она характеризуется двухфазной морфологией, состоящей из эпителиального и модифицированного миоэпителиального компонентов, погруженных в разнообразную строму [El-Naggar A.K. et al., 2022] и, несмотря на доброкачественность, склонна к рецидивированию [Dong N. et al., 2025; Andrea S. et al., 2025]. Помимо этого, ПА имеет риски злокачественной трансформации в карциному из плеоморфной аденомы [Uro-Coste E. et al., 2025]. Эпителиальный компонент формирует протокоподобные структуры, тяжи, солидные гнезда и железистые ацинусы. Клетки, выстилающие протоки, обычно кубические, с эозинофильной цитоплазмой [Gnepp D.R., Bishop J.A., 2021]. Миоэпителиальные клетки, окружающие эпителиальные структуры, проявляют разнообразную микроскопическую картину: они могут быть веретеновидными, плазмочитоидными (гиалиновыми), эпителиоидными или светлоклеточными [Katabi N., Xu B., 2018; Katabi N. et al., 2024; Katabi N., 2024].

Стромальный компонент, который является продуктом миоэпителиальных клеток, также крайне вариабелен и может быть миксоидным, гиалинизированным, фиброзным или, что особенно характерно, хондроидным (хрящеподобным) [Gnepp D.R., Bishop J.A., 2021; Owosho A.A. et al., 2022].

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) подтверждает двухфазную природу опухоли. Эпителиальные клетки протоков экспрессируют цитокератины (CK7, CK19), в то время как миоэпителиальные клетки позитивны к широкому спектру маркеров, включая p63, S100, SOX10, гладкомышечный актин (SMA) и калпонин [Katabi N., Xu B., 2018; Gnepp D.R., Bishop J.A., 2021].

Ключевой молекулярной характеристикой ПА являются рекуррентные хромосомные перестройки, затрагивающие гены факторов транскрипции. Наиболее частой аномалией является реаранжировка гена *PLG1*, расположенного на хромосоме 8q12, которая встречается примерно в 60% случаев. Реже (в 10–20% случаев) наблюдаются перестройки гена *HMG2* на хромосоме 12q15 [Chiosea S.I. et al., 2016; Andreassen S. et al., 2018; Asahina M. et al., 2019; Owosho A.A. et al., 2022]. Эти генетические события приводят к гиперэкспрессии соответствующих белков и являются пусковым механизмом в развитии опухоли [Matsuyama A. et al., 2011; Andreassen S. et al., 2018].

Опухоль Уортина – вторая по частоте доброкачественная опухоль, составляющая 5–15% всех новообразований околоушной железы [Gnepp D.R., Bishop J.A., 2021; El-Naggar A.K. et al., 2022; Теймоорташ А. et al., 2006]. Ее развитие тесно ассоциировано с курением [Sadetzki S. et al., 2008]. Почти исключительно возникает в околоушной слюнной железе, часто в ее нижнем полюсе, и может быть двусторонней или многоочаговой [El-Naggar A.K. et al., 2022; Sadetzki S. et al., 2008; Kotwall C.A., 1992; Klusmann J.P. et al., 2006; Теймоорташ А. et al., 2006]. До 96% пациентов с данным типом опухоли имеют длительный анамнез табакокурения [Zaccarini D.J., Khurana K.K., 2020].

Гистологически опухоль Уортина имеет абсолютно патогномоничное строение. Она состоит из многочисленных кистозных пространств и сосочковых структур, выстланных характерным двухслойным онкоцитарным эпителием. Внутренний (апикальный) слой состоит из высоких цилиндрических клеток с обильной, зернистой эозинофильной цитоплазмой, богатой митохондриями. Наружный (базальный) слой представлен более мелкими кубическими или полигональными клетками [Gnepp D.R., Bishop J.A., 2021; El-Naggar A.K. et al.,

2022]. Весь эпителиальный компонент погружен в обильную, хорошо развитую лимфоидную строму, которая часто содержит активные герминативные центры [Gnepp D.R., Bishop J.A., 2021; Kuzenko Y.V. et al., 2016; Sučić M. et al., 2020]. Считается, что опухоль развивается из гетеротопированной ткани слюнных желез, захваченной в лимфатические узлы в процессе эмбриогенеза [Kuzenko Y. V. et al., 2016; Sučić M. et al., 2020]. В отличие от ПА, для опухоли Уортина не характерны специфические хромосомные транслокации [El-Naggar A.K. et al., 2022; Skálová A. et al., 2022].

Современные исследования показывают, что в эпителиальном компоненте преобладают митохондриальные мутации и окислительный стресс, индуцированные курением [Kuzenko Y.V. et al., 2016].

Таким образом, опухоль Уортина представляет собой уникальное доброкачественное новообразование, сочетающее онкоцитарный эпителий и лимфоидную реакцию, патогенез которого тесно связан с табакокурением и гетеротопией слюнной ткани.

Б. Злокачественные опухоли

Злокачественные опухоли слюнных желез составляют примерно 30–35% всех новообразований данной локализации и являются основной причиной смертности среди заболеваний этой группы [Boukheris H. et al., 2013; Žurek M. et al., 2023; Мерабишвили В.М. и др., 2016; Нуров А.У. и др., 2017].

По классификации ВОЗ (2022) они различаются по гистологическому типу. В данной классификации определена не только морфология, но и специфические молекулярно-генетические альтерации, иммунофенотип и биологическое поведение [El-Naggar A.K. et al., 2022; Skálová A. et al., 2022].

Мукоэпидермоидная карцинома является наиболее распространенной первичной злокачественной опухолью слюнных желез, составляя около 15% всех ОСЖ и до 35% всех карцином этой локализации [Isam A. et al., 2025; Boukheris H. et al., 2013; Miyabe S. et al., 2009]. Она также является самой частой злокачественной ОСЖ в детском и подростковом возрасте [Ullah A. et al., 2023;

Sultan I. et al., 2011; Gontarz M. et al., 2018; Золотарев К.А. и др., 2019]. Чаще всего МЭК возникает в околоушной железе, однако может поражать и малые слюнные железы [Золотарев К.А. и др., 2019], где она также занимает лидирующую позицию по частоте среди злокачественных новообразований [Xu B. et al., 2017; Levi S. et al., 2017].

Гистологически МЭК определяется наличием трех основных клеточных компонентов в различных соотношениях: мукоцитов (слизепродуцирующих клеток), эпидермоидных клеток и клеток промежуточного типа [El-Naggar A.K. et al., 2022]. Мукоциты имеют вид бокаловидных или кубических клеток со светлой, пенистой или вакуолизированной цитоплазмой, содержащей муцин, что подтверждается позитивным окрашиванием муцикармином или альциановым синим [Gnepp D.R., Bishop J.A., 2021]. Эпидермоидные клетки формируют солидные гнезда и пласты, могут демонстрировать признаки ороговения и наличие межклеточных мостиков [Bishop J.A. et al., 2023; Ahn B. et al., 2023]. Промежуточные клетки, считающиеся камбиальным элементом опухоли, имеют базалоидный или овальный вид со скудной эозинофильной цитоплазмой [Kaur K. et al., 2022]. Иммуногистохимически эпидермоидные и промежуточные клетки экспрессируют P63 и высокомолекулярные цитокератины (CK5/6), в то время как мукоциты могут экспрессировать MUC5AC [Bishop J.A. et al., 2023].

Ранее проводилось изучение слияния CRTCl (ранее известного как MECT1) и MAML2, данная комбинация характеризует патогенез развития МЭК [Tonon G. et al., 2003; Skálová A. et al., 2022; Miyabe S. et al., 2009].

Аденокистозная карцинома (АКК) – вторая по частоте злокачественная опухоль слюнных желез, известная своим медленным, но неуклонным и инфильтративным ростом [Gnepp D.R., Bishop J.A., 2021; Boukheris H. et al., 2013]. Ее характерная особенность – периневральная инвазия, обуславливающая частые рецидивы и болевой синдром [Saleh E., Ukwas A., 2023; Zisis V. et al., 2025; da Silva F. J. et al., 2023; Kobayashi K. et al., 2015]. АКК также часто дает поздние отдаленные метастазы, преимущественно в легкие, спустя 10 и более лет после лечения [Yao Z. et al., 2025].

Гистологически АКК состоит из эпителиальных (дуктальных) и миоэпителиальных (базалоидных) клеток [El-Naggar A.K. et al., 2022; Powell S. et al., 2024]. Различают криброзный, тубулярный и солидный паттерны роста [Gnepp D.R., Bishop J.A., 2021; Lin Q.Q. et al., 2023]. Криброзный паттерн представлен гнездами базалоидных клеток с множественными псевдокистозными пространствами, заполненными гиалиновым или базофильным слизистым материалом, богатой гепарансульфатом и коллагеном IV типа [Xu B. et al., 2020; Zisis V. et al., 2025].

Тубулярная структура состоит из мелких протоков, выстланных двумя слоями клеток, а солидный вариант – из пластов базалоидных клеток с минимальной дифференцировкой и комедонекрозами [Saleh E. et al., 2023; de Morais E.F. et al., 2023]. Наличие солидного компонента более 30% объема – неблагоприятный прогностический признак [Saleh E. et al., 2023; de Morais E.F. et al., 2023].

Иммуногистохимически протоковые клетки экспрессируют CK7, а миоэпителиальные/базалоидные клетки – P63, SOX10 и CD117 [Yang H. et al., 2019; Zhou Q. et al., 2012; Saleh E. et al., 2023]. Молекулярно АКК ассоциирована с транслокацией t(6;9)(q22-23;p23-24) слияния *MYB-NFIB* [Persson M. et al., 2022; Wysocki P.T. et al., 2016]. Этот онкоген вызывает гиперэкспрессию *MYB*, регулирующего пролиферацию, дифференцировку и апоптоз. В случаях без *MYB-NFIB* встречаются амплификации *MYB* и мутации в *NOTCH1*, *SPEN* и генах ремоделирования хроматина [Saleh E. et al., 2023; Miller L.E. et al., 2022].

Ацинарно-клеточная карцинома (АциКК) – это злокачественная опухоль, которая морфологически напоминает серозные ацинарные клетки нормальной слюнной железы. Она составляет около 10–15% всех злокачественных ОСЖ и чаще всего возникает в околоушной слюнной железе [El-Naggar A.K. et al., 2022; Gnepp D.R., Bishop J.A., 2021; Hamamoto Y. et al., 2021]. Несмотря на то, что большинство АциКК считаются опухолями низкой степени злокачественности с благоприятным прогнозом, они способны к рецидивированию и, в 10–15% случаев, к отдаленному метастазированию [Triantafillidou K. et al., 2010; Skálová A. et al., 2021].

Гистологически АциКК демонстрирует значительное архитектурное разнообразие. Выделяют несколько паттернов роста: солидный, микрокистозный (наиболее частый), папиллярно-кистозный и фолликулярный [El-Naggar A.K. et al., 2022]. Опухолевые клетки обычно полигональные, с обильной амфотрофной или базофильной гранулярной цитоплазмой, обусловленной наличием зимогенных гранул, которые можно выявить при окрашивании PAS с диастазой (Hamamoto Y. et al., 2021; Gnepp D.R., Bishop J.A., 2021). В редких случаях в АциКК может происходить трансформация в опухоль высокой степени злокачественности, которая характеризуется потерей ацинарной дифференцировки, появлением участков с выраженным ядерным полиморфизмом, высокой митотической активностью и некрозами [Skálová A. et al., 2021; Bury D. et al., 2016].

Молекулярный патогенез АциКК долгое время оставался неясным, однако недавние исследования выявили наличие рекуррентных генетических перестроек с участием генов *NR4A2* и *NR4A3*, которые являются высокоспецифичным маркером для этой нозологии [Wang H. et al., 2022; Viswanathan K. et al., 2022; Zhu L. et al., 2024]. Иммуногистохимически, помимо экспрессии *NR4A2*, опухолевые клетки позитивны к маркеру DOG1, который также характерен для нормальных ацинарных клеток [Wong K.S. et al., 2021].

Полиморфная аденокарцинома (ранее – полиморфная аденокарцинома низкой степени злокачественности) является второй по частоте карциномой малых слюнных желез (после МЭК) и почти исключительно возникает в этой локализации, чаще всего на твердом и мягком небе [El-Naggar A.K. et al., 2022; Sebastião A.P. et al., 2020]. Она характеризуется индолентным клиническим течением, но при этом выраженным инфильтративным ростом, включая частую перинеуральную инвазию [Andreasen S. et al., 2018; Mauceri R. et al., 2024; Фамилья Фриас Д.Р. и др., 2023; Xu B. et al., 2020; El-Naggar A.K. et al., 2022; Vander Poorten V. et al., 2018].

Название опухоли отражает ее ключевую гистологическую особенность: цитологическую мономорфность (однотипные клетки с овальными везикулярными ядрами) на фоне выраженного архитектурного разнообразия (полиморфизма)

[Evans H.L., Batsakis J.G., 1984; Gnepp D.R., Bishop J.A., 2021]. Опухолевые клетки формируют тубулярные, папиллярные, криброзные, солидные и микрокистозные структуры. Характерным признаком является инфильтрация окружающих тканей в виде одиночных клеток или тонких тяжей («индейские цепочки») и концентрическое, «таргетоидное» расположение клеток вокруг нервных волокон [Jawanda M.K. et al., 2021; Santana D.A., De Oliveira C.V.L., 2025].

Молекулярной основой подавляющего большинства ПАК являются рекуррентные точечные мутации в гене *PRKD1*, преимущественно в кодоне 710 (p.E710D) [Weinreb I. et al., 2014]. В ряде случаев встречаются генные слияния с участием генов семейства *PRKD* (*PRKD1/2/3*), включая *KTNI-PRKD1* и *PPP2R2A-PRKD1*, которые также приводят к активации этого сигнального пути [de Jager V.D. et al., 2023; Albalawi E., 2024; Wysocki P.T. et al., 2017].

1.1.3. Системы гистологической градации злокачественных опухолей

Для ряда злокачественных опухолей слюнных желез, характеризующихся переменным клиническим течением, разработаны системы гистологической градации. Их цель – на основании объективных морфологических признаков разделить опухоли на группы с различным прогнозом, что необходимо для выбора адекватной лечебной тактики.

Гистологическая градация является одним из важнейших прогностических факторов для ряда злокачественных опухолей слюнных желез, поскольку она отражает биологическую агрессивность новообразования и определяет дальнейшую тактику ведения пациента. Наиболее разработанной и клинически значимой является система градации для мукоэпидермоидной карциномы.

А. Системы гистологической градации МЭК

Широкий спектр клинического поведения МЭК, от индолентных опухолей с практически 100% выживаемостью до высокоагрессивных карцином с быстрым метастазированием и высокой летальностью, требовал создания систем градации для стратификации риска [Goode R.K. et al., 1998; McNHugh C.H. et al., 2012; Pires

F.R. et al., 2013]. За последние десятилетия было предложено несколько систем, основанных на различных морфологических параметрах, что отражает непрерывный поиск наиболее точной и воспроизводимой прогностической модели [Cipriani B.A. et al., 2019; Xu B. et al., 2023]. Было создано множество систем для классификации МЭК, однако универсально признанной единой системы градации нет, что создает трудности в клинической практике и при сравнении результатов различных исследований [Brandwein M.S. et al., 2001; Qannam A., Bello I.O., 2016].

В патоморфологической практике МЭК принято разделять на опухоли низкой (G1), средней (G2) и высокой (G3) степени злокачественности. Для этого используются четыре основные системы градации: система AFIP (Институт патологии Вооруженных сил) [Goode R.K. et al., 1998], система Brandwein [Brandwein M.S. et al., 2001; Seethala R.R., 2009], модифицированная система градации Healy [Batsakis J.G., Luna M.A., 1990] и система MSKCC (Мемориальный онкологический центр им. Слоуна – Кеттеринга) [Katabi N. et al., 2014]. Методы AFIP и Brandwein не всегда согласуются при классификации одной и той же опухоли, особенно когда дело доходит до установления конкретных различий между опухолями G2- и G3-степени. Современные сравнительные исследования показывают, что согласованность выше между MSKCC и Healy, тогда как Brandwein чаще «повышает» категорию опухоли, а AFIP, напротив, склонна «понижать» [Brandwein M.S. et al., 2001; Katabi N. et al., 2014; Cipriani B.A. et al., 2019; Sood N. et al., 2024].

Таблица 1 – Сравнительная характеристика основных систем градации мукоэпидермоидной карциномы

<i>Критерий</i>	<i>AFIP (Auclair, Goode, Ellis, 1992)</i>	<i>Brandwein-Gensler (2001)</i>	<i>Modified Healy (Batsakis J.G., Luna M.A., 1990)</i>	<i>MSKCC (Katabi N. et al., 2014)</i>
Кистозный компонент	> 50% (Низкий) < 10% (Высокий)	< 20% солидного = 2 балла	Низкий: преобладают кисты. Средний: смешанный. Высокий: преобладают солидные структуры	Низкий: преимущественно кистозная. Средний: преимущественно солидная. Высокий: любой (обычно солидный)
Перинеуральная инвазия	Наличие исключает Низкой степени злокачественности	Наличие = 2 балла	Признак Высокой степени злокачественности	Признак Высокой степени злокачественности (включая ангиолимфатическую)
Некроз	Наличие исключает Низкой степени злокачественности	Наличие = 3 балла	Признак Высокой степени злокачественности	Наличие = признак Высокой степени злокачественности
Митозы (на 10 полей)	≥ 4 = Высокой степени злокачественности	≥ 4 = 3 балла	Низкий: редкие. Средний: умеренные. Высокий: частые	>5-6 = Высокой степени злокачественности
Анаплазия / Плеоморфизм	Выраженная = Высокой степени злокачественности	Выраженная = 4 балла	Низкий: минимальная. Средний: умеренная. Высокий: выраженная	Выраженная = признак Высокой степени злокачественности
ИТОГОВАЯ ГРАДАЦИЯ	Качественная оценка (Низкий, Средний, Высокий)	Сумма баллов: Низкий: 0-4 Средний: 5-6 Высокий: ≥7	Качественная оценка (Высоко-, умеренно-, низкодифференцированная)	Качественная оценка (Низкий, Средний, Высокий)

A.1. Система AFIP (Auclair, Goode, Ellis)

Одна из первых широко принятых систем градации была разработана в Институте патологии Вооруженных сил США (AFIP) [Auclair P.L., Goode R.K., Ellis G.L., 1992]. Эта система предполагает разделение МЭК на три степени злокачественности (низкую, промежуточную и высокую) на основе полуколичественной оценки пяти гистологических признаков:

1. доля кистозного компонента. Опухоли с выраженным кистозным компонентом (>50% объема) считаются низкой степени злокачественности. Преобладание солидных структур (<10% кист) характерно для высокой степени злокачественности опухолей;

2. периневральная инвазия. Ее наличие исключает диагноз низкой степени злокачественности МЭК;

3. некроз. Наличие очагов некроза также является признаком как минимум средней степени злокачественности опухоли;

4. митотическая активность. Обнаружение 4 и более митозов в 10 полях зрения при большом увеличении ($\times 400$) является критерием высокой степени злокачественности карциномы;

5. анаплазия. Выраженный ядерный полиморфизм, гиперхромия и неровность контуров ядер, напоминающие плоскоклеточный рак, характерны для высокой степени злокачественности МЭК.

Несмотря на свою историческую значимость, данная система имела ограничения, связанные с недостаточной четкостью критериев и, как следствие, умеренной межисследовательской воспроизводимостью [Goode R.K. et al., 1998; Brandwein M.S. et al., 2001].

А.2. Балльные системы градации (Brandwein-Gensler и ее модификации)

Для повышения объективности и воспроизводимости были разработаны балльные (количественные) системы. Наиболее известной и широко используемой является система, предложенная Brandwein-Gensler и соавторами, которая присваивает определенное количество баллов за наличие каждого из пяти неблагоприятных прогностических признаков [Brandwein M.S. et al., 2001]:

- 1) преобладание солидного строения (кистозный компонент $< 20\%$) – 2 балла;
- 2) периневральная инвазия – 2 балла;
- 3) некроз опухоли – 3 балла;
- 4) высокая митотическая активность (≥ 4 митоза / 10 полях зрения $\times 400$) – 3 балла;
- 5) анаплазия (увеличение ядер в 2–3 раза, везикулярный хроматин, выраженные ядрышки) – 4 балла.

Сумма баллов определяет итоговую степень злокачественности:

- низкая степень (низкой степени злокачественности): 0–4 балла;
- промежуточная степень (средней степени злокачественности): 5–6 баллов;
- высокая степень (высокой степени злокачественности): ≥ 7 баллов.

Данная система была валидирована в многочисленных последующих исследованиях и показала свою высокую прогностическую ценность и лучшую воспроизводимость по сравнению с качественными системами [McHugh C.H. et al., 2012; Katabi N. et al., 2014; Xu B. et al., 2023].

А.3. Система Healy (модифицированная)

Помимо систем, основанных на совокупности прогностических признаков, были предложены подходы, в основе которых лежит степень дифференцировки опухоли и соотношение ее клеточных компонентов. Одной из таких классических систем является подход, предложенный Healy, Perzin и Smith. Эта система также разделяет МЭК на три степени (высоко-, умеренно- и низкодифференцированные, что соответствует низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности) на основании преобладающего типа клеток и общей структуры [Healy W.V., Perzin K.H., Smith L., 1970; Batsakis J.G., Luna M.A., 1990]:

1) высокодифференцированные (низкой степени злокачественности) опухоли: характеризуются преобладанием кистозного компонента, большим количеством зрелых мукоцитов и промежуточных клеток. Эпидермоидные гнезда немногочисленны и не имеют признаков атипии;

2) умереннодифференцированные (средней степени злокачественности) опухоли: демонстрируют смешанный клеточный состав с примерно равным соотношением всех трех типов клеток, более солидным строением и умеренной клеточной атипией;

3) низкодифференцированные (высокой степени злокачественности) опухоли: преимущественно солидные, состоят в основном из пластов атипичных эпидермоидных клеток с высокой митотической активностью и некрозами. Мукоциты в таких опухолях редки или отсутствуют.

А.4. Система MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)

Более простая и прагматичная система была предложена Katabi N. и соавторами [Katabi N. et al., 2014]. Она также разделяет МЭК на три степени, но делает акцент на признаках высокой степени злокачественности:

- анаплазия (участки, напоминающие низкодифференцированный плоскоклеточный рак);
- наличие некроза;
- высокая митотическая активность (в оригинальной работе >2 митозов на 1 мм², что примерно соответствует >5-6 митозов на 10 полей зрения);
- наличие костной или ангиолимфатической инвазии.

Опухоли, не имеющие ни одного из этих признаков, но с долей солидного компонента >50%, классифицируются как средней степени злокачественности. Опухоли без признаков высокого и промежуточного грейда относятся к низкой степени злокачественности. Эта система отличается простотой и фокусом на признаках, наиболее тесно связанных с агрессивным поведением [Katabi N. et al., 2014].

А.5. Двухуровневые системы градации (низкой степени злокачественности vs. высокой степени злокачественности)

В последние годы растет тенденция к упрощению градации МЭК до двухуровневой (низкая vs. высокая степень) [Seethala R.R., 2011; McNHugh C.H. et al., 2012; Xu B. et al., 2023]. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, категория «промежуточной степени» является наиболее сложной для диагностики, демонстрирует наибольшую межисследовательскую вариабельность и имеет неопределенное клиническое значение – часть таких опухолей ведет себя как низкой степени злокачественности, а часть – как высокой степени злокачественности [McNHugh C.H. et al., 2012; Xu B. et al., 2023]. Во-вторых, клинические решения (например, необходимость адъювантной терапии) часто принимаются на основании разделения пациентов на группы низкого и высокого риска, что делает двухуровневую систему более прагматичной [McNHugh C.H. et al.,

2012; Xu B. et al., 2023; Wang X. et al., 2024]. В таких системах опухоль считается высокой степени злокачественности при наличии одного или нескольких четких критериев, таких как некроз, высокая митотическая активность или выраженная анаплазия [McHugh C.H. et al., 2012; Xu B. et al., 2023]. Такой подход хорошо коррелирует и с молекулярными данными: опухоли со слиянием *CRTC1-MAML2* почти всегда относятся к низкой степени злокачественности группе в двухуровневой системе, в то время как высокой степени злокачественности опухоли часто не несут слияния вышеперечисленных генов [Fehr A. et al., 2021; Wang X. et al., 2024].

Несмотря на существование нескольких отработанных систем, морфологическая градация МЭК по-прежнему сопряжена с определенной долей субъективизма [Brandwein M.S. et al., 2001; Cipriani V.A. et al., 2019]. Это подчеркивает фундаментальную необходимость поиска и внедрения объективных молекулярно-биологических маркеров (таких как Ki-67, GLUT1 и мутациям в промоторе гена *TERT*), которые могли бы дополнить гистологическую оценку, повысить ее точность и воспроизводимость, что и является одной из центральных задач настоящего исследования [Hanahan D., Weinberg R.A., 2011; Фамилья Фриас Д.Р. и др., 2025].

Таким образом, опухоли слюнных желез представляют собой редкую, но крайне гетерогенную группу новообразований. Их клиническое течение и прогноз во многом зависят от локализации и гистологического типа, что подчеркивает необходимость точной морфологической и молекулярной диагностики.

1.2. Молекулярные основы опухолевой прогрессии в слюнных железах

Гистологическое разнообразие и вариабельность клинического течения опухолей слюнных желез [Клинические рекомендации РФ, 2024; El-Naggar A.K. et al., 2022; Имянитов Е.Н., 2007] являются отражением сложных и многоуровневых молекулярно-генетических событий, лежащих в основе их патогенеза [Yin L.X., Ha P.K., 2016; Stenman G., 2013; Fonseca F.P. et al., 2016]. Современное понимание онкогенеза базируется на концепции «отличительных признаков рака», которые

представляют собой фундаментальные изменения в клеточной физиологии, обеспечивающие опухолевый рост и прогрессию [Hanahan D., Weinberg R.A., 2011; Hanahan D., 2022; Kato S. et al., 2015; Stenman G. et al., 2014]. Ключевыми среди этих признаков, имеющими первостепенное значение для диагностики и прогнозирования, являются способность к неограниченной пролиферации [Клинические рекомендации РФ, 2024; Ochal-Choińska A., 2016], метаболическое перепрограммирование [Умеров Э.Р. и др., 2021; Broseghini E. et al., 2025; Имянитов Е.Н., 2007] и обретение репликативного бессмертия [Кондратьева Т.Т. и др., 2018; Hanahan D., 2022].

1.2.1. Проллиферативная активность и ее регуляция

Поддержание постоянной пролиферативной сигнализации и уклонение от сигналов, сдерживающих рост, являются фундаментальными свойствами злокачественных новообразований. Этот процесс обеспечивается за счет дерегуляции клеточного цикла – строго упорядоченной последовательности событий, приводящей к делению клетки.

А. Клеточный цикл и его ключевые регуляторы

Движение клетки по циклу управляется семейством серин-треониновых протеинкиназ, известных, как циклин-зависимые киназы (CDKs). Их активность осциллирует во времени и строго зависит от связывания с регуляторными белками – циклинами [Morgan D.O., 2007; Malumbres M., Barbacid M., 2009; Engeland K., 2022]. Различные комплексы циклин-CDK контролируют последовательные этапы клеточного цикла: комплексы Циклин D-CDK4/6 управляют прохождением G1-фазы, Циклин E-CDK2 инициирует S-фазу, Циклин A-CDK2 необходим для репликации ДНК, а Циклин B-CDK1 является ключевым регулятором, который запускает и управляет входом клетки в митоз (деление) [Kent L.N., Leone G., 2019].

Центральным регуляторным узлом клеточного цикла является путь pRb-E2F. В покоящихся клетках белок-супрессор ретинобластомы (pRb) находится в гипофосфорилированном состоянии и связывает факторы транскрипции семейства

E2F, блокируя их активность [Weinberg R.A., 1995; Seville L. et al., 2005]. В ответ на митогенные стимулы активируются комплексы Циклин D-CDK4/6, которые фосфорилируют pRb. Это приводит к освобождению E2F, который, в свою очередь, активирует транскрипцию генов, необходимых для синтеза ДНК и прохождения точки рестрикции в S-фазу [Shrestha M. et al., 2023]. Эта дерегулированная активность E2F, характерная для опухолевых клеток, запускает не только пролиферацию, но и программы апоптоза, что создает давление для отбора клеток с инактивированным путем p53 [Kasten M., Giordano A., 1998].

Активность комплексов циклин-CDK строго контролируется двумя семействами ингибиторов CDK (CKIs) [Денисов Е.В., Литвяков Н.В., 2017; Engeland K., 2022]. Семейство *INK4* (p16INK4a, p15INK4b и соав.) специфически ингибирует CDK4/6, в то время как семейство *Cip/Kip* (p21Cip1, p27Kip1) имеет более широкую специфичность, блокируя комплексы с CDK2 [Sherr C.J., Roberts J. M., 1999; Стукань А.И. и др., 2019]. Потеря функции этих ингибиторов или гиперэкспрессия циклинов являются частыми событиями в онкогенезе, приводящими к постоянной инактивации pRb и неконтролируемой пролиферации [Malumbres M., Barbacid M., 2001; Hanahan D., Weinberg R.A., 2011; Имянитов Е.Н., 2007; Santamaria D. et al., 2006].

Б. Экспрессия регуляторов клеточного цикла в опухолях слюнных желез

Дерегуляция компонентов клеточного цикла играет важную роль в патогенезе ОСЖ. Гиперэкспрессия циклина D1 является одним из частых событий и ассоциирована с агрессивным фенотипом. Она наблюдается в протоковых карциномах, карциномах из плеоморфной аденомы и мукоэпидермоидных карциномах высокой степени злокачественности, коррелируя с высоким индексом Ki-67 и неблагоприятным прогнозом [Passador-Santos F. et al., 2016; Liu H. et al., 2017; Романко Ю.С., 2018; Altavilla G. et al., 2009].

Инактивация ингибитора p16INK4a также вносит вклад в прогрессию ОСЖ. Потеря экспрессии p16 (чаще всего за счет метилирования промотора) характерна

для протоковых карцином и ассоциирована с их высокой пролиферативной активностью [Liu H. et al., 2017]. В то же время, парадоксальная гиперэкспрессия p16 может наблюдаться в опухолях, ассоциированных с вирусом папилломы человека (ВПЧ), что является важным суррогатным маркером ВПЧ-статуса и благоприятного прогноза, особенно при плоскоклеточном раке ротоглотки [El-Naggar A.K. et al., 2022; Стукань А.И. и др., 2019]. Однако роль ВПЧ в патогенезе большинства гистологических типов ОСЖ считается минимальной [Piao Y. et al., 2020]. Снижение экспрессии ингибиторов p21Cip1 и p27Kip1 также было показано в ряде исследований как фактор, связанный с более высокой степенью злокачественности и худшей выживаемостью при карциномах слюнных желез [Takata T. et al., 1999; Malgaonkar N.I. et al., 2016].

В. Иммуногистохимические маркеры пролиферации: Ki-67

Золотым стандартом для патоморфологической оценки пролиферативной активности является иммуногистохимическое определение экспрессии ядерного белка Ki-67 [Shaobo Z. et al., 2015]. Его уникальность заключается в том, что он экспрессируется во всех активных фазах клеточного цикла (G1, S, G2, M), но отсутствует в покоящихся клетках (G0), что позволяет точно определить долю делящихся клеток (фракцию роста) в опухоли [Sun X., Kaufman P.D., 2018; Scholzen T., Gerdes J., 2000; Gerdes J. et al., 1984].

Индекс метки Ki-67 является одним из наиболее мощных и универсальных прогностических маркеров в онкопатологии, и опухоли слюнных желез не являются исключением. Многочисленные исследования убедительно продемонстрировали его прямую связь с биологической агрессивностью [Scholzen T. et al., 2000; Sun X., Kaufman P.D., 2018]. В доброкачественных опухолях, таких как плеоморфная аденома и опухоль Уортина, индекс Ki-67 стабильно низкий и редко превышает 5% [Bussari S. et al., 2018; Nonaka T., Takei H., 2022; Kungoane T., 2015]. Этот показатель является одним из ключевых критериев в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных процессов [Shaobo Z. et al., 2015].

В злокачественных опухолях уровень Ki-67 значительно выше и напрямую коррелирует со степенью гистологической злокачественности [Мудунов А.М. и др., 2020; Luukka H. et al., 2006; Adwani A. et al., 2021; Vacchi-Suzzi M., Bocciolini C., 2010]. В мукоэпидермоидной карциноме эта корреляция особенно показательна: индекс возрастает от < 15% в низкой степени злокачественности опухолях [Luukka H. et al., 2006; Siddique S. et al., 2015] до >40% в высокой степени злокачественности опухолях, являясь независимым предиктором рецидива и метастазирования [Gupta H., 2019; Utsumi Y. et al., 2025; Lima-Souza R.A. et al., 2025; Liu Y. et al., 2025; AlQudah L. et al., 2025].

Важной особенностью МЭК является выраженная гетерогенность пролиферативной активности в ее различных клеточных структурах. Проллиферативный потенциал в опухоли распределяется крайне неравномерно, что подтверждается зарубежными исследованиями [da Silva G.M. et al., 2019; Bussari S. et al., 2018; Miyabe S. et al., 2009; Faur A.C. et al., 2015]. Наибольший вклад в рост опухоли вносят солидные участки, сложенные преимущественно эпидермоидными и промежуточными клетками, где наблюдается максимальное количество Ki-67-позитивных ядер [Фамилья Фриас Д.Р. и др., 2025; Vargas P.A. et al., 2008; Li Z. et al., 2021; Miyabe S. et al., 2009]. В то же время, высокодифференцированные мукоциты, особенно формирующие кистозные структуры, чаще всего остаются пролиферативно инертными, и индекс Ki-67 в этих клетках минимален [Фамилья Фриас Д.Р. и др., 2025; Okabe M. et al., 2001; Alves F.A. et al., 2004]. Это подчеркивает, что биологическая агрессивность МЭК определяется соотношением и пролиферативным потенциалом ее клеточных популяций [Фамилья Фриас Д.Р. и др., 2025; Kungoane T., 2015].

В аденокистозной карциноме высокий индекс Ki-67 (>25%) ассоциирован с наличием солидного компонента и является маркером неблагоприятного прогноза [Adwani A. et al., 2021; Faur A.C. et al., 2015]. Для протоковой карциномы, являющейся по определению высокой степени злокачественности новообразованием, характерен очень высокий индекс пролиферации, часто превышающий 50–70% [Namboodiripad P.C., 2014].

При злокачественной трансформации плеоморфной аденомы наблюдается резкий скачок индекса Ki-67 в карциноматозном компоненте по сравнению с резидуальной аденомой, что является важным диагностическим признаком [Antony J. et al., 2012]. Таким образом, оценка индекса Ki-67 является неотъемлемой частью комплексного патоморфологического исследования опухолей слюнных желез.

1.2.2. Метаболическая трансформация: роль метаболизма глюкозы

Наряду с дерегуляцией клеточного цикла, еще одним фундаментальным «отличительным признаком рака» является перепрограммирование клеточного метаболизма [Hanahan D., Weinberg R.A., 2011; Hanahan D., 2022]. Для обеспечения энергией и строительным материалом процессов биосинтеза, необходимых для быстрого роста и пролиферации, опухолевые клетки коренным образом изменяют свои метаболические пути, в первую очередь, метаболизм глюкозы [Vaupel P., Multhoff G., 2021; Ye Y., 2024].

А. Эффект Варбурга и его роль в онкогенезе

В нормальных дифференцированных клетках в присутствии кислорода глюкоза метаболизируется преимущественно путем окислительного фосфорилирования в митохондриях, что обеспечивает максимальный выход АТФ. Гликолиз с последующим образованием лактата активируется только в анаэробных условиях [Vander Heiden M.G. et al., 2009]. Однако еще в 1920-х годах Отто Варбург обнаружил, что опухолевые клетки предпочитают метаболизировать глюкозу путем гликолиза с образованием лактата даже при достаточном снабжении кислородом. Этот феномен получил название аэробного гликолиза, или эффекта Варбурга [Warburg O., 1956; Liberti M.V., Locasale J. W., 2016].

Долгое время считалось, что этот метаболический сдвиг является следствием повреждения митохондрий в раковых клетках. Однако современные исследования показали, что митохондрии в большинстве опухолей функциональны, а эффект Варбурга представляет собой целенаправленную метаболическую адаптацию, дающую опухолевым клеткам селективное преимущество [Vaupel P. et al., 2019;

Markov N. et al., 2025]. Хотя аэробный гликолиз менее эффективен в производстве АТФ (2 молекулы АТФ на молекулу глюкозы против ~36 при полном окислении), он протекает значительно быстрее и, что более важно, позволяет направлять промежуточные продукты гликолиза (например, глюкозо-6-фосфат, фруктозо-6-фосфат) в биосинтетические пути [Martínez-Reyes I., Chandel N.S., 2020]. Эти пути, такие как пентозофосфатный путь и синтез серина, обеспечивают клетку нуклеотидами, аминокислотами и липидами, которые являются «строительными блоками» для создания дочерних клеток [Dyshlovoy S.A. et al., 2020].

Этот метаболический сдвиг управляется сложной сетью сигнальных каскадов. Онкогенные пути, такие как *PI3K/AKT/mTOR*, активированные во многих опухолях, напрямую стимулируют гликолиз путем фосфорилирования и активации ключевых гликолитических ферментов и увеличения экспрессии транспортеров глюкозы [Shuvalov O. et al., 2023]. Онкоген *MYC* также является мощным активатором гликолитических генов [Stine Z.E. et al., 2015]. С другой стороны, опухолевый супрессор *TP53* сдерживает гликолиз, в частности, путем активации генов *SCO2* и *TIGAR*, которые способствуют окислительному фосфорилированию и снижают уровень гликолитических интермедиатов [Bensaad K. et al., 2006]. Кроме того, в условиях гипоксии, характерной для быстрорастущих солидных опухолей, стабилизируется индуцируемый гипоксией фактор 1-альфа (HIF-1 α), который является главным транскрипционным регулятором, активирующим гены практически всех гликолитических ферментов и транспортеров глюкозы [Semenza G.L., 2016].

Б. Белки-транспортеры глюкозы (GLUT) и их роль в опухолях слюнных желез

Первым и лимитирующим шагом для метаболизма глюкозы является ее транспорт внутрь клетки. Этот процесс осуществляется семейством мембранных белков-транспортеров глюкозы (GLUT) [Mueckler M., Thorens B., 2013]. Наиболее изученным в контексте онкологии является транспортер глюкозы 1 (GLUT1), кодируемый геном *SLC2A1*. GLUT1 обеспечивает базальный транспорт глюкозы во

многих тканях и является основным транспортером, чья экспрессия резко возрастает в опухолевых клетках в ответ на онкогенные сигналы и гипоксию [Ancey P.V. et al., 2018].

В патологии опухолей слюнных желез синтез GLUT1 стала рассматриваться как надежный маркер злокачественности и неблагоприятного прогноза. В нормальной паренхиме слюнных желез, а также в доброкачественных опухолях, таких как плеоморфная аденома и опухоль Уортина, экспрессия GLUT1, как правило, полностью отсутствует или выявляется на очень низком уровне [de Souza L.V. et al., 2017; Mori Y. et al., 2007; Horiuchi C. et al., 2008]. Напротив, в большинстве злокачественных новообразований наблюдается интенсивное мембранное окрашивание опухолевых клеток, что отражает их высокую зависимость от гликолиза [Carvalho K.C. et al., 2011].

Многочисленные исследования продемонстрировали сильную положительную корреляцию между уровнем экспрессии GLUT1 и степенью гистологической злокачественности, высоким индексом пролиферации Ki-67, наличием метастазов и низкой выживаемостью пациентов [Familia Frias D.R. et al., 2025; Nagla M.S., Amin L.E., 2022; Scarini J.F. et al., 2020; Wang J. et al., 2017; Фамилья Фриас Д.Р. и др., 2025; Yang H. et al., 2019; Kraus D. et al., 2016; Menon A. et al., 2025]. В мукоэпидермоидной карциноме интенсивность и распространенность экспрессии GLUT1 нарастают с повышением степени злокачественности: от полного отсутствия в большинстве низкой степени злокачественности опухолей до сильного диффузного окрашивания в высокой степени злокачественности карциномах [Demasi A.P. et al., 2010]. В аденокистозной карциноме экспрессия GLUT1 ассоциирована с наличием агрессивного солидного компонента и считается маркером гипоксии и плохого прогноза [Liu, K. et al., 2023].

Таким образом, оценка экспрессии GLUT1 предоставляет ценную информацию о метаболическом фенотипе опухоли. Его гиперэкспрессия свидетельствует о метаболической адаптации, необходимой для поддержания высокой пролиферативной активности и агрессивного поведения опухоли. Кроме того, высокая зависимость раковых клеток от GLUT1 делает его привлекательной

терапевтической мишенью, и в настоящее время активно разрабатываются ингибиторы этого транспортера [Ancey P.V. et al., 2018].

1.2.3. Механизмы клеточной иммортализации: роль теломеразы

Способность к неограниченному числу делений, или репликативное бессмертие, является еще одним фундаментальным свойством, которое должны приобрести опухолевые клетки для формирования клинически значимой массы [Hanahan D., Weinberg R.A., 2011]. Чтобы поддерживать высокую пролиферативную и метаболическую активность, раковым клеткам необходимо преодолеть естественные механизмы, ограничивающие их жизненный цикл, в первую очередь – механизм репликативного старения [Campisi J., d'Adda di Fagagna F., 2007; Kim J.J. et al., 2025].

А. Теломеры, клеточное старение и предел Хейфлика

Линейные хромосомы эукариотических клеток на своих концах имеют специализированные нуклеопротеиновые структуры – теломеры [Blackburn E.H., 2001; Jones-Weinert C. et al., 2025]. У позвоночных они состоят из тысяч тандемных повторов короткой последовательности ДНК (*TTAGGG*) и ассоциированных с ними белков [de Lange T., 2005; de Lange T., 2018]. Теломеры выполняют критически важную защитную функцию: они предотвращают слияние хромосом друг с другом и защищают их от распознавания клеточной системой репарации как двунитевых разрывов ДНК [Palm W., de Lange T., 2008; Martínez P., Blasco M.A., 2017].

Стандартный механизм репликации ДНК не позволяет ДНК-полимеразе полностью копировать самые концы хромосом. Это приводит к так называемой «проблеме концевой недорепликации», из-за которой с каждым последующим клеточным делением теломеры прогрессивно укорачиваются [Olovnikov A.M., 1973; Watson J., 1972; Shay J.W., Wright W.E., 2005]. Когда длина теломер достигает критически короткого порога, запускается мощный сигнал ответа на повреждение ДНК (DNA damage response), который приводит к необратимой остановке клеточного цикла в G1-фазе. Это состояние известно как репликативное старение,

или предел Хейфлика [Hayflick L., 1965; Shay J.W., Wright W.E., 2005]. Репликативное старение является естественным и мощным противоопухолевым барьером, предотвращающим бесконтрольное деление потенциально нестабильных клеток [Campisi J., d'Adda di Fagagna F., 2007; Fumagalli M. et al., 2012; Чойнзонов Е. Л., 2015].

Б. Теломераза как ключевой фермент иммортализации

Чтобы преодолеть барьер репликативного старения, опухолевые клетки должны найти способ поддерживать длину своих теломер. В подавляющем большинстве (85–90%) злокачественных новообразований человека это достигается за счет реактивации фермента теломеразы [Shay J.W., 2016]. Теломераза – это уникальная обратная транскриптаза, представляющая собой рибонуклеопротеиновый комплекс, который способен синтезировать теломерные ДНК-повторы *de novo* [Blackburn E.H., 2001].

Фермент состоит из двух основных компонентов:

1. TERT (Telomerase Reverse Transcriptase) – каталитическая белковая субъединица, обладающая активностью обратной транскриптазы. Экспрессия гена TERT является ключевым лимитирующим фактором для активности теломеразы. В большинстве нормальных соматических клеток ген TERT эпигенетически подавлен, но его экспрессия реактивируется в эмбриональных, стволовых и раковых клетках [Cong Y., Wright W.E., Shay J.W., 2002; Artandi S.E., DePinho R.A., 2010; Borah S. et al., 2015];

2. *TERC* (Telomerase RNA Component) – молекула РНК, которая служит матрицей для синтеза теломерных ДНК-повторов [Chen J.L., Greider C.W., 2005; Schmidt J.C., Cech T.R., 2015]. В отличие от TERT, *TERC* экспрессируется во многих типах клеток, независимо от наличия теломеразной активности.

Реактивация TERT позволяет опухолевым клеткам компенсировать укорочение теломер, тем самым обходя репликативное старение и приобретая способность к безграничному делению [Shay J.W., Wright W.E., 2005]. Оставшиеся 10–15% опухолей используют теломераза-независимый механизм, известный как

альтернативное удлинение теломер (ALT), который основан на гомологичной рекомбинации [Cesare A.J., Reddel R.R., 2010].

В. Статус теломеразной системы в опухолях слюнных желез

Активация теломеразы является важным событием и в патогенезе опухолей слюнных желез. Ранние исследования с использованием биохимического TRAP-метода показали, что высокая активность теломеразы характерна для злокачественных ОСЖ, в то время как в доброкачественных опухолях и нормальной ткани она, как правило, не определяется [Gaspar T.V. et al., 2018].

Одним из механизмов, способствующих повышению активности теломеразы, является увеличение числа копий гена *TERC*, кодирующего РНК-матрицу. Ген *TERC* локализован в хромосомном регионе 3q26.2, который часто подвергается амплификации во многих типах эпителиальных карцином [Heselmeyer-Haddad K. et al., 2005; Оловников А.М., 2019; Mu N., 2021]. Для оценки числа копий гена *TERC* в патоморфологической практике широко используется метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), позволяющий визуализировать и количественно оценивать сигналы от гена непосредственно в ядрах опухолевых клеток на гистологических [Ивина А.А. и др., 2023; Kokalj Vokač N. et al., 2014].

В доброкачественных опухолях слюнных желез, в частности, в плеоморфной аденоме, большинство случаев не имеют изменений в гене *TERC*. Однако в части случаев, особенно в долго существующих или рецидивирующих аденомах, может наблюдаться увеличение числа копий гена *TERC* (low-level gain) [Paiva-Correia A. et al., 2025]. Это наблюдение имеет большое теоретическое значение: оно не указывает на уже свершившуюся злокачественную трансформацию, но свидетельствует о накоплении генетической нестабильности и приобретении клетками потенциала к иммортализации [Gaspar T.V. et al., 2018].

В злокачественных опухолях слюнных желез амплификация или увеличение числа копий гена *TERT* является частым событием и надежным маркером неблагоприятного прогноза. Она обнаруживается в различных типах карцином, включая МЭК, АКК и особенно протоковую карциному [Shigeishi H. et al., 2011;

Bou Zerdan M. et al., 2023; Costa R.F. et al., 2024]. Наличие амплификации *TERT* достоверно ассоциировано с высокой степенью гистологической злокачественности, высоким индексом Ki-67 и является независимым предиктором снижения выживаемости [Santana T. et al., 2019; Lee H. et al., 2019; Guan L. et al., 2024].

Таким образом, приобретение изменений в генах теломеразного комплекса (*TERT*, *TERC*) может происходить уже на доброкачественной стадии опухолевого процесса и служить предпосылкой для последующей злокачественной трансформации. Такой клон клеток, преодолевший барьер репликативного старения, способен стать основой для формирования клинически агрессивных новообразований [Gnepp D.R., 2021].

Таким образом, современные представления о молекулярных механизмах канцерогенеза подтверждают ключевую роль трех процессов – пролиферации, метаболического перепрограммирования и клеточной иммортализации. Их объективная оценка открывает возможности для более точного прогнозирования течения опухолей слюнных желез и выявления потенциальных терапевтических мишеней.

1.3. Обоснование необходимости комплексного исследования биомаркеров в опухолях слюнных желез

Проведенный анализ литературы демонстрирует, что, несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза опухолей слюнных желез, диагностика и прогнозирование их биологического поведения по-прежнему сопряжены со значительными трудностями. основополагающая роль гистологического исследования неоспорима, однако его ограничения, связанные с субъективностью оценки ряда критериев и наличием опухолей с пограничным потенциалом злокачественности, очевидны. В частности, градация мукоэпидермоидной карциномы, особенно выделение промежуточной степени злокачественности, остается одной из наиболее сложных и дискуссионных

областей в патологии головы и шеи, что напрямую влияет на выбор лечебной тактики [Seethala R.R., 2009; Sood N. et al., 2024].

Современные исследования убедительно показывают, что поведение опухоли определяется не только ее морфологией, но и лежащими в ее основе молекулярно-генетическими процессами. Изучение отдельных биомаркеров позволило выявить важные закономерности. Так, было установлено, что высокий индекс пролиферации Ki-67 является надежным индикатором агрессивности и неблагоприятного прогноза при большинстве карцином слюнных желез [Larsen S.R. et al., 2012]. Гиперэкспрессия транспортера глюкозы GLUT1 была идентифицирована как достоверный маркер злокачественности и метаболической адаптации, необходимой для поддержания бурного роста опухоли [Czegle I. et al., 2023; Sojan E., 2018]. Наконец, активация теломеразы, оцениваемая, в частности, по амплификации гена *TERC*, была определена как ключевой механизм обретения клетками бессмертия и как маркер высокого риска прогрессии [Paiva-Correia A. et al., 2025; Gaspar T.V. et al., 2018].

В контексте МЭК особое значение имеет маркер Ki-67, поскольку именно пролиферативная активность во многом отражает степень биологической агрессивности опухоли. Для опухолей высокой степени злокачественности большинство авторов отмечают высокие значения индекса Ki-67, что указывает на агрессивный биологический характер таких форм [Hicks J., Flaitz C., 2000; Nguyen L.H. et al., 2003; Larsen S.R. et al., 2012]. Например, в исследовании Hicks и Flaitz (2000), посвященном МЭК у детей, средний индекс Ki-67 для этой группы составил 26%. Другие исследования у взрослых пациентов демонстрируют еще более высокие значения, и может достигать 60–70 %, что коррелирует с более агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом [Nguyen L.H. et al., 2003; Larsen S.R. et al., 2012]. Несмотря на общую тенденцию к высокой пролиферации при высокой степени злокачественности МЭК, данные показывают значительную межисследовательскую вариативность.

В случае опухолей средней степени злокачественности разброс значений Ki-67 еще более выражен. Так, в различных исследованиях средний индекс

пролиферации для этой группы варьируется: например, Wahid S. M. и соавт. (2024) приводят диапазон 5–40%, Alves F. A. и соавт. (2004) сообщают о значениях 20–45%, тогда как Vacchi-Suzzi M. и Bocciolini C. (2010) отмечают уровни до 50%. Эти расхождения указывают на то, что степень пролиферации в МЭЖ средней степени не поддается четкой стандартизации и требует комплексной интерпретации [Faur A.C. et al., 2015; Seethala R.R., 2011].

Для опухолей низкой степени злокачественности большинство исследований демонстрируют низкие значения Ki-67. Так, значения индекса пролиферации часто составляют менее 10–15% [Luukka H. et al., 2006; Bussari S. et al., 2018], а в некоторых работах сообщается о среднем значении всего в 2,85% [Wahid S.M. et al., 2024] или даже 1% [Triantafyllidou K. et al., 2006; Vacchi-Suzzi M., Bocciolini C., 2010]. Этот низкий пролиферативный индекс является характерной чертой МЭЖ низкой степени злокачественности. Однако даже в этой группе возможны исключения. Например, при рецидивирующем течении или при феномене дедифференцировки (трансформации в более агрессивную опухоль) уровень Ki-67 может значительно повышаться [Hicks J., Flaitz C., 2000; Okabe M. et al., 2001].

Тем не менее, большинство существующих исследований сфокусированы на изучении одного или, реже, двух маркеров в ограниченной группе новообразований. На сегодняшний день отсутствуют комплексные работы, в которых бы одномоментно на большой и репрезентативной когорте оценивалась взаимосвязь всех трех ключевых путей – пролиферации, метаболизма и иммортализации – в широком спектре ОСЖ, от доброкачественных до высокозлокачественных. Такой интегрированный подход необходим для создания целостной картины патогенеза опухолевого роста.

Кроме этого, остаются недостаточно изученными некоторые важные аспекты. В частности, не проводилось детального анализа вклада отдельных клеточных популяций (мукоцитов, эпидермоидных и промежуточных клеток) в общий пролиферативный и метаболический потенциал гетерогенной мукоэпидермоидной карциномы. Понимание этих процессов может стать ключом к объективизации ее гистологической градации. Также требует дальнейшего подтверждения и изучения

гипотеза о роли нарушений в теломеразной системе как раннего события в канцерогенезе слюнных желез, в частности, в доброкачественных опухолях с долгосрочным потенциалом малигнизации, таких как плеоморфная аденома.

В связи с этим, проведение комплексного исследования, направленного на сочетанный анализ экспрессии Ki-67, GLUT1, TERT и статуса гена *TERC* в доброкачественных (плеоморфная аденома) и злокачественных (мукоэпидермоидная карцинома, полиморфная аденокарцинома) опухолях слюнных желез, с детальным анализом их роли в отдельных клеточных компонентах МЭК, является актуальной и научно обоснованной задачей. Результаты такой работы позволят восполнить существующие пробелы в знаниях, создать более полную молекулярно-генетическую картину этих новообразований и разработать объективные критерии для улучшения их диагностики и прогнозирования.

Диагностика и прогнозирование клинического течения опухолей слюнных желез требуют выхода за рамки исключительно морфологической оценки. Обзор литературы показывает, что сочетанный анализ экспрессии Ki-67, GLUT1, TERT и статуса гена *TERC*, с учетом их распределения по различным клеточным компонентам мукоэпидермоидной карциномы, представляет собой перспективное направление для повышения объективности и воспроизводимости гистологической градации. Такой подход способен восполнить существующие пробелы в знаниях, создать более полную молекулярно-генетическую картину и послужить основой для разработки надежных критериев прогностической стратификации.

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что существующие морфологические системы градации не позволяют в полной мере объективизировать оценку биологического потенциала опухолей слюнных желез. Проведение комплексного исследования, включающего экспрессию Ki-67, GLUT1, TERT и статус гена *TERC* с учетом клеточной гетерогенности, является актуальной задачей, направленной на восполнение существующих пробелов и повышение диагностической точности.

Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Формирование исследуемой группы

В работе был использован архивный гистологический материал лаборатории патологической анатомии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России за период с 2014 года по 2023 год. Из архива была сформирована целевая когорта, включающая 135 случаев наиболее репрезентативных и диагностически значимых доброкачественных и злокачественных опухолей слюнных желез. В исследование были включены материалы 75 женщин (55,6%) и 60 мужчин (44,4%) в возрасте от 18 до 82 лет (медиана возраста – 48 лет). Диагнозы всех случаев были пересмотрены и верифицированы в соответствии с критериями классификации опухолей головы и шеи ВОЗ (5-е издание, 2022 г.).

В итоговую исследуемую группу вошли:

- ПА – 67 случаев. В этой группе было 40 женщин и 27 мужчин, медиана возраста составила 45 лет (диапазон: 18–75 лет);
- МЭК – 58 случаев. Группа состояла из 30 женщин и 28 мужчин с медианой возраста 50 лет (диапазон: 20–82 года);
- ПАК – 10 случаев. В данной группе было 5 женщин и 5 мужчин, медиана возраста составила 62 года (диапазон: 45–78 лет).

Дополнительно проведена градация всех злокачественных новообразований по основным морфологическим системам.

Для МЭК использованы четыре общепринятые системы градации– AFIP, Brandwein, Modified Healey и MSKCC. Распределение случаев МЭК по степеням дифференцировки (G1–G3) в соответствии с каждой системой, а также сводные характеристики доброкачественных и пограничных образований представлены в таблице 2. ПАК не подлежит градации в системах AFIP/Brandwein/Modified Healey/MSKCC; для этой нозологии приведены только сводные морфологические и ИГХ-показатели.

Таким образом, сформированная выборка обладает высокой репрезентативностью и отражает реальную клиническую практику последних лет,

что обеспечивает достоверность полученных результатов и возможность их экстраполяции на более широкую популяцию пациентов.

Таблица 2 – Распределение исследованных МЭК слюнных желез по системам градации

<i>Тип опухоли</i>	<i>Система градации</i>	<i>G1</i>	<i>G2</i>	<i>G3</i>
Мукоэпидермоидная карцинома (МЭК)	AFIP	18	27	13
	Brandwein	14	29	15
	Modified Healey	17	26	15
	MSKCC	20	25	13

2.2. Гистологические и иммуногистохимические исследования

2.2.1. Гистологическая обработка и оценка

Образцы опухолей слюнных желез, полученные после оперативных вмешательств, фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течение 24 часов. На этапе вырезки подготавливали тканевые образцы толщиной 0,3–0,4 см, включая участки самой опухоли, края резекции и прилежащие ткани.

После этого материал помещали в биопсийные кассеты и проводили гистологическую обработку на тканевом процессоре (STP 120, Thermo Scientific), после чего заливали в парафин с температурой плавления 54 °С. С готовых парафиновых блоков на ротационном микротоме (Microm) изготавливали серийные срезы толщиной 5 мкм. Готовые срезы окрашивали гематоксилином и эозином в автоматическом режиме и заключали в синтетическую среду для микроскопии. Вся процедура выполнялась по стандартной лабораторной методике в среду Bio-Mount (Bio Optica Milano S.P.A., Италия).

Градация всех случаев мукоэпидермоидной карциномы проводилось с использованием нескольких систем для проведения сравнительного анализа: системы Healy, Perzin и Smith, системы AFIP, балльной системы Brandwein–Gensler и системы, предложенной MSKCC.

2.2.2. Протокол иммуногистохимического исследования

ИГХ исследование проводилось на полноразмерных срезах отобранных случаев (ПА, МЭК, ПАК) для оценки экспрессии маркеров Ki-67 (кроличьи моноклональные антитела, клон SP6, Diagnostic Biosystems, США), GLUT1 (поликлональные антитела к транспортеру глюкозы, Thermo Fisher Scientific, США) и TERT (поликлональные кроличьи антитела к теломеразной обратной транскриптазе, TRT, Abbiotec, США). Процедура выполнялась по стандартному протоколу.

Срезы на стеклах с адгезивным покрытием подвергали депарафинизации и высокотемпературной демаскировке антигенов в PT-модуле (Thermo Scientific, Великобритания). Для демаскировки ядерных антигенов (Ki-67, TERT) использовали цитратный буфер (pH 6,0), для мембранного антигена (GLUT1) – буфер с pH 9,0.

Автоматическое окрашивание проводилось на иммуностейнере Autostainer 360 (Thermo Scientific) с системой визуализации QUANTO.

Протокол включал блокировку эндогенной пероксидазы, инкубацию с первичными моноклональными антителами, и детекцию с использованием полимерной системы и хромогена DAB.

Срезы докрашивали гематоксилином Майера. Препараты обезвоживали и заключали в синтетическую среду Bio-Mount.

Новизна подхода заключается в акценте на оценке экспрессии Ki-67, GLUT1 и TERT не только в целом по опухоли, но и отдельно по каждому клеточному компоненту МЭК, что позволяет выявить вклад мукоцитов, эпидермоидных и промежуточных клеток в формирование биологического потенциала опухоли.

2.3. Анализ гена *TERC* методом FISH на тканевых матрицах

Для проведения молекулярно-генетического анализа изменений гена *TERC* в большой когорте образцов был применен метод тканевых матриц (ТМА), который

позволяет одновременно исследовать множество различных опухолей на одном предметном стекле.

2.3.1. Конструкция тканевых матриц

Создание ТМА-блоков проводилось с использованием набора Manual Tissue Microarray Kit (IHC World, USA). На первом этапе, на основе изучения полноразмерных гистологических срезов, окрашенных гематоксилином и эозином, в каждом донорском парафиновом блоке были выбраны и размечены наиболее репрезентативные участки опухолевой ткани, свободные от некроза и артефактов.

Далее, с помощью специальной пункционной иглы из размеченных зон донорских блоков извлекали тканевые цилиндры (керны) диаметром 1,5 мм. Эти керны переносили в заранее подготовленные гнезда в реципиентном парафиновом блоке в соответствии с предварительно составленной картой матрицы, что позволяет в дальнейшем идентифицировать каждый образец. Для обеспечения плотной адгезии и стабильности кернов в реципиентном блоке, готовую матрицу инкубировали в термостате при температуре +40 °С в течение 15–20 минут, с последующим быстрым охлаждением. С готовых ТМА-блоков при помощи ротационного микротомы изготавливали серийные срезы толщиной 4 мкм для последующего FISH-анализа.

2.3.2. Протокол флуоресцентной гибридизации in situ (FISH)

Процедура FISH проводилась на срезах с ТМА-блоков с использованием набора ДНК-зондов LSP *TERC/CCP3* FISH Probe Kit (CytoTest, USA). Протокол включал стандартные этапы: депарафинизацию срезов, тепловую демаскировку в цитратном буфере и ферментативную обработку для обеспечения доступа зондов к ДНК. После этого проводили ко-денатурацию таргетной ДНК и зондов с последующей ночной гибридизацией при +37 °С. После строгих постгибридизационных отмывок ядра докрашивали флуоресцентным красителем DAPI и заключали в антивыгорающую среду.

Использование метода тканевых матриц (ТМА) позволило провести FISH-анализ гена *TERC* в большом объеме материала одновременно, что существенно повышает воспроизводимость результатов и снижает влияние технических артефактов.

2.4. Анализ результатов и статистическая обработка

2.4.1. Оценка результатов ИГХ и FISH

Оценку препаратов проводили на микроскопе (AxioPlan 2 imaging, Zeiss).

Ki-67: подсчитывали процент позитивных ядер в не менее чем 300 опухолевых клетках в «горячих точках».

Индекс метки Ki-67 рассчитывали как процентное отношение числа позитивно окрашенных ядер к общему числу подсчитанных ядер опухолевых клеток.

$$\text{Индекс Ki-67 (\%)} = \left(\frac{\text{Количество Ki-67-позитивных ядер}}{\text{Общее количество подсчитанных ядер}} \right) \times 100\%$$

Данный количественный показатель использовался для оценки пролиферативного потенциала опухоли [Roden A.C. et al., 2021].

В случаях МЭК проводился дополнительный, детальный анализ. Пролиферативная активность оценивалась не только в целом по опухоли, но и отдельно для каждого из основных клеточных компонентов: мукоцитов, эпидермоидных и промежуточных клеток. Это позволило детально охарактеризовать вклад каждой клеточной популяции в пролиферацию в зависимости от степени гистологической злокачественности МЭК.

GLUT1: оценивали интенсивность (от 0 до 3 баллов) мембранно-цитоплазматического окрашивания. Случай считался позитивным по экспрессии GLUT1 при наличии окрашивания любой интенсивности в $\geq 5\%$ опухолевых клеток, что отражает активацию гликолитического метаболизма [Cardoso S.V. et al., 2016].

TERT: оценивали интенсивность ядерного окрашивания по шкале от 0 до 3 баллов.

FISH (*TERC*): подсчитывали число сигналов гена *TERC* (оранжевый) и центромеры хромосомы 3 (зеленый) в 100 ядрах. Амплификацию констатировали при соотношении $TERC/CCP3 > 2,0$ [Stodulski D. et al., 2017].

2.4.2. Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS Statistics, версия 23 (IBM Corporation, США). Количественные данные, распределение которых отличалось от нормального (индекс Ki-67), представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR: 25-й и 75-й процентиля). Категориальные данные (интенсивность экспрессии GLUT1) описаны с использованием тех же непараметрических методов.

Для сравнения показателей между тремя и более независимыми группами (при анализе экспрессии маркеров в зависимости от гистологической градации G1, G2, G3) применялся непараметрический H-критерий Краскела – Уоллиса. При выявлении статистически значимых различий по этому критерию проводились апостериорные (post-hoc) попарные сравнения с использованием критерия Данна с поправкой Бонферрони для определения, между какими именно группами существуют различия.

Для анализа силы и направления взаимосвязи между порядковыми и количественными переменными (между интенсивностью экспрессии GLUT1 и индексом Ki-67, или между экспрессией маркеров и системами градации) рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). Во всех видах анализа различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Таким образом, предложенный дизайн исследования сочетает классические морфологические методы с современными иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими подходами. Это обеспечивает комплексную оценку опухолей слюнных желез и закладывает основу для объективизации их гистологической градации и прогностической стратификации.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Гистологическая характеристика плеоморфной аденомы

В работе проанализирован гистологический материал 67 случаев ПА. При гистологическом исследовании ПА демонстрировала уникальное гистологическое строение и характеризовалось двухфазной морфологией. Она состояла из эпителиального и модифицированного миоэпителиального компонентов, которые были погружены в муцинозную строму (Рисунок 1).

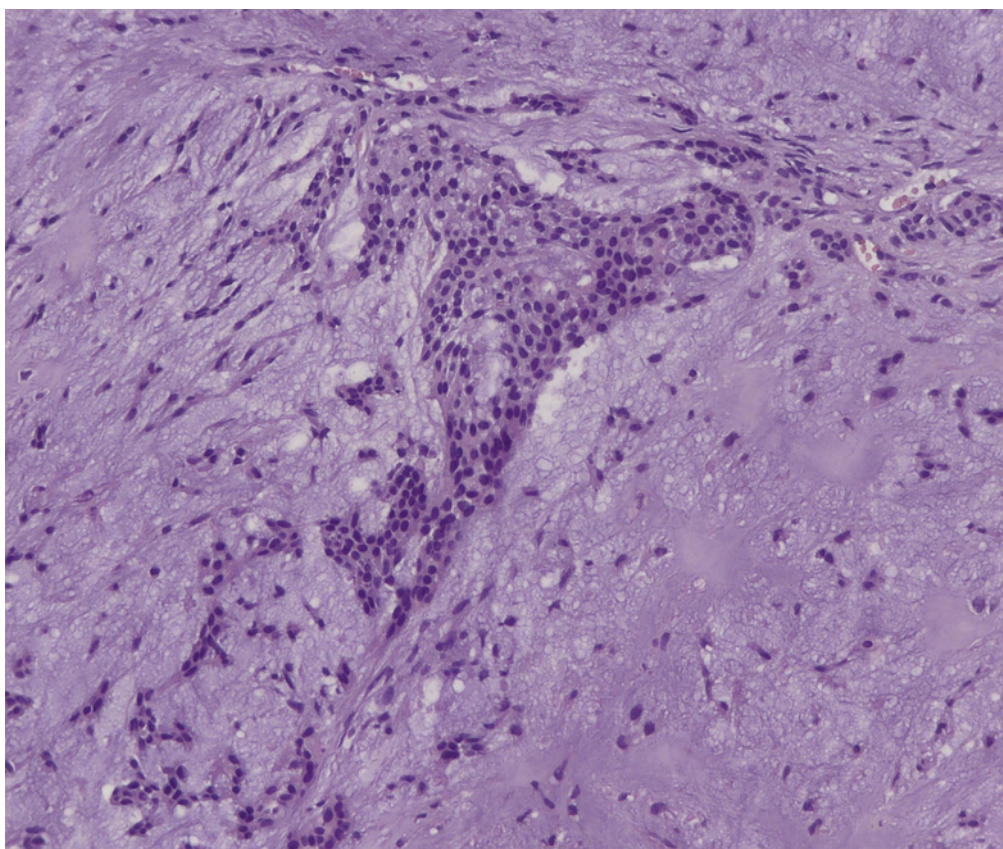


Рисунок 1 – Плеоморфная аденома околоушной слюнной железы.
Окр. гематоксилином-эозином ($\times 200$)

В некоторых случаях ПА наблюдалась клеточная атипия, результаты, которые могут представлять ранние стадии злокачественной трансформации (Рисунок 2), поэтому данные случаи целесообразно расценивать как плеоморфные аденомы с подозрением на злокачественную трансформацию, а не как опухоли неопределенного типа.

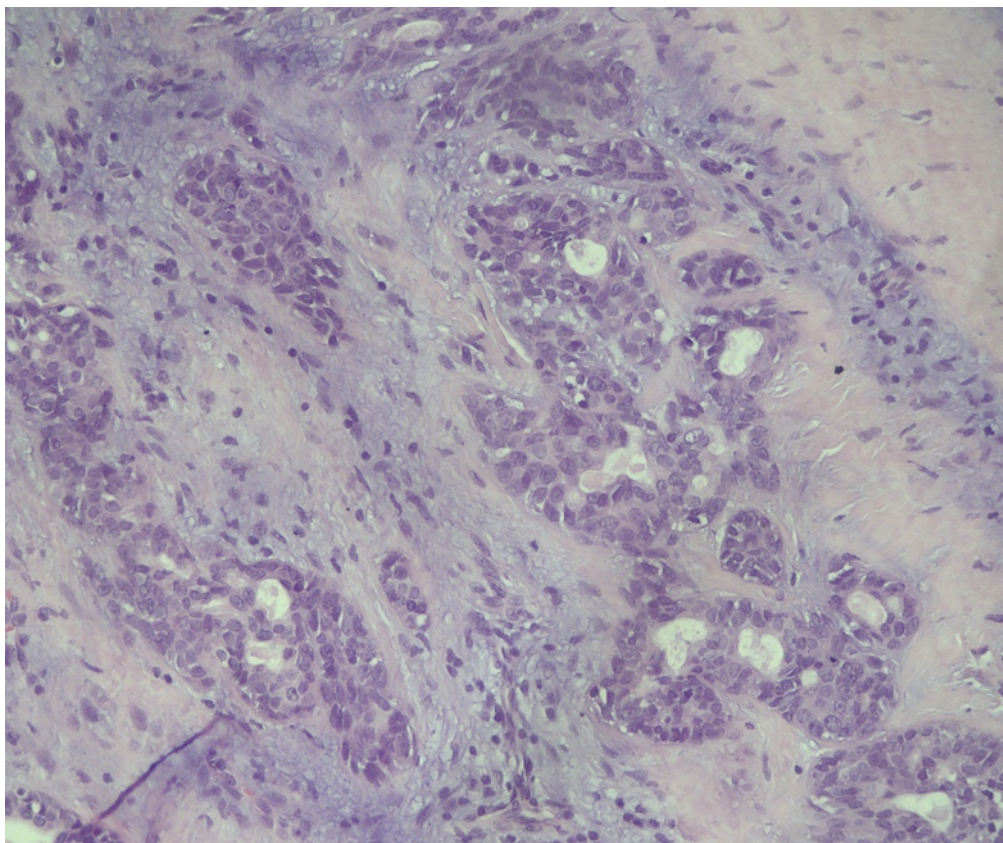


Рисунок 2 – Плеоморфная аденома с подозрением на злокачественную трансформацию.

Окр. гематоксилином-эозином (×200)

3.2. Гистологическая характеристика мукоэпидермоидной карциномы

При гистологическом исследовании 58 случаев МЭК определены наличием трех основных клеточных компонентов, которые присутствовали в различных соотношениях: мукоцитов (слизепродуцирующих клеток), эпидермоидных клеток и клеток промежуточного типа. Мукоциты имели вид бокаловидных или кубических клеток со светлой, пенистой цитоплазмой. Эпидермоидные клетки формировали солидные гнезда и пласты, могли демонстрировать признаки ороговения. Промежуточные клетки, считающиеся камбиальным элементом опухоли, имели базалоидный вид и являлись предшественниками для двух других типов клеток (Рисунок 3). Эти клетки формировали различные архитектурные структуры, преимущественно кистозные и солидные, соотношение которых являлось одним из ключевых критериев при определении степени злокачественности опухоли.

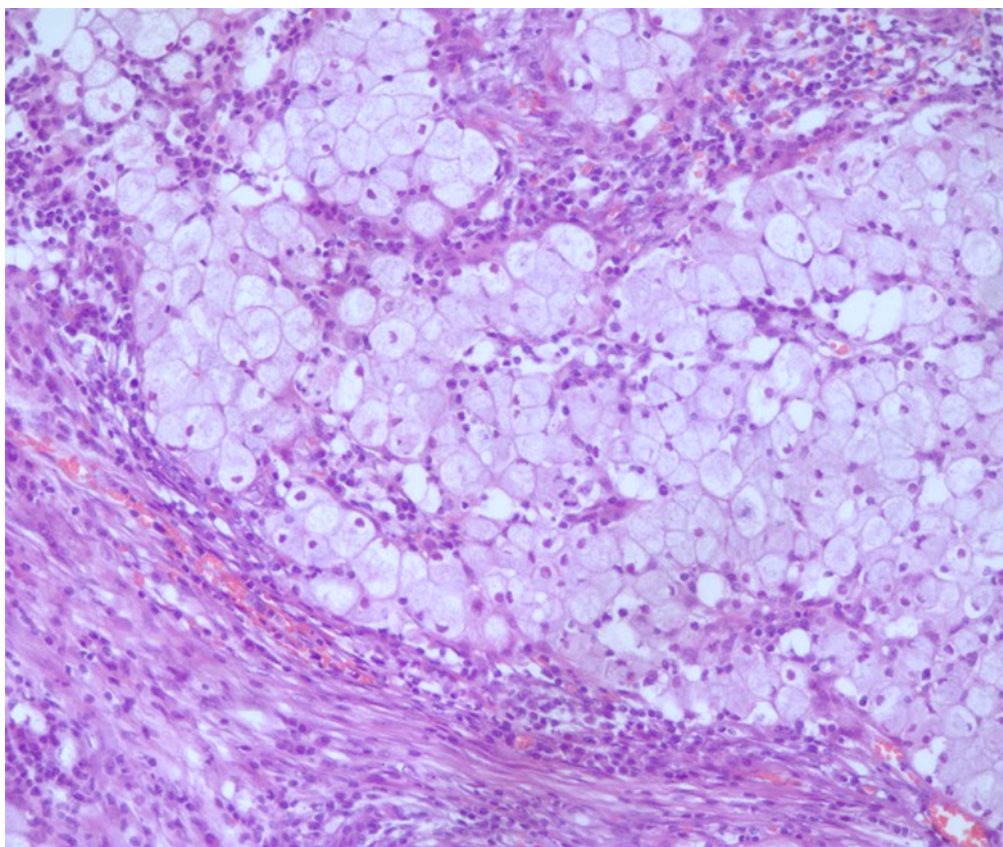


Рисунок 3 – Мукоэпидермоидная карцинома околоушной слюнной железы.
Окр. гематоксилином-эозином ($\times 400$)

3.2.1. Гистологическая характеристика мукоэпидермоидной карциномы низкой степени злокачественности

При гистологическом исследовании МЭК низкой степени злокачественности характеризовались преимущественно кистозным строением, где кисты часто занимали более 50% объема новообразования. В клеточном составе преобладали хорошо дифференцированные мукоциты и клетки промежуточного типа. Эпидермоидный компонент был выражен минимально и не имел признаков клеточной атипии или анаплазии.

Митотическая активность, как правило, была очень низкая или отсутствовала, а такие признаки, как некроз и периневральная инвазия, для данной степени злокачественности были нехарактерны (Рисунок 4).

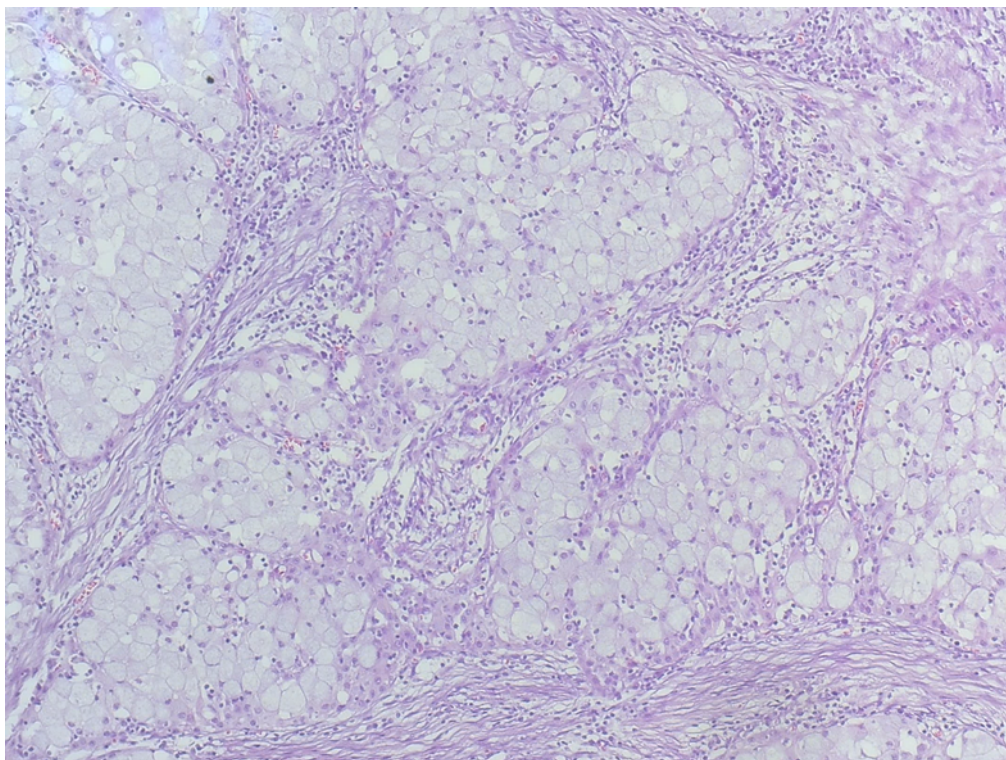


Рисунок 4 – Мукоэпидермоидная карцинома низкой степени злокачественности. Окр. гематоксилином-эозином ($\times 100$)

3.2.2. Гистологическая характеристика мукоэпидермоидной карциномы средней степени злокачественности

Эта категория представляла собой морфологический и биологический промежуточный вариант. Опухоли имели смешанное, солидно-кистозное строение с увеличением доли солидного компонента по сравнению с низкой степени злокачественности вариантами.

Характерен смешанный клеточный состав с примерно равным соотношением всех трех типов клеток. Присутствовала умеренно выраженная клеточная атипия (Рисунок 5).

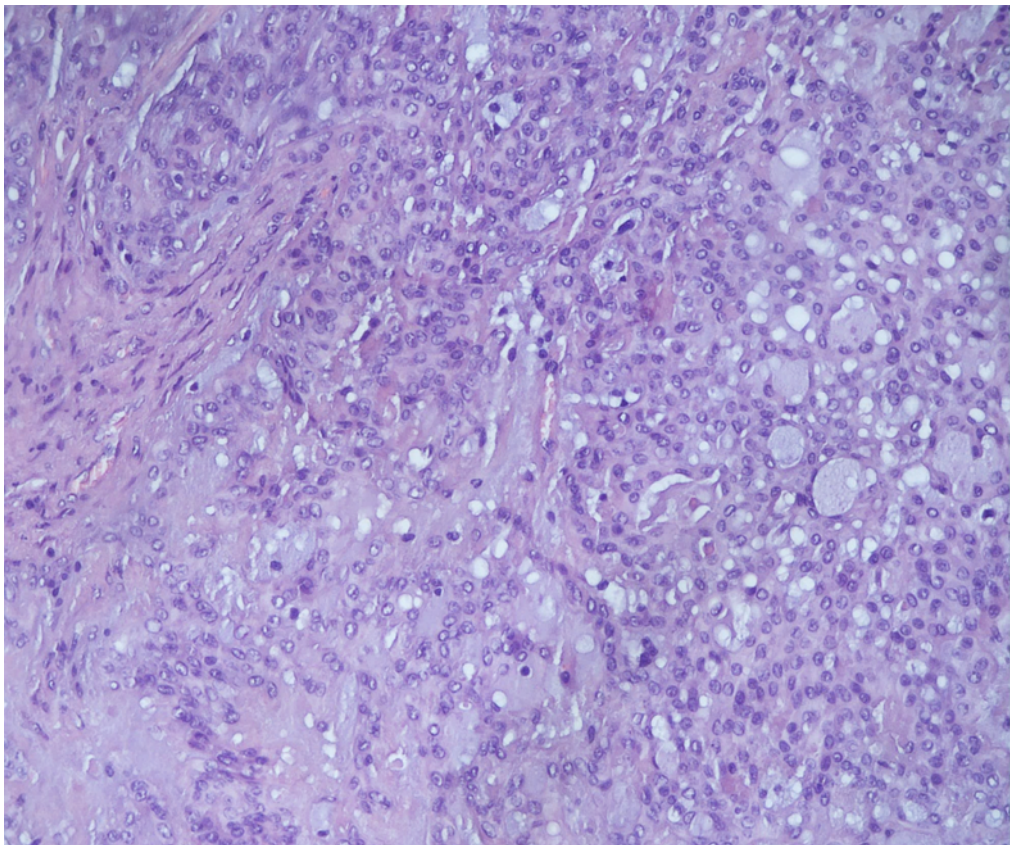


Рисунок 5 – Мукоэпидермоидная карцинома промежуточной степени злокачественности. Окр. гематоксилином-эозином ($\times 400$)

3.2.3. Гистологическая характеристика мукоэпидермоидной карциномы высокой степени злокачественности

Опухоли высокой степени злокачественности имели преимущественно или полностью солидное строение. В клеточном составе доминировали пласты атипичных эпидермоидных клеток с выраженной анаплазией, которая проявлялась ядерным полиморфизмом, гиперхромией и наличием заметных ядрышек, что напоминало строение плоскоклеточного рака.

Мукоциты в таких опухолях были редкими или могли полностью отсутствовать. Характерными и ключевыми признаками являлись высокая митотическая активность и наличие очагов опухолевого некроза (Рисунок 6).

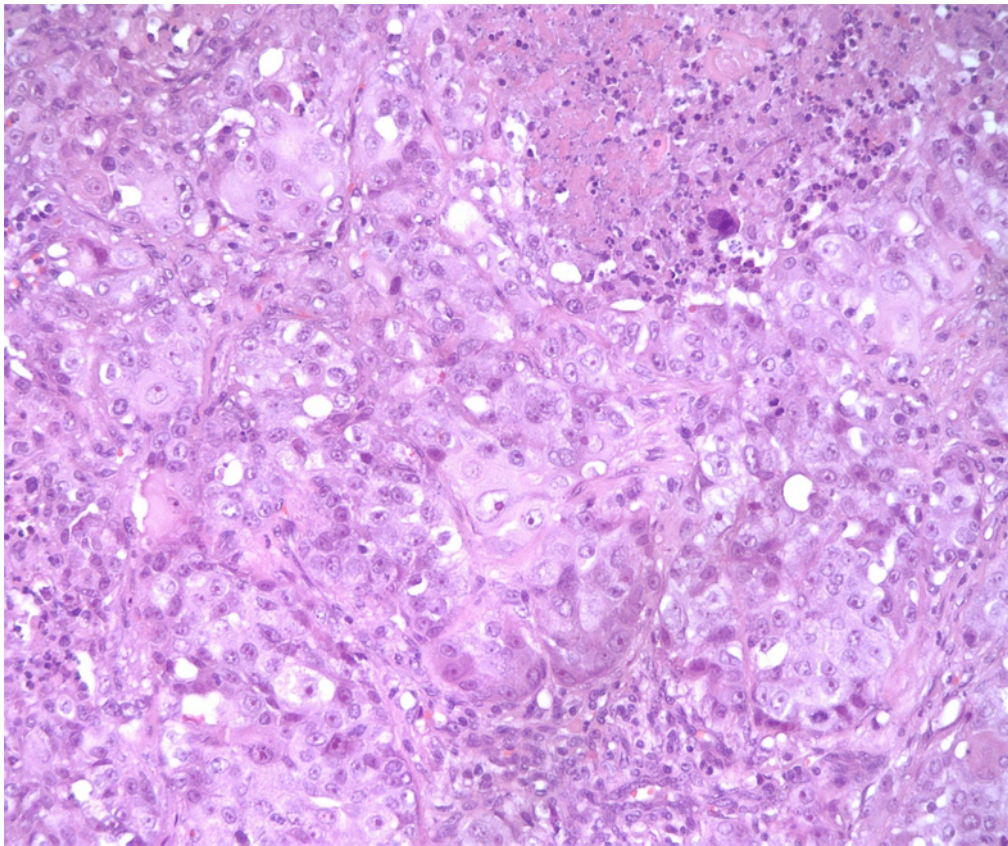


Рисунок 6 – Мукоэпидермоидная карцинома высокой степени злокачественности.
Окр. гематоксилином-эозином ($\times 400$)

3.3. Гистологическая характеристика полиморфной аденокарциномы

При гистологическом исследовании препаратов (10 случаев ПАК), окрашенных гематоксилином и эозином, был выявлен опухолевый узел, состоящий из железистых клеток, формирующих разнообразные морфологические образования, включающие тубулярные, криброзные, микрокистозные и папиллярные структуры. Диагностически значимыми для ПАК были распределение клеточных скоплений в виде цепочек и периневральные инвазии, напоминающие концентрические мишенеподобные структуры вокруг нервных стволов.

При большом увеличении выявлены цитологически однотипные округлой формы клетки без выраженной атипии с эозинофильной цитоплазмой и вакуолизированными ядрами (Рисунок 7).

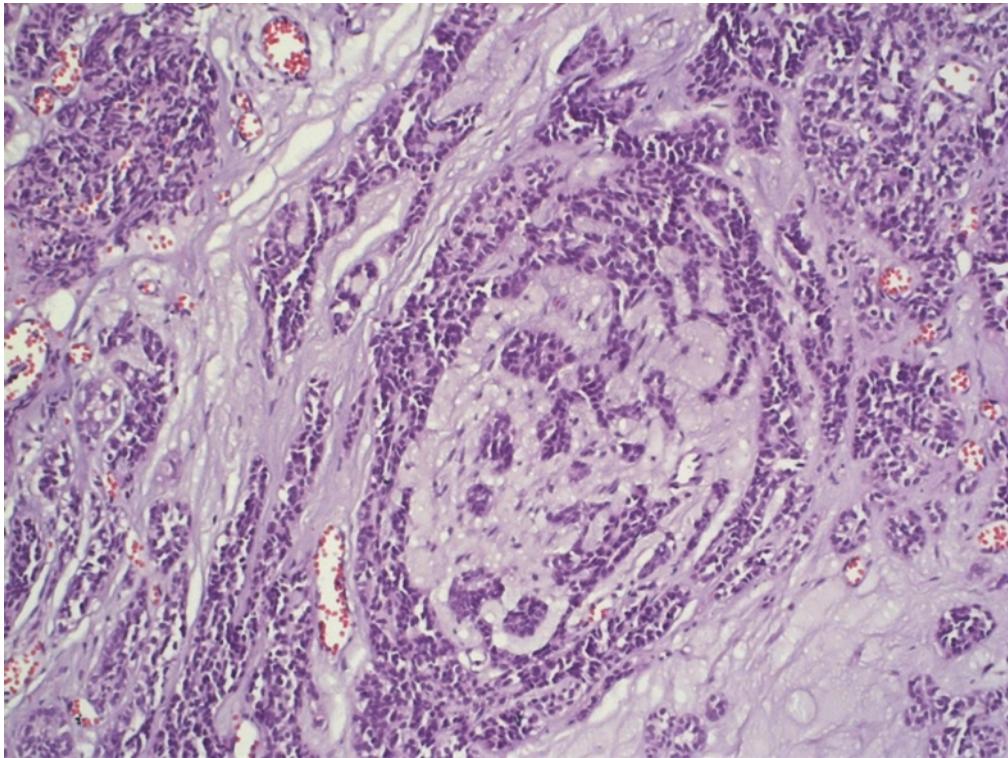


Рисунок 7 – Полиморфная аденокарцинома СЖ.
Окр. гематоксилином-эозином (×200)

3.3. Результаты иммуногистохимического исследования

3.3.1. Иммуногистохимическое исследование плеоморфной аденомы

А. Экспрессия Ki-67

В группе образцов плеоморфной аденомы (67 случаев) была проведена количественная оценка уровня экспрессии маркера Ki-67, выраженного в процентах. Распределение значений не соответствовало нормальному, поэтому применялись методы непараметрической описательной статистики. Медианное значение составило 3,2%, с межквартильным размахом от 1,3% до 6,7%, в 50 случаях (75% от всей группы) экспрессия Ki-67 оставалась на низком уровне, не превышая 7% (Рисунок 8).

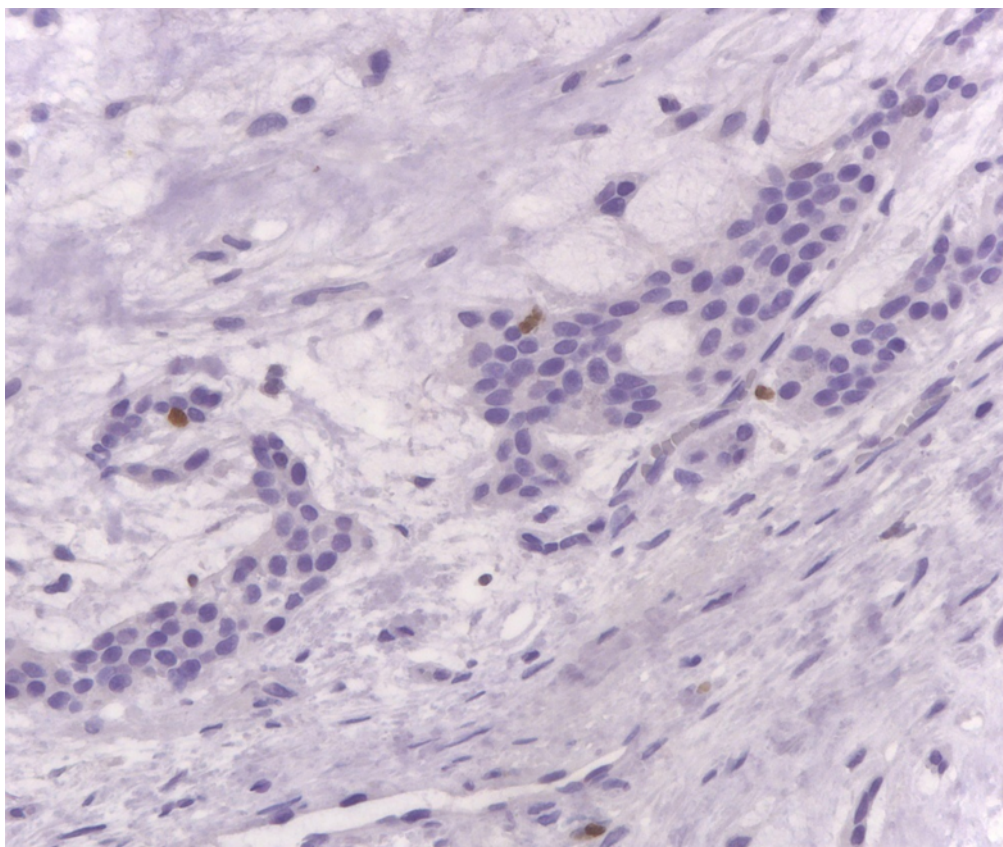


Рисунок 8 – ИГХ реакция при плеоморфная аденома с антителами к белку Ki-67. Окр. ДАБ-гематоксилином Майера (×400)

На ранних стадиях злокачественной трансформации ПА наблюдалась высокой пролиферативной активности (Рисунок 9).

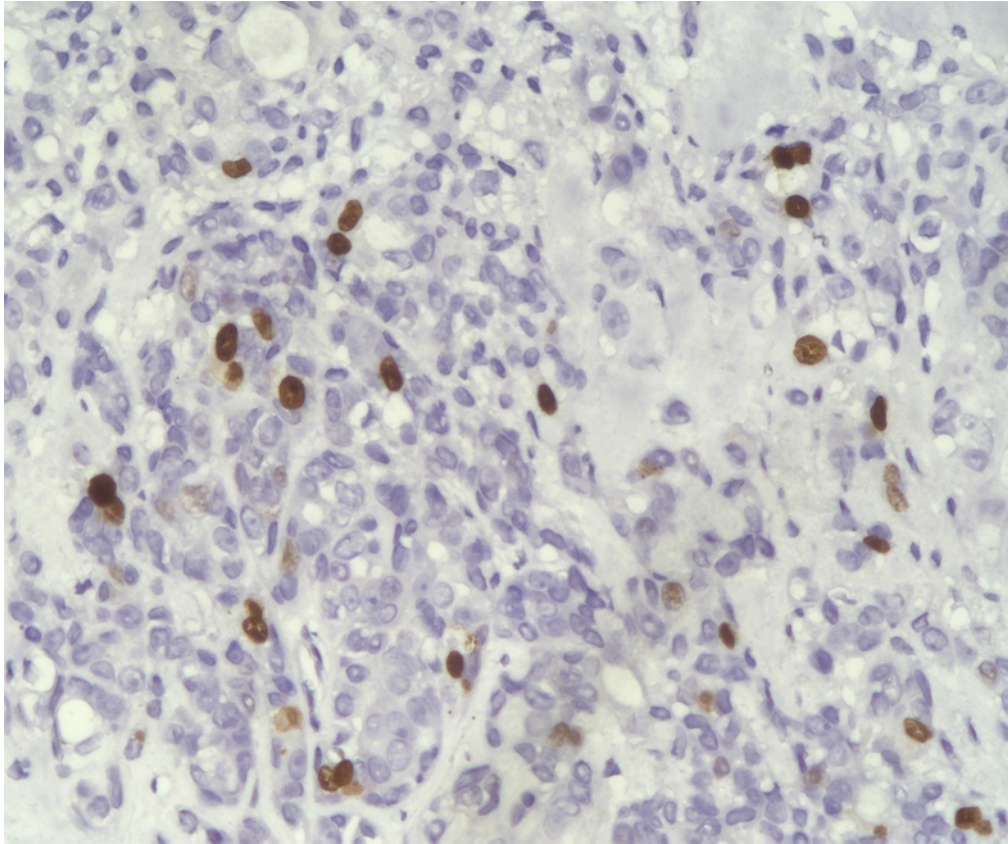


Рисунок 9 – ИГХ реакция при плеоморфная аденома с подозрением на злокачественную трансформацию с антителами к белку Ki-67. Окр. ДАБ-гематоксилином Майера ($\times 400$)

Б. Экспрессия GLUT1

В группе образцов ПА (67 случаев) экспрессия GLUT1 определялась полуколичественно по шкале от 0 до 3 баллов. Экспрессия в этой группе практически отсутствовала: в 65 из 67 случаев (97%) интенсивность окрашивания составила 0 баллов, и лишь в 2 случаях (3%) была отмечена слабая интенсивность (1 балл). При статистической обработке этих данных медианное значение экспрессии GLUT1 составило 0,0 баллов, что отражает минимальную метаболическую активность в подавляющем большинстве образцов (Рисунок 10).

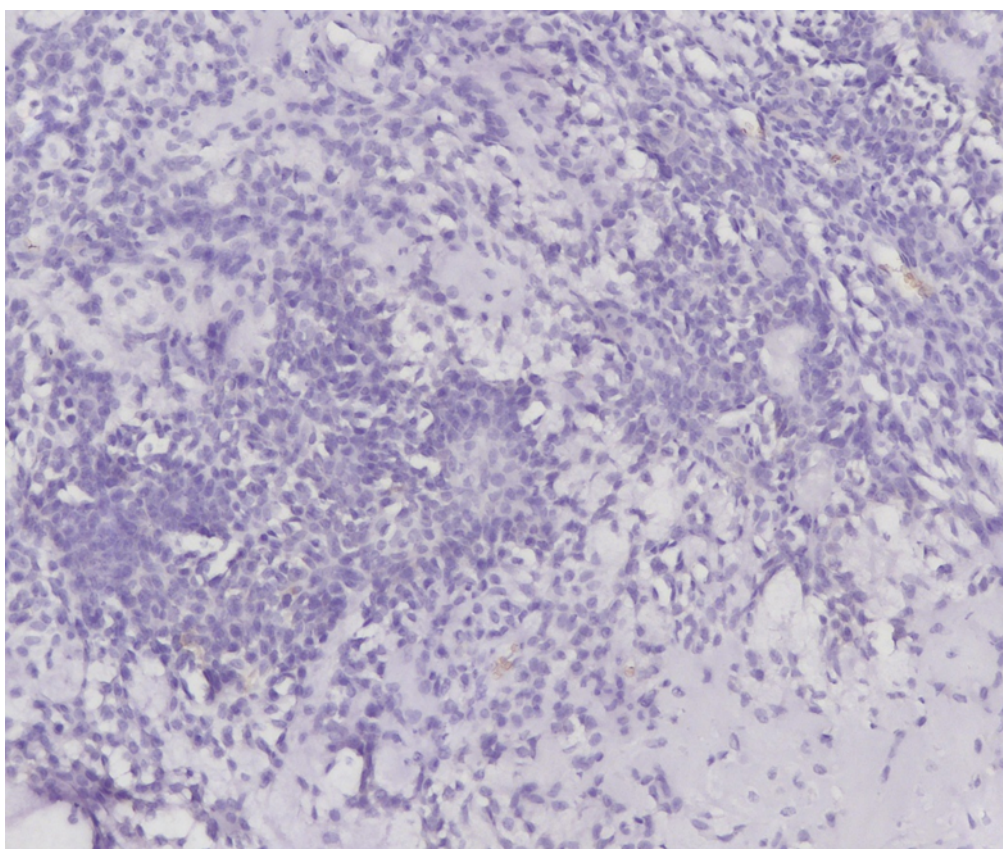


Рисунок 10 – ИГХ реакция при плеоморфная аденома с антителами к белку GLUT1.

Окр. ДАБ-гематоксилином Майера ($\times 100$)

На ранних стадиях злокачественной трансформации ПА наблюдалась высокая активность метаболизма глюкозы (Рисунок 11).

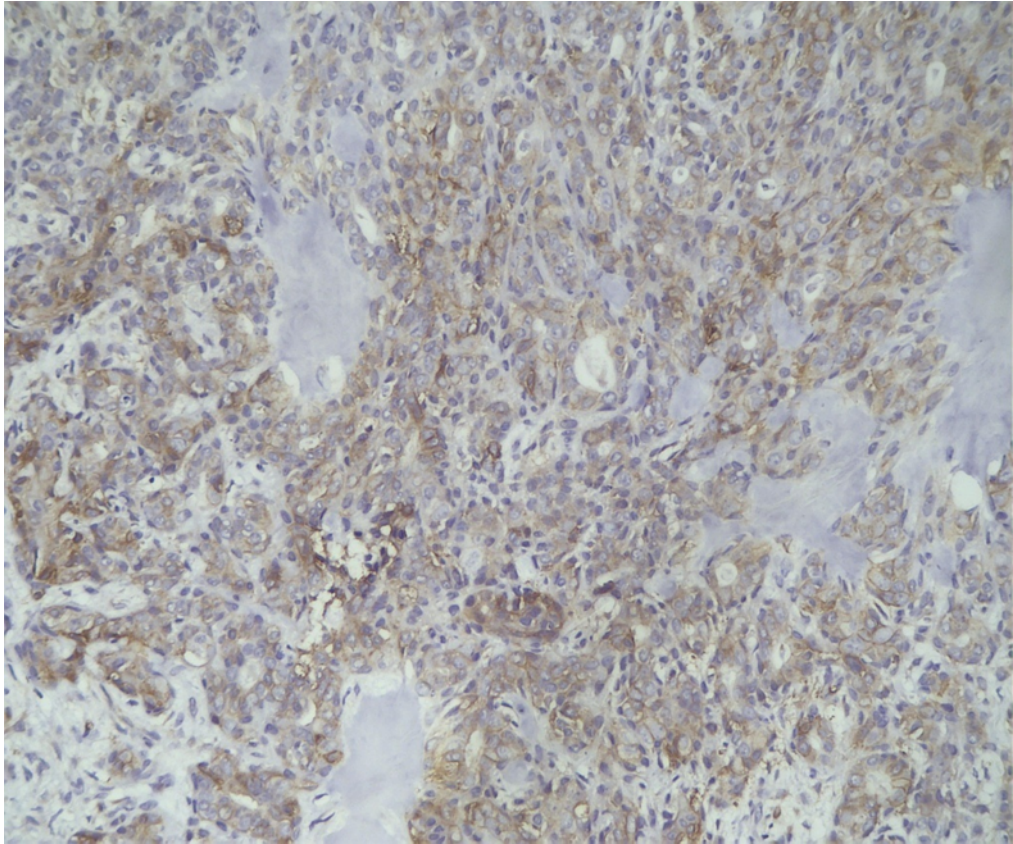


Рисунок 11 – ИГХ реакция при плеоморфная аденома с подозрением на злокачественную трансформацию с антителами к белку GLUT1. Окр. ДАБ-гематоксилином Майера ($\times 100$)

В. Синтез TERT

Синтез теломеразной обратной транскриптазы (TERT) оценивался как бинарная переменная (0 – отсутствие, 1 – наличие). В результате анализа было установлено, что в 12 из 67 случаев (17,9%) наблюдалась положительный синтез TERT. В оставшихся 55 случаях (82,1%) синтез отсутствовала (Рисунок 12).

Таким образом, плеоморфная аденома характеризуется низким уровнем пролиферативной активности и отсутствием метаболической перестройки (GLUT1), что отражает ее доброкачественный характер. Однако выявление экспрессии TERT в части случаев указывает на возможность накопления молекулярных нарушений, ассоциированных с риском злокачественной трансформации.

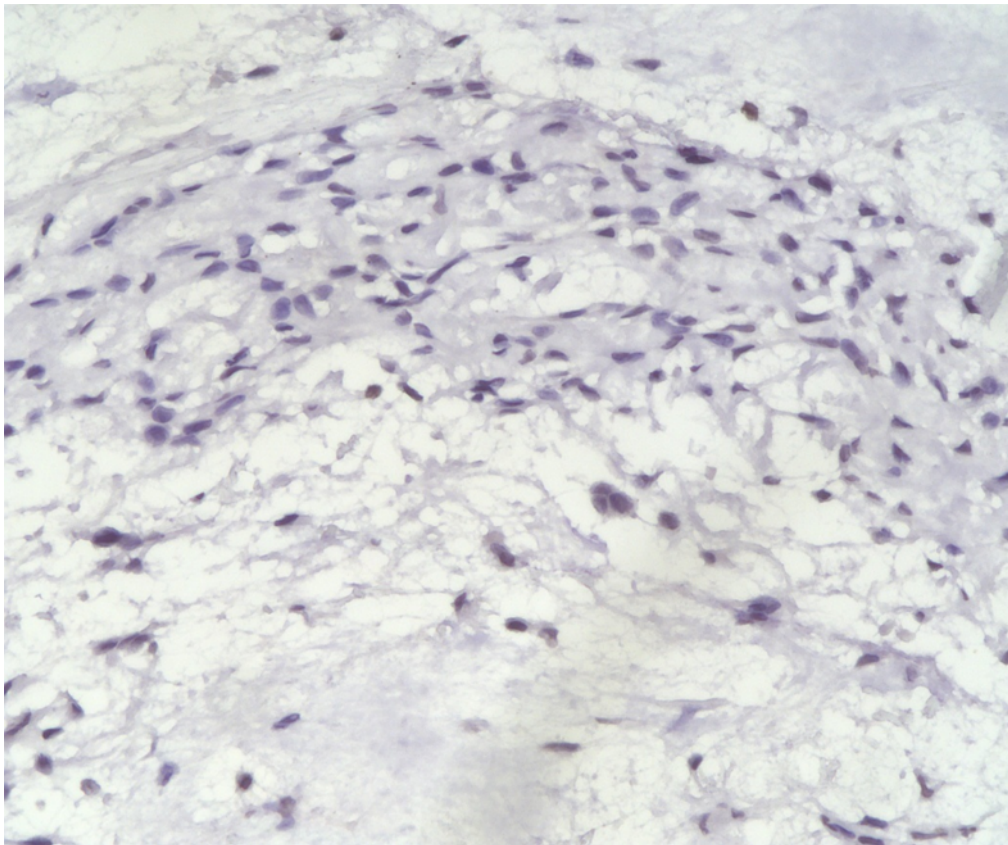


Рисунок 12 – Отсутствует ядерной реакции к обратной транскриптазе TERT в плеоморфной аденоме.
Окр. ДАБ-гематоксином Майера (×200)

3.3.2. Иммуногистохимическое исследование мукоэпидермоидной карциномы

А. Экспрессия Ki-67

Для статистической оценки различий в пролиферативной активности между эпителиальными, промежуточными и слизистыми клетками в составе мукоэпидермоидной карциномы был применен непараметрический критерий Крускала – Уоллиса. Данный метод был выбран в связи с отсутствием нормального распределения данных и наличием выраженных выбросов, что делает его наиболее подходящим для анализа ранговых различий между более чем двумя независимыми группами. Результаты анализа показали наличие статистически значимых различий между группами ($H = 85,92$, $p < 0,0001$). Медианные значения индекса Ki-67 составили 13,3 (9,3; 18,35) для эпителиальных клеток, 7,5 (5,3; 10,7) для промежуточных клеток и 2,35 (0,0; 3,85) для мукоцитов. Последующий анализ с использованием теста Данна и коррекцией по Бонферрони подтвердил значимость различий между всеми парами клеток ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о том, что наибольшая пролиферативная активность наблюдается в эпителиальных клетках, умеренная – в промежуточных, и минимальная – в мукоцитах.

У 36,2% случаев МЭЖ отмечен низкий уровень экспрессии Ki-67 ($\leq 18,7\%$), соответствующий низкой пролиферативной активности (Рисунок 13).

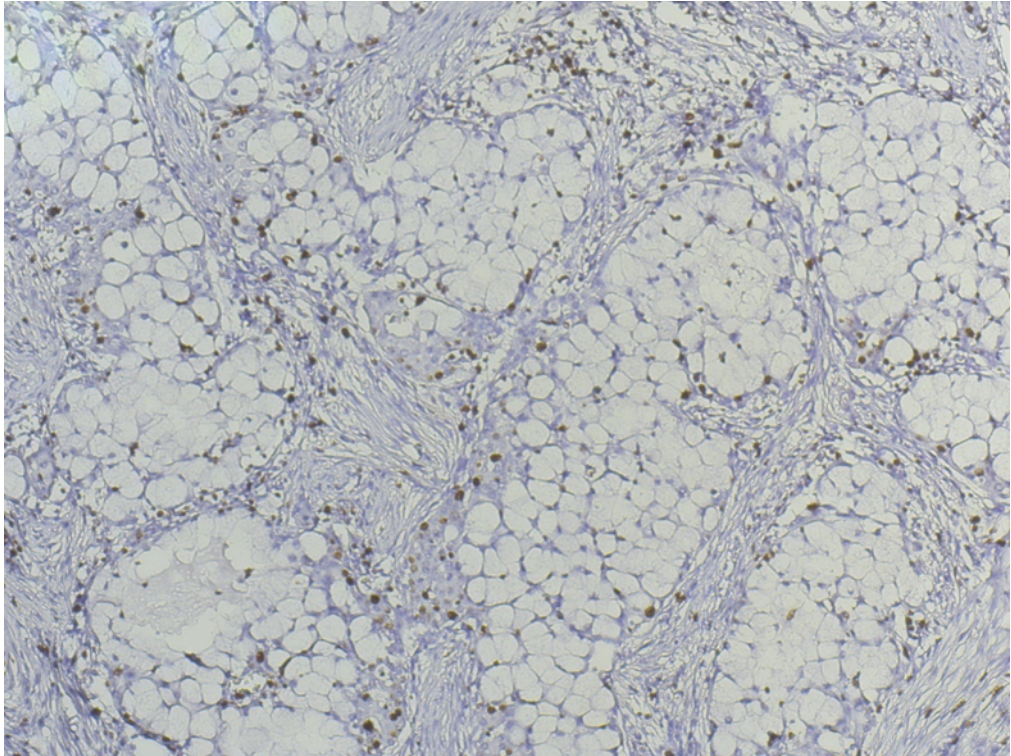


Рисунок 13 – ИГХ реакция при мукоэпидермоидной карциноме низкой степени злокачественности с антителами к белку Ki-67.
Окр. ДАБ-гематоксилином Майера ($\times 100$)

У 29,3% случаев МЭК выявлен умеренный уровень экспрессии Ki-67 (18,8–30,6%), отражающий промежуточную пролиферативную активность (Рисунок 14).

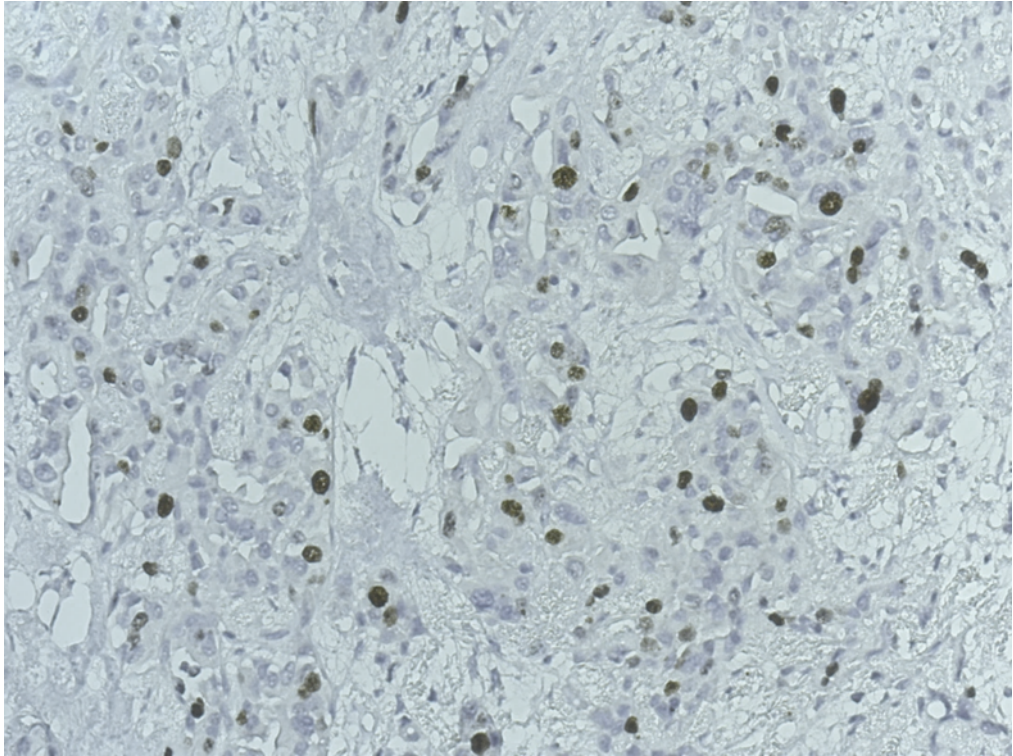


Рисунок 14 – ИГХ реакция при мукоэпидермоидной карциноме средней степени злокачественности с антителами к белку Ki-67.
Окр. ДАБ-гематоксилином Майера (×200)

У 34,5% случаев МЭК зафиксирован высокий уровень экспрессии Ki-67 (>30,6%), характеризующийся высокой пролиферативной активностью (Рисунок 15).

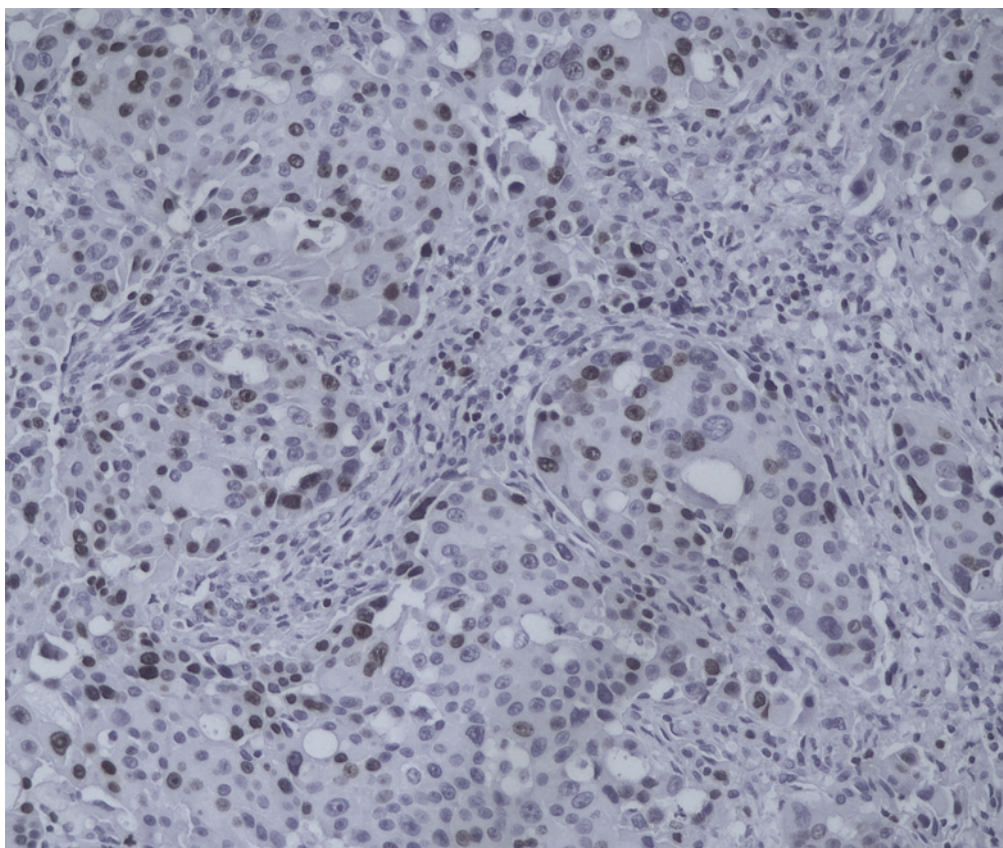


Рисунок 15 – ИГХ реакция при мукоэпидермоидной карциноме высокой степени злокачественности с антителами к белку Ki-67.
Окр. ДАБ-гематоксилином Майера (×200)

Б. Экспрессия GLUT1

При ИГХ исследовании экспрессии мембранного белка-транспортера глюкозы GLUT1 при мукоэпидермоидной карциноме по всем образцам выявил значительные различия между тремя компонентами. Для статистической обработки различий между эпителиальными, промежуточными и слизистыми клетками был применен непараметрический критерий Краскела – Уоллиса, как наиболее подходящий при ненормальном распределении данных. Анализ показал наличие статистически значимых различий между группами ($N=59,39$, $p<0,0001$). Медианные уровни экспрессии GLUT1 составили 2,0 (1,0; 3,0) балла в эпителиальных клетках, 1,0 (1,0; 2,0) в промежуточных и 0,0 (0,0; 1,0) в мукоцитах. Полученные результаты демонстрируют выраженную экспрессию белка в эпителиальных и промежуточных клетках, тогда как мукоциты характеризуются отсутствием или минимальной интенсивностью окраски, что отражает их низкую метаболическую активность.

У 53,4% случаев МЭК выявлен низкий уровень экспрессии GLUT1 (0–1 балл) (Рисунки 16).

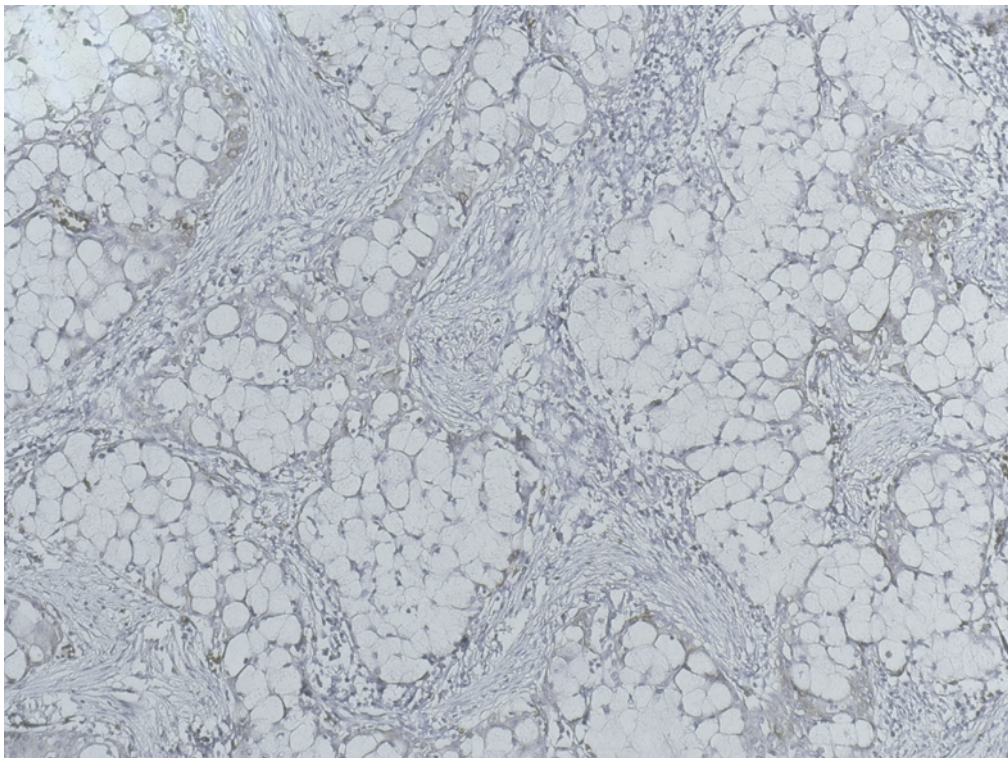


Рисунок 16 – ИГХ реакция при мукоэпидермоидной карциноме низкой степени злокачественности с антителами к белку GLUT1.
Окр. ДАБ-гематоксилином Майера ($\times 100$)

У 20,7% случаев МЭК зарегистрирован умеренный уровень экспрессии GLUT1 (2 балла) (Рисунки 17).

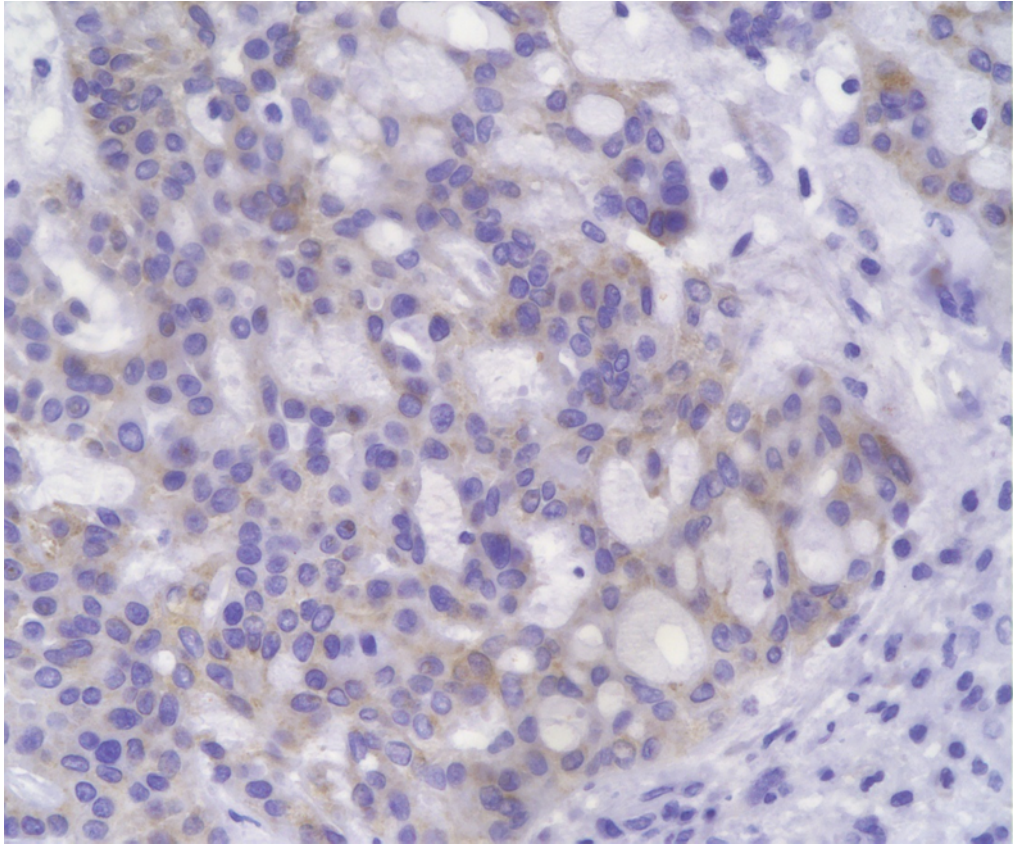


Рисунок 17 – ИГХ реакция при мукоэпидермоидной карциноме средней степени злокачественности с антителами к белку GLUT1.
Окр. ДАБ-гематоксилином Майера (×200)

У 25,9% случаев МЭК зафиксирован высокий уровень экспрессии GLUT1 (2–3 балла) (Рисунки 18).

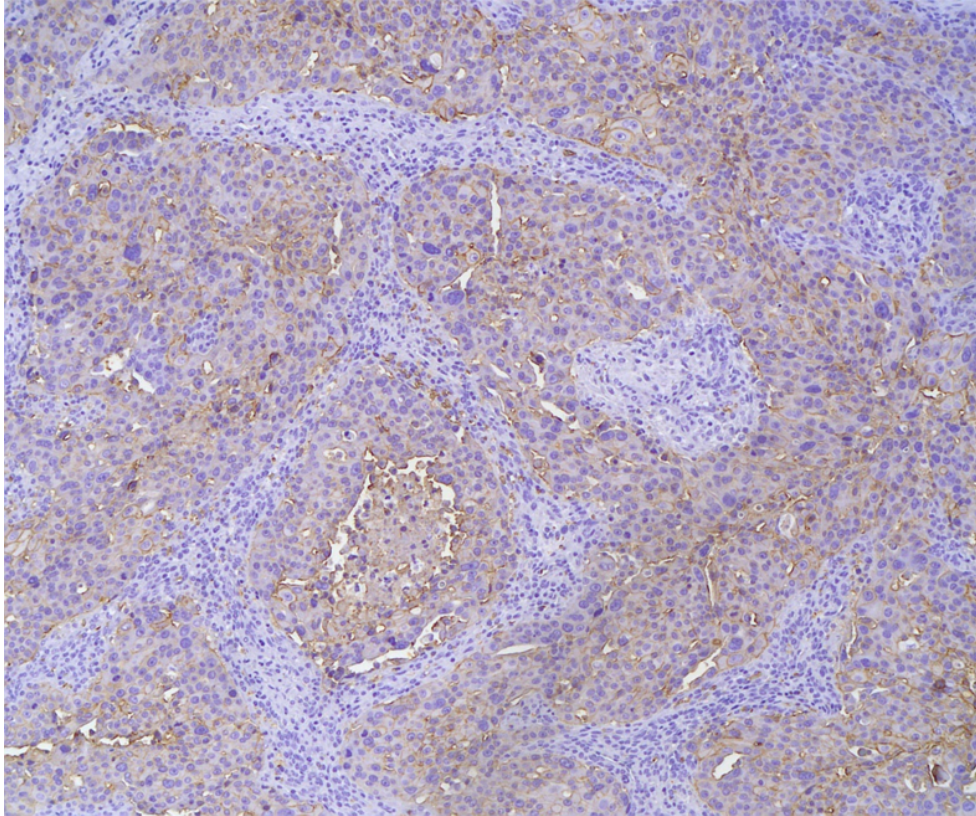


Рисунок 18 – ИГХ реакция при мукоэпидермоидной карциноме средней степени злокачественности с антителами к белку GLUT1.
Окр. ДАБ-гематоксилином Майера ($\times 100$)

В. Синтез TERT

Анализ с использованием критерия Краскела – Уоллиса выявил статистически значимую разницу в уровне экспрессии TERT между различными гистологическими степенями злокачественности мукоэпидермоидной карциномы (G1, G2 и G3), с уровнем значимости $p < 0,001$. Полученные данные указывают на достоверную связь между интенсивностью окрашивания TERT и степенью злокачественности опухоли, что подтверждает увеличение экспрессии TERT при переходе от низкой к высокой степени опухолевой агрессии.

У 53,4% случаев МЭК выявлен низкий уровень экспрессии TERT (0–1 балл) (Рисунок 19).

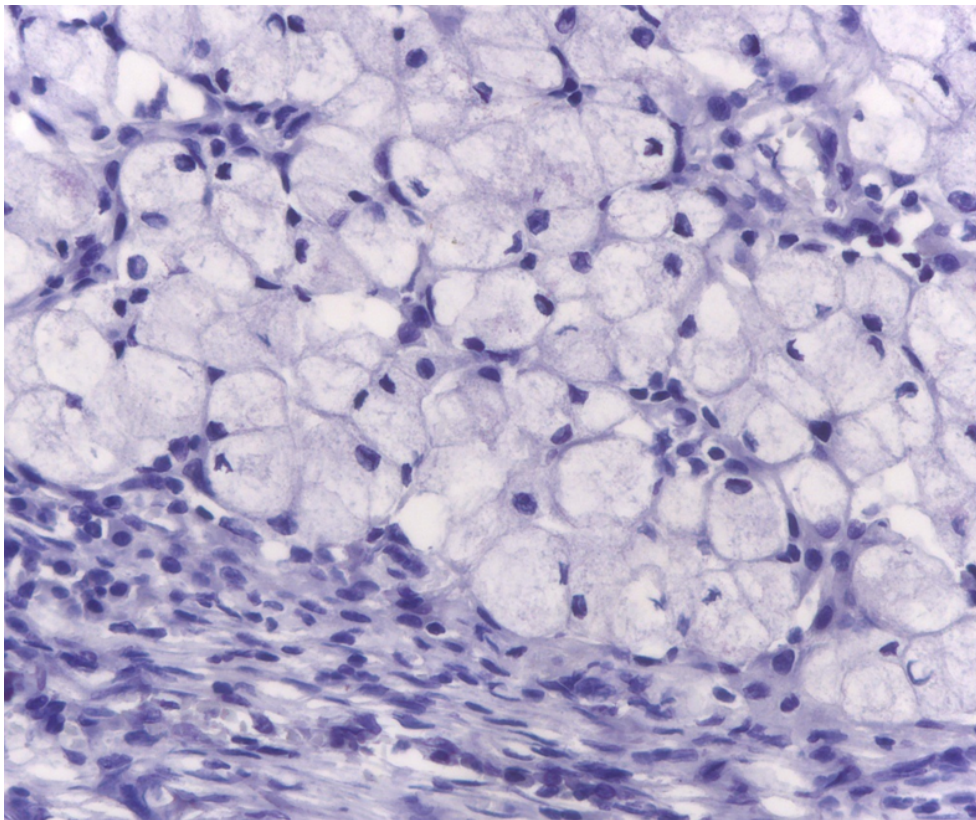


Рисунок 19 – Отсутствует ядерной реакции к обратной транскриптазе TERT в мукоэпидермоидной карциноме низкой степени злокачественности.
Окр. ДАБ-гематоксилином Майера ($\times 200$)

У 20,7% случаев МЭЖ зарегистрирован умеренный уровень экспрессии TERT (2 балла) (Рисунок 20).

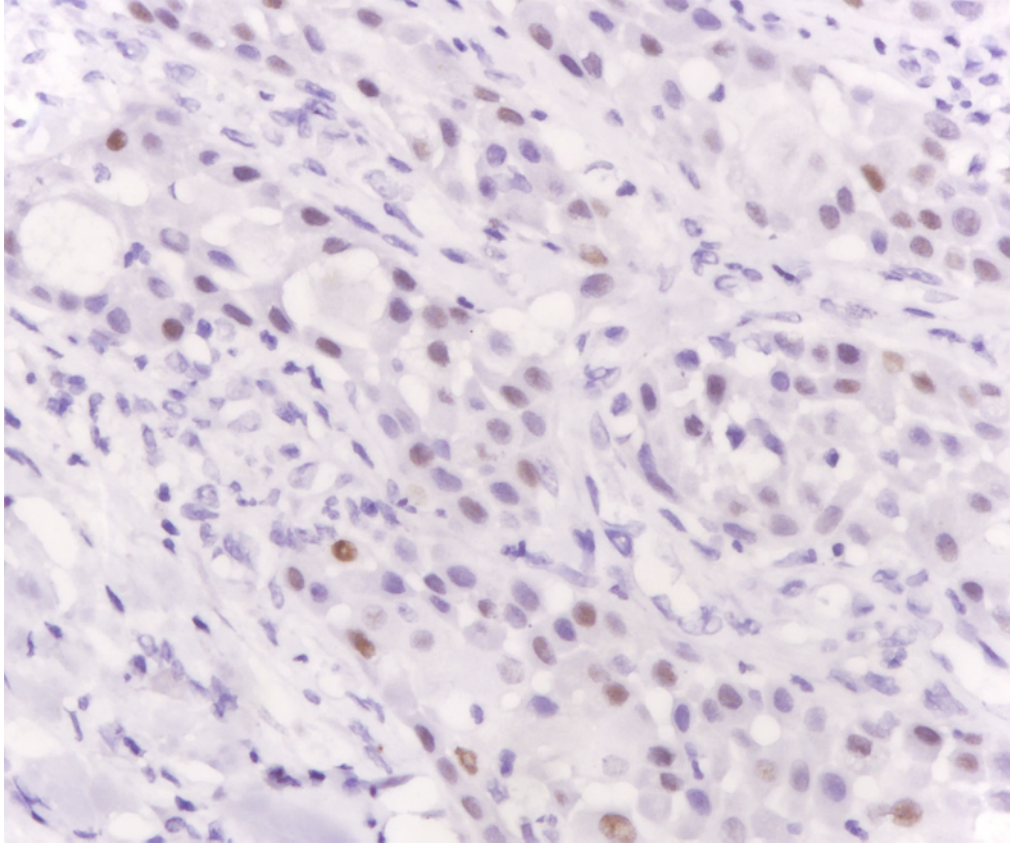


Рисунок 20 – Ядерная реакция к обратной транскриптазе TERT в мукоэпидермоидной карциноме средней степени злокачественности. Окр. ДАБ-гематоксилином Майера ($\times 200$)

У 25,9% случаев МЭК зафиксирован высокий уровень экспрессии TERT (2–3 балла) (Рисунок 21).

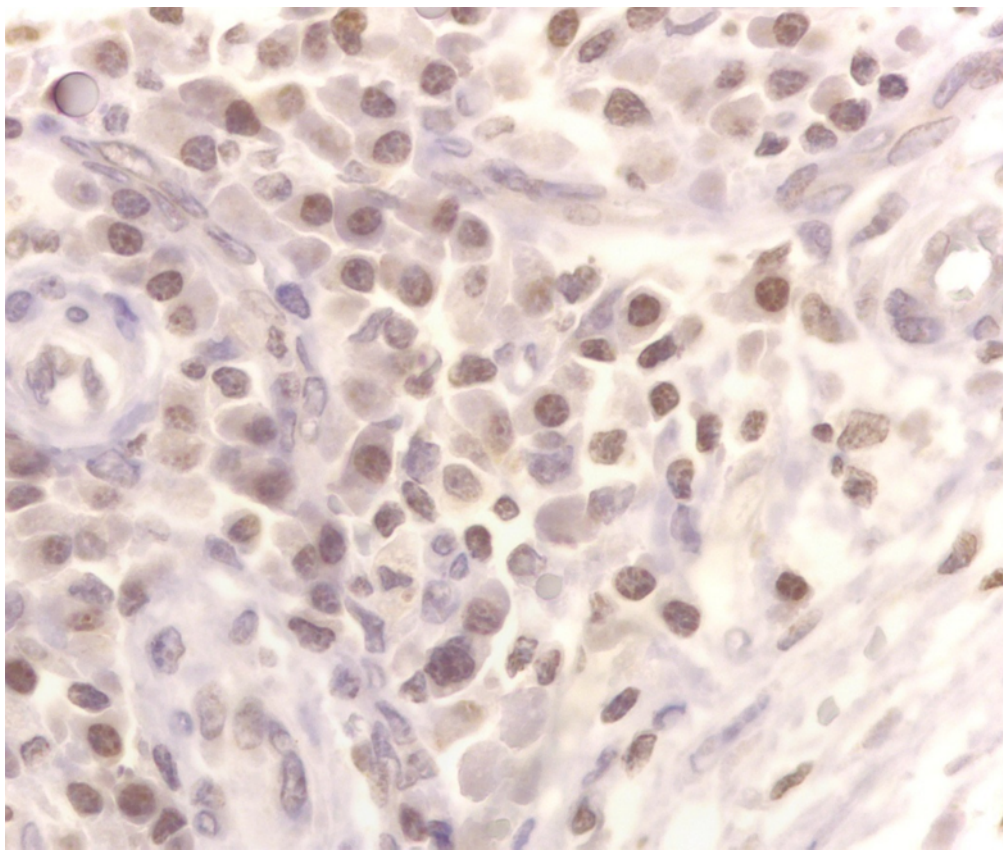


Рисунок 21 – Ядерная реакция к обратной транскриптазе TERT в мукоэпидермоидной карциноме средней степени злокачественности. Окр. ДАБ-гематоксилином Майера (×400)

Полученные результаты демонстрируют, что экспрессия Ki-67 и GLUT1 тесно связана как с клеточным составом опухоли, так и со степенью ее гистологической злокачественности. При этом наибольшая активность наблюдается в эпителиальных клетках, промежуточные занимают промежуточное положение, а мукоциты сохраняют минимальные показатели.

Параллельное нарастание экспрессии TERT при переходе от низкой к высокой степени подтверждает активацию теломеразного механизма как маркера прогрессии.

3.3.3. Корреляция между Ki-67 и GLUT1 и степенью злокачественности опухоли по системам градации

Для оценки взаимосвязи между степенью злокачественности мукоэпидермоидной карциномы и экспрессией иммуногистохимических маркеров пролиферации и метаболической активности был проведен поэтапный корреляционный анализ. На первом этапе исследовалась связь между уровнями экспрессии Ki-67 и GLUT1 и степенью злокачественности опухоли, определенной согласно четырем наиболее распространенным гистологическим системам градации: AFIP, Brandwein, Modified Healey (MH) и MSKCC.

Результаты анализа показали, что статистически значимая положительная корреляция наблюдается между экспрессией GLUT1 и системой градации Modified Healey ($\rho=0,275$; $p=0,036$), что указывает на чувствительность данной шкалы к изменению метаболической активности опухолевых клеток. В то же время остальные системы, включая AFIP, не продемонстрировали статистически значимой связи с уровнями экспрессии ни Ki-67, ни GLUT1. Однако система AFIP показала умеренную положительную корреляцию с GLUT1 ($\rho=0,174$; $p=0,192$), близкую к уровню значимости, что подчеркивает ее потенциальную диагностическую ценность при комплексной оценке степени злокачественности (Таблица 3).

Таблица 3 – Корреляция между маркерами Ki-67, GLUT1 и степенью злокачественности опухоли по различным системам градации

<i>Система градации</i>	ρ (Ki-67)	<i>p-значение</i>	ρ (GLUT1)	<i>p-значение</i>
AFIP	0,004	0,977	0,174	0,192
Brandwein	-0,200	0,133	0,107	0,424
Modified Healey	0,183	0,169	0,275	0,036
MSKCC	0,075	0,578	0,078	0,563

На втором этапе была рассчитана интегральная степень злокачественности опухоли, основанная на совокупной экспрессии Ki-67 и GLUT1 для каждого клинического случая. Полученные значения сравнивались с теми же четырьмя

системами градации с целью определения, какая из них наиболее точно отражает молекулярный профиль опухоли. В результате было установлено, что системы AFIP ($\rho=0,272$; $p=0,039$) и Modified Healey ($\rho=0,277$; $p=0,035$) демонстрировали статистически значимую положительную корреляцию с иммуногистохимически рассчитанной степенью злокачественности опухоли. Это подтверждает их применимость для объективной оценки злокачественного потенциала мукоэпидермоидной карциномы (Таблица 4).

Таблица 4 – Корреляция между степенью злокачественности, основанной на Ki-67 + GLUT1, и системами гистологической градации

<i>Система градации</i>	ρ (Ki-67 + GLUT1)	<i>p-значение</i>
AFIP	0,272	0,039
Brandwein	0,148	0,269
Modified Healey	0,277	0,035
MSKCC	0,103	0,444

Системы Brandwein и MSKCC также продемонстрировали умеренные статистически значимые корреляции, однако их показатели были ниже, что свидетельствовало о склонности этих шкал к более узкому (MSKCC) или более агрессивному (Brandwein) подходу к определению градации опухолей. Впервые показано, что интегративная оценка Ki-67 и GLUT1 позволяет объективизировать гистологическую градацию МЭК и наиболее согласуется с системами AFIP и Modified Healey. Это подчеркивает практическую ценность молекулярно-морфологического подхода для воспроизводимой стратификации риска.

3.3.4. Иммуногистохимическое исследование полиморфной аденокарциномы

А. Экспрессия Ki-67

Полиморфная аденокарцинома демонстрировала умеренную пролиферативную активность, которая была выше, чем в доброкачественных опухолях, но ниже, чем в карциномах высокой степени злокачественности. При ИГХ исследовании белка Ki-67 уровень пролиферативной активности клеток опухоли составлял 5–10% (Рисунок 22).

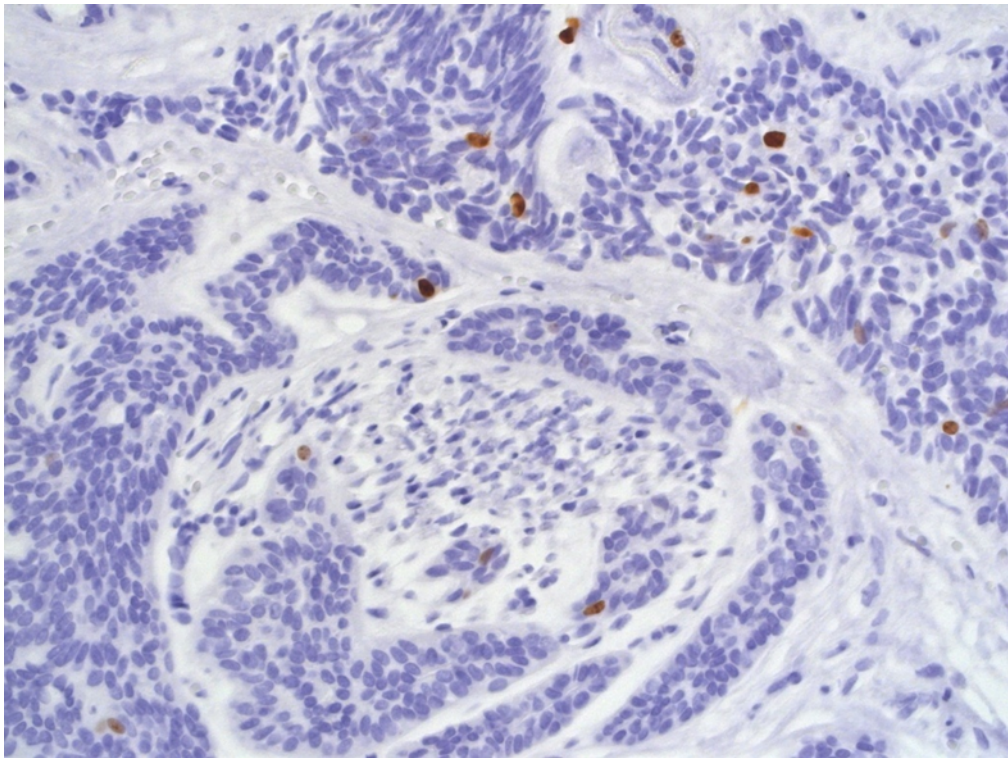


Рисунок 22 – ИГХ реакция при ПАК с антителами к белку Ki-67.
Окр. ДАБ-гематоксилином Майера (×200)

Б. Экспрессия GLUT1

Экспрессия GLUT1 была выявлена в 8 из 10 случаев ПАК. Однако, в отличие от карцином высокой степени злокачественности, окрашивание часто было не диффузным, а гетерогенным, с наличием как позитивных, так и негативных опухолевых гнезд. Интенсивность окрашивания преимущественно варьировала от слабой до умеренной (1–2 балла) (Рисунок 23).

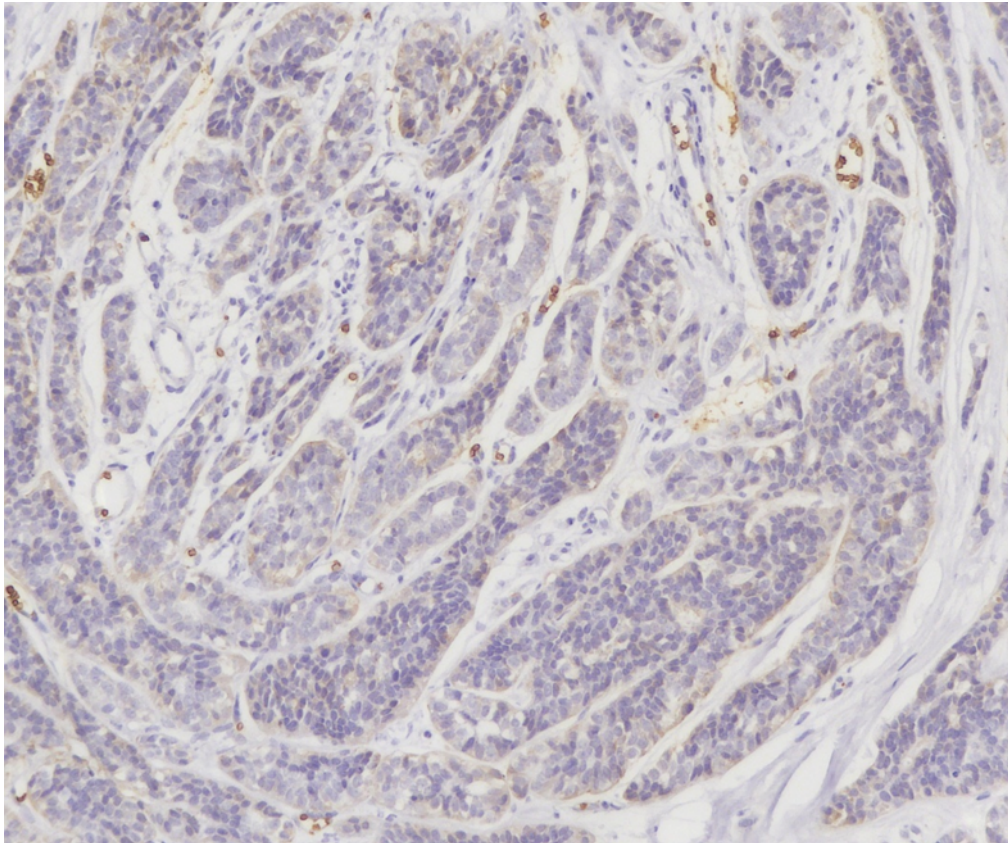


Рисунок 23 – ИГХ реакция при ПАК с антителами к белку GLUT1. Окр. ДАБ-гематоксилином Майера (×100)

В. Синтез TERT

Синтез TERT в группе ПАК была вариабельной. В половине случаев наблюдалось слабое ядерное окрашивание (1 балл), в остальных случаях – умеренное (2 балла). Сильная экспрессия (3 балла), характерная для высокой степени злокачественности карцином, в данной группе не встречалась (Рисунок 24).

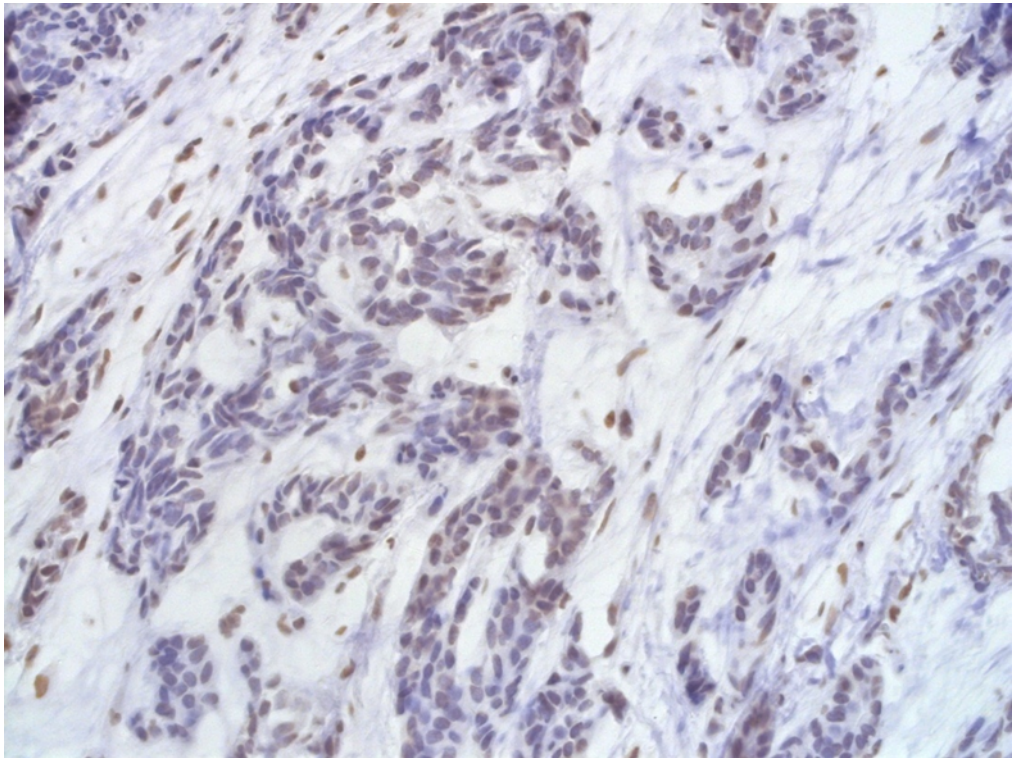


Рисунок 24 – Ядерная реакция к обратной транскриптазе TERT в ПАК.
Окр. ДАБ-гематоксилином Майера (×200)

Полиморфная аденокарцинома продемонстрировала промежуточный уровень пролиферативной и метаболической активности: выше, чем у доброкачественных опухолей, но ниже, чем у карцином высокой степени. Выявленные изменения подтверждают ее биологическую гетерогенность и необходимость комплексной оценки с применением молекулярных маркеров.

3.4. Результаты FISH исследования

Анализ частоты амплификации гена *TERC* и зонда *CCP3* в различных группах опухолей показал выраженные различия. В образцах плеоморфной аденомы амплификация *TERC* и *CCP3* полностью отсутствовала, что отражает хромосомную стабильность этих новообразований. В отличие от этого, в полиморфной аденокарциноме и мукоэпидермоидной карциноме низкой, средней и высокой степени наблюдалось постепенное увеличение частоты амплификации, особенно выраженное в опухолях высокой степени злокачественности. Использование критерия Краскела – Уоллиса показало статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$), что указывает на наличие достоверной связи между уровнем амплификации и степенью злокачественности опухоли (Рисунок 25).

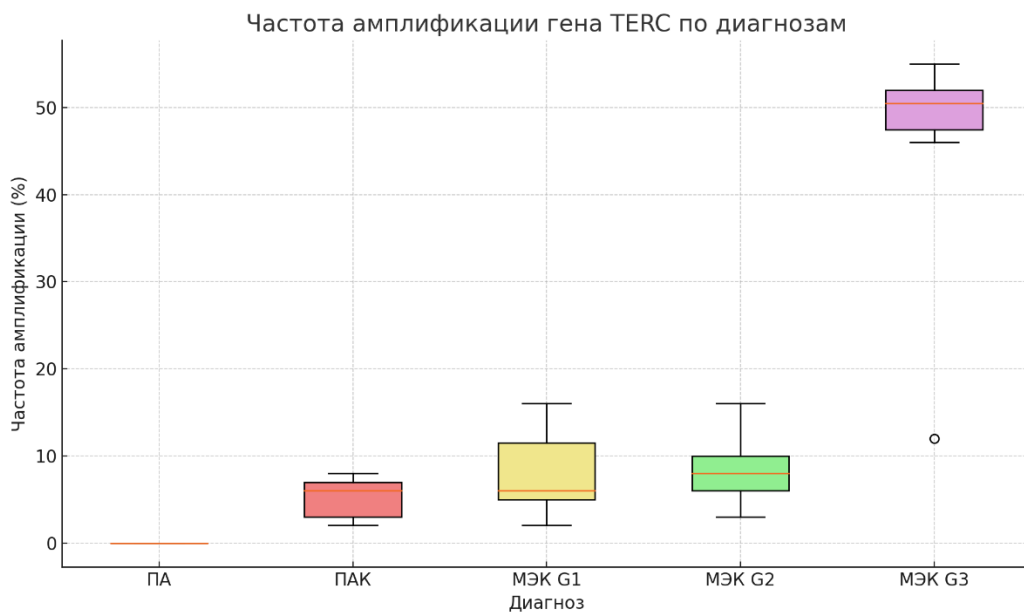


Рисунок 25 – Частота амплификации гена *TERC* по диагнозам

При изучении ПА СЖ методом FISH по зонду *TERC* отмечались сигналы: 2:2.
(Рисунок 26).

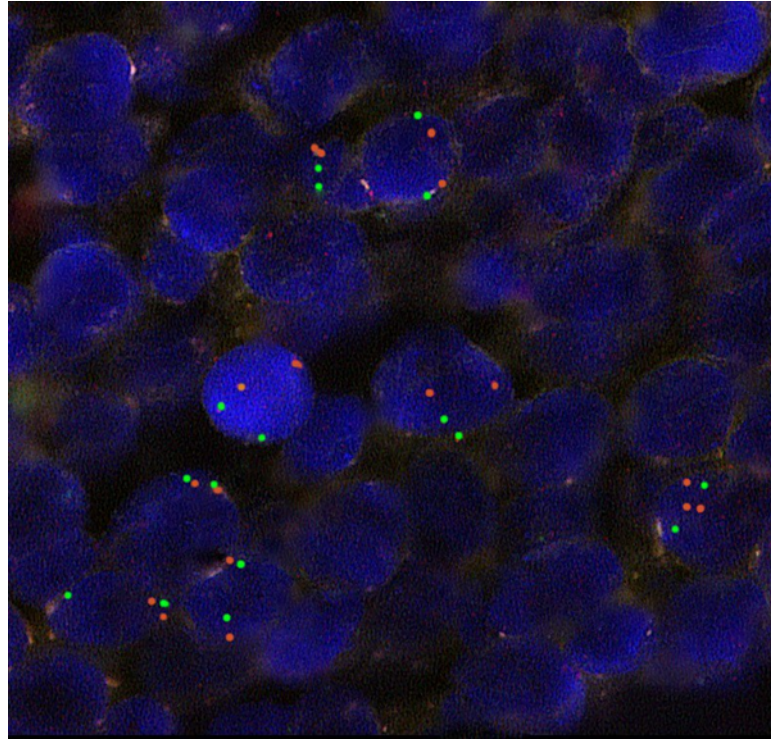


Рисунок 26 – FISH реакция с зондами к генам *TERC* (красные метки) и к области центомеры 3 хромосомы (*CCP3*, зеленые метки) при ПА, $\times 1000$

При изучении МЭК низкой степени злокачественности методом FISH по зонду *TERC* отмечались сигналы: 2:2; 2:3. (Рисунок 27).

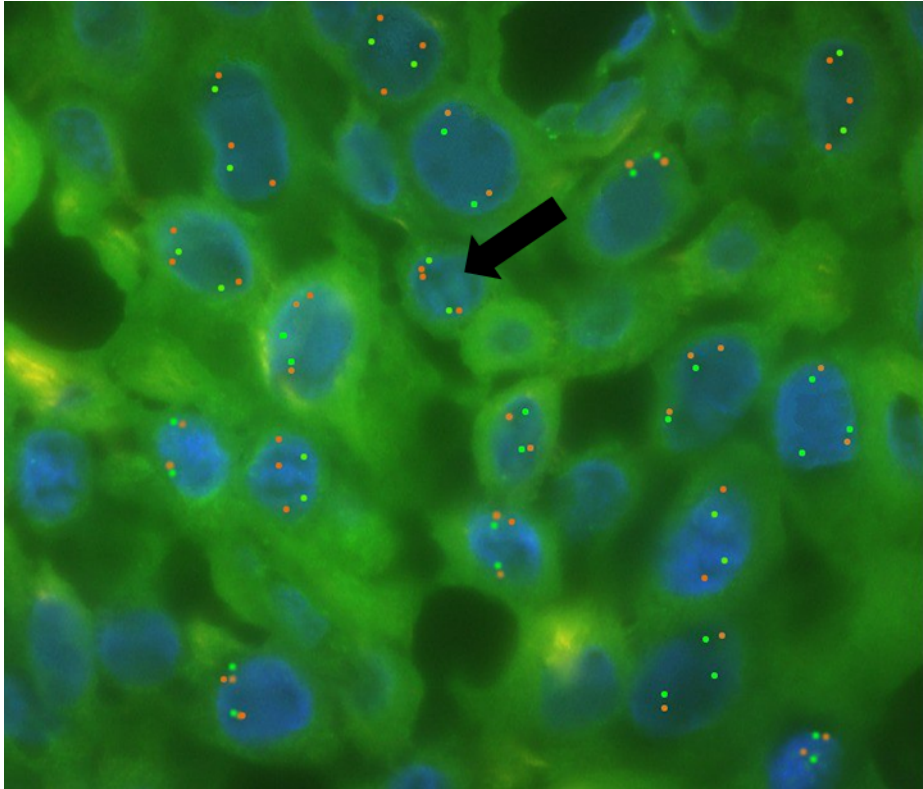


Рисунок 27 – Амплификация *TERC* в МЭК низкой степени злокачественности методом FISH, $\times 1000$

При изучении МЭК средней степени злокачественности методом FISH по зонду *TERC* отмечались сигналы: 2:2; 2:3; 2:4; 3:3 (Рисунок 28).

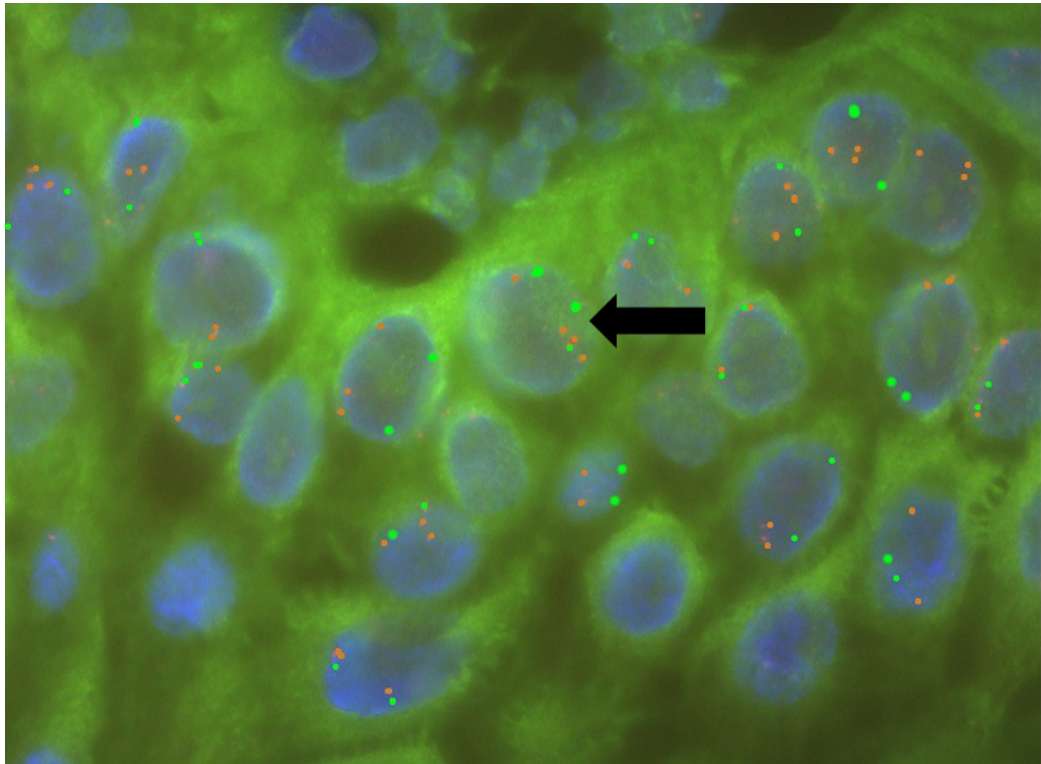


Рисунок 28 – Амплификация *TERC* в МЭК средней степени злокачественности методом FISH, $\times 1000$

При изучении МЭК высокой степени злокачественности методом FISH по зонду *TERC* отмечались сигналы: 2:2; 2:3; 2:4; 3:3; 3:4; 4:4; 4:5 (Рисунок 29).

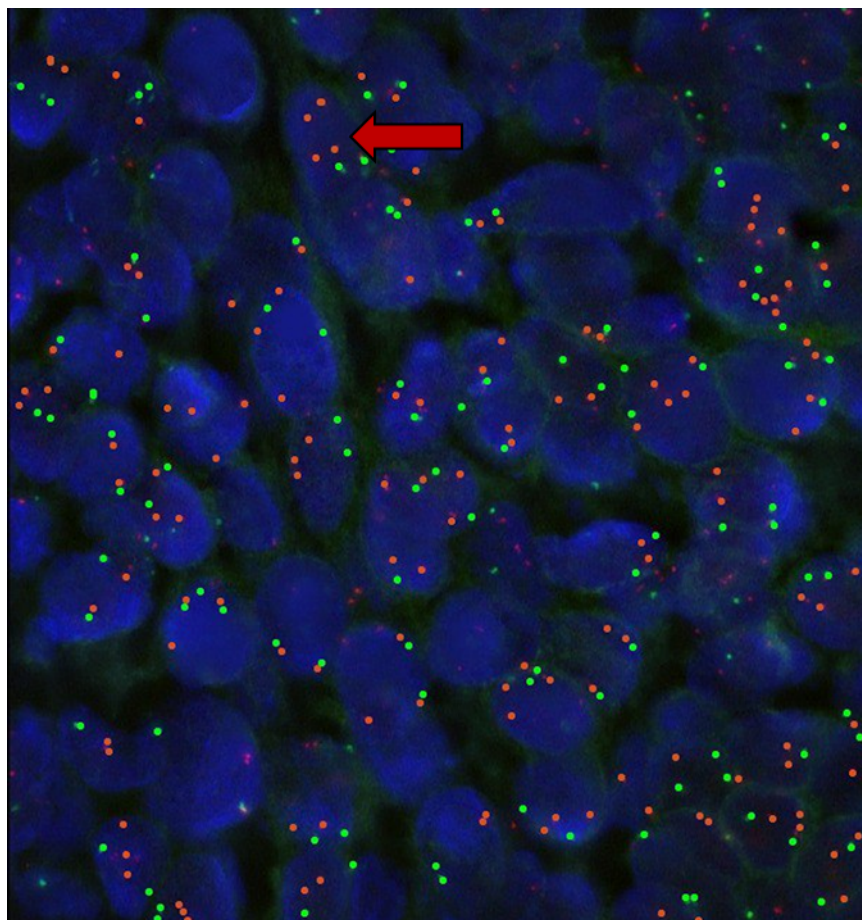


Рисунок 29 – Амплификация *TERC* в МЭК высокой степени злокачественности методом FISH, $\times 1000$

При изучении ПАК методом FISH по зонду *TERC* отмечались сигналы: 2:2; 2:2; 2:3; 2:4; 3:3 (Рисунок 30).

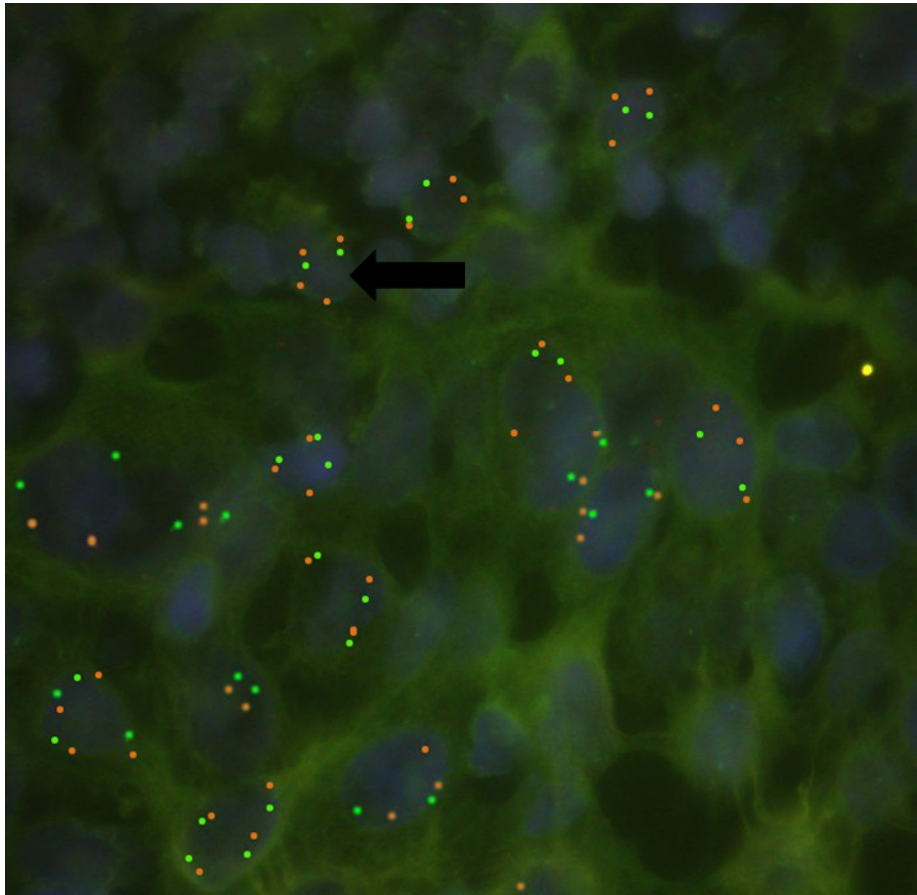


Рисунок 30 – Амплификация *TERC* в ПАК методом FISH, $\times 1000$

Анализ статуса *TERC* показал отсутствие амплификации в доброкачественных опухолях и ее последовательное нарастание в злокачественных новообразованиях, особенно высокой степени злокачественности. Эти результаты подтверждают роль *TERC* как надежного маркера генетической нестабильности и индикатора агрессивного течения.

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют четкую взаимосвязь между пролиферативной активностью (Ki-67), метаболической адаптацией (GLUT1) и активацией теломеразной системы (TERT и *TERC*) в зависимости от гистологического типа и степени злокачественности опухолей слюнных желез. Полученные данные подтверждают, что наибольший вклад в формирование агрессивного фенотипа в мукоэпидермоидной карциноме вносят

эпителиальные и промежуточные клетки, тогда как мукоциты остаются относительно инертными.

Эти результаты не только расширяют существующие представления о молекулярной патологии опухолей слюнных желез, но и позволяют предложить новый подход к их диагностике и стратификации риска, основанный на интеграции морфологических и молекулярных критериев.

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Опухоли слюнных желез, ввиду их выраженной морфологической и биологической гетерогенности, представляют собой одну из наиболее сложных для диагностики и прогнозирования групп новообразований человека. Стандартная гистологическая оценка, являясь основой диагноза, не всегда способна в полной мере отразить биологический потенциал опухоли, что обуславливает необходимость поиска и внедрения в практику объективных молекулярно-генетических маркеров. Настоящее исследование было направлено на решение этой актуальной задачи путем комплексного анализа ключевых процессов, лежащих в основе онкогенеза – пролиферации, метаболической адаптации и клеточной иммортализации – в наиболее распространенных доброкачественных и злокачественных опухолях слюнных желез. Полученные результаты не только согласуются с современными представлениями о канцерогенезе, но и вносят новые, важные данные в понимание патогенеза этих новообразований, а также предлагают пути для объективизации их патоморфологической диагностики.

Центральной задачей исследования была оценка пролиферативной активности и метаболизма глюкозы как фундаментальных свойств, отличающих злокачественные опухоли от доброкачественных. Полученные нами данные убедительно демонстрируют, что экспрессия маркера пролиферации Ki-67 и транспортера глюкозы GLUT1 являются надежными критериями злокачественного опухолевого роста. В группе доброкачественных плеоморфных аденом наблюдались стабильно низкие показатели индекса Ki-67 и практически полное отсутствие экспрессии GLUT1, что соответствует их индолентному клиническому течению и согласуется с данными предыдущих исследований [Valstar M.H. et al., 2022; Czegle I. et al., 2023]. Напротив, в группе злокачественных опухолей, в частности в МЭК, экспрессия обоих маркеров была значительно выше, что подтверждает их роль в поддержании агрессивного фенотипа. Выявленная нами сильная положительная корреляция между индексом Ki-67 и интенсивностью экспрессии GLUT1 в эпидермоидных и промежуточных клетках МЭК ($r_s = 0,68$ и $r_s = 0,52$ соответственно) также подтверждает данные литературы о тесной

взаимосвязи пролиферации и метаболизма [Sojan E., 2018; Фамилья Фриас Д.Р. и др., 2025].

Особое значение имеет проведенный нами топографический анализ экспрессии Ki-67 и GLUT1. Наши данные впервые количественно демонстрируют, что основными носителями пролиферативного и метаболического потенциала в МЭК являются эпидермоидные и промежуточные клетки, в то время как мукоциты остаются относительно инертными. Медианный индекс Ki-67 в эпидермоидных клетках (13,3%) был почти в 10 раз выше, чем в мукоцитах (1,3%). Аналогично, экспрессия GLUT1 была выраженной в эпидермоидных и промежуточных клетках, но практически отсутствовала в мукоцитах. Эти результаты согласуются с наблюдениями de Souza и соавт. (2017), а также Demasi и соавт. (2010), показавших, что экспрессия GLUT1 в основном ассоциируется с солидными эпидермоидными участками опухоли. Таким образом, биологическая агрессивность МЭК определяется не только наличием трехклеточных компонентов, но и их соотношением, а ведущая роль в прогрессии принадлежит именно эпидермоидным и промежуточным клеткам.

Данный феномен имеет важное патогенетическое значение. Он подтверждает гипотезу о том, что промежуточные клетки являются камбиальным элементом, способным дифференцироваться в двух направлениях: в сторону пролиферативно активных эпидермоидных клеток, обеспечивающих рост опухоли, и в сторону терминально дифференцированных мукоцитов, которые выполняют функцию слизиобразования, но теряют способность к активному делению [Sakamoto S. et al., 2025]. Таким образом, биологическая агрессивность МЭК определяется не просто наличием этих трех компонентов, а их количественным соотношением и преобладанием пролиферативно активного пула эпидермоидных и промежуточных клеток.

Эта концепция напрямую связана с проблемой гистологической градации МЭК. В нашем исследовании было подтверждено, что экспрессия Ki-67 и GLUT1 последовательно нарастает с увеличением степени злокачественности опухоли. Однако выявлен «эффект плато»: статистически значимые различия определялись

при переходе от низкой степени (G1) к средней (G2), но не между G2 и G3. Это указывает на то, что ключевой биологический сдвиг в сторону агрессивности происходит именно на этапе перехода от G1 к G2. Дальнейшее прогрессирование до G3, вероятно, связано с другими молекулярными нарушениями (например, мутациями *TP53*) [Bou Zerdan M. et al., 2023; Yang H. et al., 2019]. Подобная особенность также объясняет, почему промежуточная степень злокачественности вызывает наибольшие трудности в диагностике [Nagao T., 2013].

Сравнительный анализ четырех систем градации МЭК (AFIP, Modified Healey, Brandwein, MSKCC) показал, что наибольшая корреляция как с Ki-67 ($rs=0,55$), так и с GLUT1 ($rs=0,50$) выявлена у системы AFIP, несколько ниже – у Modified Healey. Мы связываем это с тем, что данные системы в большей степени учитывают архитектуру опухоли и соотношение клеточных компонентов, что подтверждается нашими результатами. Системы, основанные преимущественно на балльной оценке отдельных признаков (Brandwein, MSKCC), показали более слабую связь с молекулярным профилем, что согласуется с выводами Bou Zerdan M. и соавт. (2023). Таким образом, полученные результаты дают молекулярное обоснование предпочтительности использования систем AFIP и Modified Healey в практике [Фамилья Фриас Д.Р. и др., 2025].

Проведенный сравнительный анализ индекса пролиферации (Ki-67) и метаболической активности (GLUT1) в различных клеточных компонентах МЭК продемонстрировал их тесную взаимосвязь с гистологическими грейдами опухоли. Статистически значимые различия уровней экспрессии Ki-67 и GLUT1 подтверждают последовательное нарастание пролиферативной и метаболической активности при переходе от высокодифференцированных к низкодифференцированным вариантам. При этом выявленные корреляционные связи между обоими маркерами ($rs=0,68$ в эпидермоидных, и $rs=0,52$ – в промежуточных клетках) указывают на синхронное усиление процессов деления и гликолитического метаболизма. Эти данные служат дополнительным подтверждением патогенетической роли пролиферативно активного пула клеток в

формировании агрессивного фенотипа МЭЖ и подчеркивают целесообразность комплексной оценки Ki-67 и GLUT1 при морфологической градации.

Несмотря на то что коэффициенты корреляции между Ki-67, GLUT1 и системами градации не превышали средних значений ($r_s < 0,6$), полученные различия остаются статистически значимыми и отражают биологическую направленность процессов. Это не свидетельствует о низкой релевантности применяемых систем, а лишь подчеркивает ограниченную чувствительность отдельных маркеров при выраженной морфологической гетерогенности опухоли. При использовании интегрального показателя (Ki-67 + GLUT1) согласованность с системами AFIP и Modified Healey возрастает, что указывает на их наибольшую биологическую оправданность. В соответствии с проведенным сопоставлением, приблизительно в 10–15% наблюдений первоначально установленный грейд требует уточнения, преимущественно при расхождении между системами Brandwein/MSKCC и AFIP/Modified Healey, что связано с недооценкой промежуточных форм (G2) и пограничных случаев $G2 \leftrightarrow G3$ (Рисунок 31). Такие данные подтверждают необходимость комплексного молекулярно-генетического подхода при оценке степени злокачественности мукоэпидермоидных карцином.

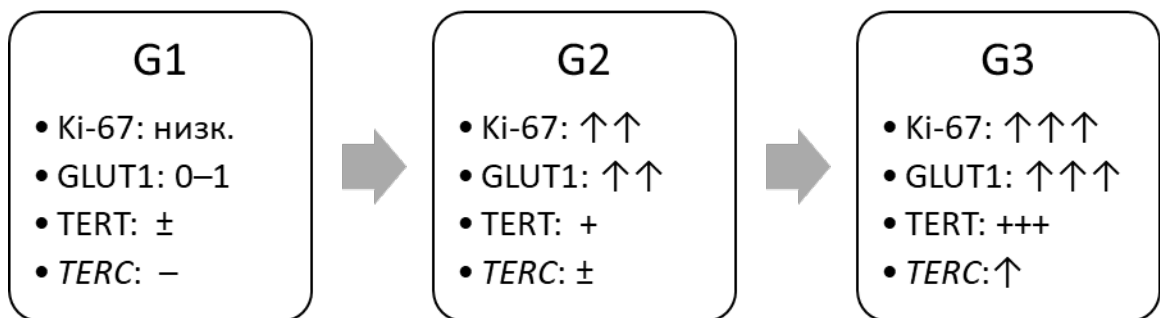


Рисунок 31 – Схема взаимосвязи пролиферации, метаболической активности и гистологической градации МЭЖ

Наряду с Ki-67 и GLUT1, важное место в нашей работе заняли маркеры клеточной иммортализации – TERT и TERC. Согласно нашим данным, экспрессия TERT отсутствовала в большинстве плеоморфных аденом (82,1%), что согласуется с ранними исследованиями Zare-Mirzaie и соавт. (2023), показавшими, что высокая

активность теломеразы характерна для злокачественных опухолей. Подобные данные также были получены в исследованиях Skálová и соавт. (2021) и Yin и Ha (2016), в которых подчеркивается отсутствие мутаций промотора TERT и низкий уровень теломеразной активности в доброкачественных опухолях. Кроме того, Shigeishi и соавт. (2011) показали, что активация TERT наблюдается преимущественно в мукоэпидермоидных карциномах и других злокачественных новообразованиях, но не в ПА. В 17,9% случаев ПА была выявлена слабая экспрессия TERT, что может указывать на формирование небольшого клона клеток, преодолевающих барьер репликативного старения, и подтверждает гипотезу о раннем включении теломеразной активности в механизмы малигнизации [Zare-Mirzaie et al., 2023; Shigeishi H. et al., 2011].

В злокачественных опухолях закономерность была иной: экспрессия TERT прогрессивно возрастала от МЭК низкой степени до высокой степени злокачественности, демонстрируя прямую зависимость от гистологического грейда. Аналогичный, но менее выраженный профиль наблюдался в полиморфной аденокарциноме, что отражает ее клиническую двойственность. Таким образом, TERT можно рассматривать не только как маркер злокачественности, но и как индикатор степени агрессивности.

Особое внимание заслуживает анализ статуса *TERC*. Полученные результаты показывают, что амплификация этого гена является поздним событием в онкогенезе слюнных желез и регистрируется исключительно в злокачественных опухолях (МЭК и ПАК), но отсутствует в ПА. Частота амплификации нарастает с увеличением гистологической градации МЭК, достигая максимума в G3. Это согласуется с данными Bou Zerdan M. и соавт. (2023), а также подтверждает высокую специфичность *TERC* как маркера агрессивного течения.

Таким образом, сопоставление экспрессии Ki-67, GLUT1, TERT и *TERC* с морфологическими признаками и системами градации позволяет предложить интегрированный подход, в котором учитывается не только уровень экспрессии, но и распределение маркеров по различным клеточным компонентам опухоли. Такой

анализ нивелирует влияние гистологической гетерогенности и повышает точность стратификации опухолей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный анализ трех ключевых процессов – пролиферации (Ki-67), метаболической адаптации (GLUT1) и клеточной иммортализации (TERT, *TERC*) – позволил сформировать интегрированную модель прогрессии опухолей слюнных желез.

На раннем этапе (ПА с подозрением на злокачественную трансформацию, МЭК G1) опухоли характеризуются низкой экспрессией Ki-67, отсутствием белка GLUT1 и амплификации *TERC*, а также слабой или отсутствующей экспрессией TERT, что соответствует индолентному течению.

На промежуточном этапе (МЭК G2) наблюдается резкое увеличение экспрессии Ki-67 и GLUT1, сопровождаемое умеренной активацией TERT и амплификацией *TERC*. Этот биологический сдвиг отражает переход к агрессивному фенотипу.

На позднем этапе (МЭК G3) формируется максимальная экспрессия всех маркеров, включая амплификацию *TERC*, что свидетельствует о полной активации теломеразной системы и закреплении агрессивного клона.

Одним из ключевых методологических достижений настоящей работы стало внедрение пошагового подхода: первичная локализация экспрессии GLUT1 использовалась для выявления метаболически активных зон опухоли, после чего в этих зонах проводился подсчет индекса Ki-67. Такой алгоритм обеспечивает топографически точную и биологически обоснованную оценку пролиферативной активности, исключая влияние низкоактивных клеток (мукоцитов), и может быть рассмотрен как новая модель морфофункциональной градации МЭК.

ВЫВОДЫ

1. В доброкачественных опухолях слюнных желез (ПА) наблюдается низкая пролиферативная активность эпителиальных клеток (Ki-67 – Me 3,2% [1,3;6,7]), отсутствие значимой экспрессии TERT и переносчика глюкозы GLUT1, отсутствие амплификации гена *TERC*, что отражает их индолентное биологическое поведение.
2. В злокачественных опухолях (МЭК, ПАК) выявлена достоверно более высокая пролиферативная активность по данным Ki-67 – Me 22,1 [17,65; 32,97], высокая экспрессия маркеров метаболической адаптации GLUT1 – Me 2 [0; 3] и иммортализации TERT – Me 2 [0; 3], уровень экспрессии которых коррелирует со степенью злокачественности опухоли.
3. Установлена выраженная внутриопухолевая гетерогенность мукоэпидермоидной карциномы: пролиферативная активность (Ki-67) и экспрессия GLUT1 максимальны в эпидермоидных клетках (Ki-67: Me 13,3 [9,3; 18,35]; GLUT1: Me 2 [1; 3]) и промежуточных клетках (Ki-67: Me 7,5 [5,3; 10,7]; GLUT1: Me 1 [1; 2]), тогда как мукоциты характеризуются пролиферативной и метаболической инертностью (Ki-67: Me 2,35 [0,0; 3,85]; GLUT1: Me 0 [0; 1]).
4. Сравнительный анализ систем градации МЭК показал, что система AFIP обладает наибольшей корреляцией с объективными биомаркерами агрессивности (Ki-67, GLUT1), что делает её предпочтительной для клинического использования. Система Modified Healey также показала высокую биологическую валидность.
5. Амплификация гена *TERC* является специфическим признаком злокачественности в изученной группе. Она выявлена в клетках мукоэпидермоидной и полиморфной аденокарциномы, коррелирует с гистологическим грейдом, но полностью отсутствует в плеоморфной аденоме.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования, позволяют сформулировать ряд практических рекомендаций, направленных на улучшение и объективизацию патоморфологической диагностики опухолей слюнных желез, а также на повышение прогностической точности и персонализацию ведения пациентов.

1. Для дифференциальной диагностики сложных случаев ОСЖ рекомендуется использование ИГХ-панели Ki-67 + GLUT1. Сочетание низкого Ki-67 (<5%) и отсутствия GLUT1 с высокой вероятностью указывает на доброкачественный процесс.

2. При гистологической градации мукоэпидермоидной карциномы рекомендуется применять прицельную оценку пролиферативной активности в солидных (эпидермоидных/промежуточных) участках опухоли, игнорируя зоны скопления мукоцитов, для исключения ложно заниженных результатов.

3. В патологоанатомической практике для градации МЭК целесообразно отдавать приоритет системам AFIP или Modified Healey как наиболее биологически обоснованным.

4. Пациентам с плеоморфной аденомой, в образцах которой выявлена экспрессия TERT (даже при доброкачественной опухоли), рекомендуется более тщательное динамическое наблюдение, ввиду потенциального риска накопления генетических нарушений.

5. FISH-анализ амплификации *TERC* может быть рекомендован как дополнительный метод стратификации риска при карциномах средней степени злокачественности для уточнения прогноза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКК – аденокистозная карцинома

АциКК – ацинарно-клеточная карцинома

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИГХ – иммуногистохимическое исследование

МЭК – мукоэпидермоидная карцинома

ОСЖ – опухоли слюнных желез

ПА – плеоморфная аденома

ПАК – полиморфная аденокарцинома

СЖ – слюнные железы

AFIP – Armed Forces Institute of Pathology (Институт патологии Вооруженных сил)

ALT – Alternative Lengthening of Telomeres (Альтернативное удлинение теломер)

CCP3 – Chromosome 3 Centromere Probe (Зонд к центромере хромосомы 3)

CDK – Cyclin-Dependent Kinase (Циклин-зависимая киназа)

CKI – CDK inhibitor (Ингибитор циклин-зависимых киназ)

FISH – Fluorescence *in situ* Hybridization (Флуоресцентная гибридизация *in situ*)

GLUT1 – Glucose Transporter 1 (Транспортер глюкозы 1)

HER2 – Human Epidermal growth factor Receptor 2 (Рецептор эпидермального фактора роста человека 2)

IQR – Interquartile Range (Интерквартильный размах)

MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center

pRb – Retinoblastoma protein (Белок ретинобластомы)

SMA – Smooth Muscle Actin (Гладкомышечный актин)

TERC – Telomerase RNA Component (РНК-компонент теломеразы)

TERT – Telomerase Reverse Transcriptase (Обратная транскриптаза теломеразы)

TMA – Tissue Microarray (Тканевые матрицы)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Денисов, Е. В. Роль ингибиторов циклин-зависимых киназ в регуляции клеточного цикла и канцерогенезе / Е. В. Денисов, Н. В. Литвяков. – DOI 10.21294/1814-4861-2017-16-3-87-95 // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 87–95.
2. Золотарев, К. А. Опухоли слюнных желез у детей / К. А. Золотарев, И. А. Казанцева, А. В. Лыженков. – DOI 10.17116/patol20198104160 // Архив патологии. – 2019. – Т. 81, № 4. – С. 60–66.
3. Ивина, А. А. Молекулярно-генетические критерии малигнизации эпителия слизистой оболочки рта / А. А. Ивина, Ю. О. Тигай, О. Ф. Рабинович [и др.] // *Clinical and Experimental Morphology*. – 2023. – № 3. – С. 45–52.
4. Имянитов, Е. Н. Молекулярная онкология: клинические аспекты / Е. Н. Имянитов. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2007. – 112 с. – ISBN 978-5-91410-004-9.
5. Клинические рекомендации. Злокачественные новообразования слюнных желез. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2024.
6. Кондратьева, Т. Т. Теломеры и теломераза в биологии и медицине / Т. Т. Кондратьева, А. В. Павлов, А. В. Аверьянов. – DOI 10.18093/0869-0189-2018-28-3-349-359 // Пульмонология. – 2018. – Т. 28, № 3. – С. 349–359.
7. Мерабишвили, В. М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России / В. М. Мерабишвили, А. М. Мерабишвили. – СПб.: Ладога, 2016. – 284 с. – ISBN 978-5-98635-089-3.
8. Мудунов, А. М. Прогностическое значение индекса пролиферации Ki-67 при злокачественных опухолях головы и шеи / А. М. Мудунов, И. Н. Исаев, П. А. Исаев [и др.]. – DOI 10.17650/2222-1468-2020-10-1-36-45 // Опухоли головы и шеи. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 36–45.
9. Нуров, А. У. Злокачественные новообразования слюнных желез: заболеваемость, факторы прогноза, современные подходы к лечению / А. У. Нуров, А. М. Мудунов, В. В. Девятко. – DOI 10.17650/2222-1468-2017-7-2-58-69 // Опухоли головы и шеи. – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 58–69.

10. Оловников, А. М. Опухоли головы и шеи / А. М. Оловников. – 5-е изд. – М.: Практическая медицина, 2013. – 478 с. – ISBN 978-5-98811-253-3.
11. Оловников, А. М. Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов / А. М. Оловников // Биохимия. – 2019. – Т. 84, № 11. – С. 1543–1554.
12. Романко, Ю. С. Экспрессия циклина D1 и ее прогностическое значение при раке слюнных желез / Ю. С. Романко. – DOI 10.18821/1028-9984-2018-23-1-4-9 // Российский онкологический журнал. – 2018. – Т. 23, № 1. – С. 4–9.
13. Стукань, А. И. Роль ингибиторов циклин-зависимых киназ p16 и p21 при раке головы и шеи / А. И. Стукань, И. С. Романов, А. М. Мудунов. – DOI 10.17650/2222-1468-2019-9-2-54-62 // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 54–62.
14. Умеров, Э. Р. Метаболическое перепрограммирование опухолевых клеток / Э. Р. Умеров, А. А. Заборовский, А. В. Литвицкий. – DOI 10.29296/24999490-2021-03-03 // Молекулярная медицина. – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 18–26.
15. Фамилья Фриас, Д. Р. Оценка пролиферативной активности и метаболизма глюкозы при мукоэпидермоидной карциноме / Д. Р. Фамилья Фриас, З. Ю. Висаитова, Ю. О. Тигай [и др.]. – DOI 10.24075/vrgmu.2025.017 // Вестник РГМУ. – 2025. – № 2. – С. 4–10.
16. Фамилья Фриас, Д. Р. Полиморфная аденокарцинома слюнной железы / Д. Р. Фамилья Фриас, М. Н. Большаков, И. И. Бабиченко. – DOI 10.17116/stomat202310204159 // Стоматология. – 2023. – Т. 102, № 4. – С. 59–63.
17. Фриас, Д. Р. Ф. Транспорт глюкозы и пролиферативная активность при мукоэпидермоидной карциноме / Д. Р. Ф. Фриас, В. З. Висаитова, Ю. О. Тигай. – DOI 10.31088/SEM2025.14.4.49-54 // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2025. – Т. 14, № 4. – С. 49–54.
18. Чойнзонов, Е. Л. Генетическая нестабильность и ее роль в канцерогенезе / Е. Л. Чойнзонов, М. Р. Мухамедов, Н. В. Литвяков // Сибирский онкологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 5–13.

19. Abdelmoneim, N. A. Microsecretory adenocarcinoma: simplifying the diagnosis... / N. A. Abdelmoneim, A. M. Elfouly, N. A. Abou Madawi. – DOI 10.1186/s13000-025-01628-z // *Diagnostic Pathology*. – 2025. – Vol. 20, № 1. – Art. 34.
20. Adwani, A. Prognostic biomarkers for salivary adenoid cystic carcinoma / A. Adwani, S. Kheur, M. Kheur, P. Mahajan. – DOI 10.4103/ccij.ccij_110_20 // *Clinical Cancer Investigation Journal*. – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 153–181.
21. Ahn, B. Salivary gland neoplasms with MAML2 translocation / B. Ahn, S.-H. Choi, D. Kim [et al.]. – DOI 10.1097/PAS.0000000000002110 // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2023. – Vol. 47, № 10. – P. 1085–1095.
22. Albalawi, E. Genetic rearrangements in salivary gland tumors / E. Albalawi. – DOI 10.7759/cureus.61639 // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, № 6. – Art. e61639.
23. Alberts, B. *Molecular Biology of the Cell* / B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis [et al.]. – ISBN 978-0815344322. – 6th ed. – New York: Garland Science, 2015. – 1464 p.
24. AlQudah, L. Benign tumor of the oral tongue after malignant diagnosis / L. AlQudah, C. A. Colaianni, V. Murrah, B. Singer. – DOI 10.1016/j.oooo.2025.04.170 // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. – 2025. – Vol. 140, № 3. – P. e123.
25. Alsanie, I. Distribution of salivary gland tumours / I. Alsanie, S. Rajab, H. Cottom [et al.]. – DOI 10.1007/s12105-022-01459-0 // *Head and Neck Pathology*. – 2022. – Vol. 16. – P. 1043–1054.
26. Altavilla, G. Expression of p53, Ki-67 and HPV DNA / G. Altavilla, A. Staffieri, G. Busatto [et al.]. – DOI 10.3109/00016480802620647 // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2009. – Vol. 129, № 11. – P. 1242–1249.
27. Alves, F. A. PCNA, Ki-67 and p53 in salivary gland tumours / F. A. Alves, F. R. Pires, O. P. de Almeida [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijom.2004.01.010 // *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2004. – Vol. 33, № 6. – P. 593–597.
28. Ancey P. B., Contat C., Meylan E. Glucose transporters in cancer / P. B. Ancey, C. Contat, E. Meylan. – DOI 10.1111/febs.14577 // *FEBS Journal*. – 2018. – Vol. 285, № 16. – P. 2926–2943.

29. Andrea, S. Metastasising pleomorphic adenoma of the parotid gland / S. Andrea, L. Carlotta, S. Marina [et al.]. – DOI 10.1007/s12663-025-02472-w // *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. – 2025. – Vol. 24. – P. 664–673.
30. Andreasen, S. PLAG1 and HMGA2 rearrangements in lacrimal gland tumors / S. Andreasen, S. L. von Holstein, P. Homøe. – DOI 10.1111/aos.13667 // *Acta Ophthalmologica*. – 2018. – Vol. 96, № 7. – P. 756–762.
31. Andreasen, S. PRKD1 mutation in polymorphous adenocarcinoma / S. Andreasen, L. C. Melchior, K. Kiss. – DOI 10.1002/ency.21959 // *Cancer Cytopathology*. – 2018. – Vol. 126, № 8. – P. 590–600.
32. Antony, J. Carcinoma ex pleomorphic adenoma / J. Antony, V. Gopalan, R. A. Smith, A. K. Lam. – DOI 10.1007/s12105-011-0281-z // *Head and Neck Pathology*. – 2012. – Vol. 6, № 1. – P. 1–9.
33. Artandi, S. E. Telomeres and telomerase in cancer / S. E. Artandi, R. A. DePinho. – DOI 10.1093/carcin/bgp268 // *Carcinogenesis*. – 2010. – Vol. 31, № 1. – P. 9–18.
34. Asahina, M. PLAG1 fusion genes in pleomorphic adenoma / M. Asahina, T. Saito, T. Hayashi, Y. Fukumura. – DOI 10.1111/his.13759 // *Histopathology*. – 2019. – Vol. 75, № 3. – P. 357–367.
35. Auclair, P. L. Tumors of the Salivary Glands / P. L. Auclair, G. L. Ellis, R. K. Goode–Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1992. – 457 p.
36. Bakkalci, D. Risk factors for Epstein–Barr virus–associated cancers / D. Bakkalci, Y. Jia, J. R. Winter [et al.]. – DOI 10.7189/jogh.10.010405 // *Journal of Global Health*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – Art. 010405.
37. Batsakis, J. G. Histopathologic grading of mucoepidermoid carcinomas / J. G. Batsakis, M. A. Luna. – DOI 10.1177/000348949009901015 // *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. – 1990. – Vol. 99, № 10 (Pt 1). – P. 835–838.
38. Beal, K. P. Radiation-induced salivary gland tumors / K. P. Beal, B. Singh, D. Kraus [et al.]. – DOI 10.1097/00130404-200311000-00006 // *Cancer Journal*. – 2003. – Vol. 9, № 6. – P. 467–471.
39. Bensaad, K. TIGAR / K. Bensaad, A. Tsuruta, M. A. Selak [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2006.05.036 // *Cell*. – 2006. – Vol. 126, № 1. – P. 107–120.

40. Blackburn, E. H. Switching and signaling at the telomere / E. H. Blackburn. – DOI 10.1016/S0092-8674(01)00492-5 // *Cell*. – 2001. – Vol. 106, № 6. – P. 661–673.
41. Bokhari, M. R. Pleomorphic adenoma / M. R. Bokhari, J. Greene // *StatPearls*. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
42. Borah, S. TERT promoter mutations in urothelial cancer / S. Borah, K. Loya, K. Figg [et al.]. – DOI 10.1126/science.1260200 // *Science*. – 2015. – Vol. 347. – P. 1006–1010.
43. Bou Zerdan, M. Molecular targets in mucoepidermoid carcinoma / M. Bou Zerdan, P. A. Kumar, D. Zaccarini [et al.]. – DOI 10.3390/biomedicines11020519 // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11, № 2. – P. 519.
44. Boukheris, H. Incidence of carcinoma of major salivary glands in the USA / H. Boukheris, R. E. Curtis, C. E. Land, G. M. Dores. – DOI 10.1158/1055-9965.EPI-09-0638 // *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. – 2009. – Vol. 18, № 11. – P. 2899–2906.
45. Boukheris, H. Risk of salivary gland cancer after childhood cancer / H. Boukheris, M. Stovall, E. S. Gilbert [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijrobp.2012.06.015 // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. – 2013. – Vol. 85, № 3. – P. 776–783.
46. Brandwein, M. S. Mucoepidermoid carcinoma / M. S. Brandwein, K. Ivanov, D. I. Wallace [et al.]. – DOI 10.1097/00000478-200107000-00001 // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2001. – Vol. 25, № 7. – P. 835–845.
47. Broseghini, E. Salivary gland cancers / E. Broseghini, F. Carosi, M. Berti [et al.]. – DOI 10.3390/cancers17040660 // *Cancers*. – 2025. – Vol. 17, № 4. – P. 660.
48. Bury, D. High grade transformation of salivary gland acinic cell carcinoma / D. Bury, M. Dafalla, S. Ahmed, H. Hellquist. – DOI 10.1016/j.prp.2016.08.005 // *Pathology – Research and Practice*. – 2016. – Vol. 212, № 11. – P. 1059–1063.
49. Bussari, S. Ki-67 in benign and malignant salivary gland tumors / S. Bussari, S. M. Ganvir, M. Sarode, P. A. Jeergal // *Journal of Contemporary Dental Practice*. – 2018. – Vol. 19, № 4. – P. 429–434.
50. Campisi, J. Cellular senescence: when bad things happen to good cells / J. Campisi, F. d’Adda di Fagagna. – DOI 10.1038/nrm2233 // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2007. – Vol. 8, № 9. – P. 729–740.

51. Cao, Y. Increased copy number of the TERT and TERC telomerase subunit genes in cancer cells / Y. Cao, T. M. Bryan, R. R. Reddel. – DOI 10.1111/j.1349-7006.2008.00815.x // *Cancer Science*. – 2008. – Vol. 99, № 6. – P. 1092–1099.
52. Carvalho, K. C. GLUT1 expression in malignant tumors and its use as an immunodiagnostic marker / K. C. Carvalho, I. W. Cunha, R. M. Rocha [et al.]. – DOI 10.1590/s1807-59322011000600008 // *Clinics (Sao Paulo)*. – 2011. – Vol. 66, № 6. – P. 965–972.
53. Cesare, A. Alternative lengthening of telomeres: models, mechanisms and implications / A. Cesare, R. Reddel. – DOI 10.1038/nrg2763 // *Nature Reviews Genetics*. – 2010. – Vol. 11. – P. 319–330.
54. Chen, J. L. Functional analysis of the pseudoknot structure in human telomerase RNA / J. L. Chen, C. W. Greider. – DOI 10.1073/pnas.0502259102 // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2005. – Vol. 102, № 23. – P. 8079–8084.
55. Chiosea, S. I. Subsets of salivary duct carcinoma defined by morphologic and genetic alterations / S. I. Chiosea, L. D. R. Thompson, I. Weinreb [et al.]. – DOI 10.1002/cncr.30179 // *Cancer*. – 2016. – Vol. 122, № 18. – P. 2909–2918.
56. Cipriani, N. A. Mucoepidermoid carcinoma: comparison of grading systems and prognosis / N. A. Cipriani, J. J. Lusardi, J. McElherne [et al.]. – DOI 10.1097/PAS.0000000000001252 // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2019. – Vol. 43, № 7. – P. 885–897.
57. Cong, Y. Human telomerase and its regulation / Y. Cong, W. E. Wright, J. W. Shay. – DOI 10.1128/MMBR.66.3.407-425.2002 // *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. – 2002. – Vol. 66. – P. 407–425.
58. Cormier, C. Myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma with novel TERT mutation / C. Cormier, S. Agarwal. – DOI 10.1007/s12105-021-01346-0 // *Head and Neck Pathology*. – 2022. – Vol. 16, № 1. – P. 322–330.
59. Costa, R. F. Molecular aspects of mucoepidermoid and adenoid cystic carcinoma / R. F. Costa, C. A. de Oliveira, Á. N. Gomes [et al.]. – DOI 10.1007/s12105-024-01629-2 // *Head and Neck Pathology*. – 2024. – Vol. 18. – Art. 34.

60. Czegle, I. Genetic mutations in mitochondrial-driven cancer growth / I. Czegle, C. Huang, P. G. Soria [et al.]. – DOI 10.3390/life13040996 // *Life*. – 2023. – Vol. 13, № 4. – Art. 996.
61. da Silva, F. J. Molecular profile of adenoid cystic carcinoma / F. J. da Silva, J. C. Jr. de Azevedo, A. C. L. Ralph [et al.]. – DOI 10.3389/fonc.2023.1191218 // *Frontiers in Oncology*. – 2023. – Vol. 13. – Art. 1191218.
62. da Silva, G. M. Apoptotic signaling in salivary mucoepidermoid carcinoma / da G. M. Silva, V. Saavedra, R. C. F. Ianez. – DOI 10.1002/hed.25763 // *Head & Neck*. – 2019. – Vol. 41, № 7. – P. 2061–2069.
63. de Jager, V. D. Novel PPP2R2A:PRKD1 fusion in salivary gland carcinoma / V. D. de Jager, S. A. H. J. de Visscher, E. Schuurung [et al.]. – DOI 10.1002/gcc.23122 // *Genes, Chromosomes & Cancer*. – 2023. – Vol. 62, № 5. – P. 297–300.
64. de Lange, T. Shelterin: the protein complex that safeguards human telomeres / T. de Lange. – DOI 10.1101/gad.1346005 // *Genes & Development*. – 2005. – Vol. 19, № 18. – P. 2100–2110.
65. de Lange, T. Shelterin-mediated telomere protection / T. de Lange. – DOI 10.1146/annurev-genet-032918-021921 // *Annual Review of Genetics*. – 2018. – Vol. 52. – P. 223–247.
66. de Morais, E. F. Prognostic significance of adenoid cystic carcinoma parameters / E. F. de Morais, H. G. de Farias Morais, R. de Almeida Freitas, R. D. Coletta. – DOI 10.3390/dj11110262 // *Dentistry Journal*. – 2023. – Vol. 11, № 11. – Art. 262.
67. de Souza, L. B. Immunoexpression of GLUT-1 in salivary gland tumors / L. B. de Souza, L. C. de Oliveira, C. F. W. Nonaka [et al.]. – DOI 10.1007/s00405-017-4530-y // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2017. – Vol. 274, № 6. – P. 2549–2556.
68. Demasi, A. P. GLUT1 expression in mucoepidermoid carcinoma / A. P. Demasi, A. F. Costa, A. Altemani [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2613.2009.00702.x // *International Journal of Experimental Pathology*. – 2010. – Vol. 91, № 2. – P. 107–113.
69. Dong, N. Pleomorphic adenoma of the epiglottis / N. Dong, D. Li, F. Yang [et al.]. – DOI 10.1097/MD.00000000000044541 // *Medicine*. – 2025. – Vol. 104, № 37. – Art. e44541.

70. Dyshlovoy, S. A. Warburg effect selectivity in prostate cancer / S. A. Dyshlovoy, D. N. Pelageev, J. Hauschild [et al.]. – DOI 10.3390/md18050251 // *Marine Drugs*. – 2020. – Vol. 18, № 5. – Art. 251.
71. El-Naggar, A. K. WHO Classification of Head and Neck Tumours / A. K. El-Naggar, J. K. C. Chan, J. R. Grandis [et al.]. – 5th ed. – Lyon: IARC, 2022.
72. Engeland, K. Cell cycle regulation: p53–p21–RB signaling / K. Engeland. – DOI 10.1038/s41418-022-00988-z // *Cell Death and Differentiation*. – 2022. – Vol. 29. – P. 946–960.
73. Evans, H. L. Polymorphous low-grade adenocarcinoma of minor salivary glands / H. L. Evans, J. G. Batsakis. – DOI 10.1002/1097-0142(19840215)53:4<935::AID-CNCR2820530420>3.0.CO;2-V // *Cancer*. – 1984. – Vol. 53, № 4. – P. 935–942.
74. Familia Frias, D. R. Activity and glucose metabolism in mucoepidermoid carcinoma / D. R. F. Frias, V. Z. Visaitova, O. Tigai Yu., A. A. Ivina // *Вестник РГМУ*. – 2025. – № 2. – С. 49–54.
75. Familia Frias, D. R. Comparative study of immunohistochemical markers in mucoepidermoid carcinoma / D. R. Familia Frias, I. I. Babichenko. – EDN PRTWTM // *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. – 2022. – № 4. – С. 35–38.
76. Faur, A. C. Ki-67 and p53 in salivary tumors/ A. C. Faur, I. Sas, A. G. Motoc, M. Cornianu // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. 105–110.
77. Fehr, A. Mucoepidermoid carcinoma and MAML2 genotyping / A. Fehr, S. Werenicz, P. Trocchi [et al.]. – DOI 10.1007/s00428-021-03146-x // *Virchows Archiv*. – 2021. – Vol. 479. – P. 975–985.
78. Feijoo, P. Telomere-dependent genomic integrity / P. Feijoo, D. Dominguez, L. Tusell, A. Genescà. – DOI 10.2174/1381612820666140630085416 // *Current Pharmaceutical Design*. – 2014. – Vol. 20, № 41. – P. 6375–6385.
79. Fonseca, F. P. Molecular signature of salivary gland tumors / F. P. Fonseca, M. Sena Filho, A. Altemani [et al.]. – DOI 10.1111/jop.12329 // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2016. – Vol. 45, № 2. – P. 101–110.

80. Fu, J. Y. Salivary gland carcinoma in Shanghai (2003–2012) / J. Y. Fu, C. X. Wu, S. K. Shen [et al.]. – DOI 10.1186/s12885-019-5564-x // BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19. – Art. 350.
81. Fumagalli, M. Telomeric DNA damage and DDR activation / M. Fumagalli, F. Rossiello, M. Clerici [et al.]. – DOI 10.1038/ncb2466 // Nature Cell Biology. – 2012. – Vol. 14. – P. 355–365.
82. Gaspar, T. B. Telomere maintenance mechanisms in cancer / T. B. Gaspar, A. Sá, J. M. Lopes [et al.]. – DOI 10.3390/genes9050241. // Genes. – 2018. – Vol. 9, № 5. – Art. 241.
83. Gerdes, J. Production of monoclonal antibody Ki-67 / J. Gerdes, U. Schwab, H. Lemke, H. Stein. – DOI 10.1002/ijc.2910310104 // International Journal of Cancer. – 1983. – Vol. 31, № 1. – P. 13–20.
84. Gharib, E. Colorectal carcinogenesis and therapeutic strategies / E. Gharib, G. A. Robichaud. – DOI 10.3390/ijms25179463 // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – Vol. 25, № 17. – Art. 9463.
85. Gnepp, D. R. Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck / D. R. Gnepp, J. A. Bishop. – 3rd ed. – Philadelphia: Elsevier, 2021. – 1136 p. – ISBN 978-0323528073.
86. Gontarz, M. Salivary gland tumours in children / M. Gontarz, G. Wszyńska-Pawełec, J. Zapła. – DOI 10.1016/j.ijom.2017.06.004 // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2018. – Vol. 47, № 1. – P. 11–15.
87. Goode, R. K. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands / R. K. Goode, P. L. Auclair, G. L. Ellis. – DOI 10.1002/(SICI)1097-0142(19980401)82:7<1217::AID-CNCR2>3.0.CO;2-C // Cancer. – 1998. – Vol. 82, № 7. – P. 1217–1224.
88. Guan, L. TERT-expressing cells in salivary gland regeneration / L. Guan, V. Viswanathan, Y. Jiang, Y. Jiang // Genes & Development. – 2024. – Vol. 38, № 11–12. – P. 569–586.
89. Gupta, H. Histopathological study of epithelial salivary gland tumors and Ki-67 labeling index: дис. ... канд. мед. наук / H. Gupta; Rajasthan University of Health Sciences. – М., 2019. – 145 p.

90. Hamamoto, Y. Immunohistochemistry in secretory and acinic cell carcinoma / Y. Hamamoto, H. Harada, M. Kohara [et al.]. – DOI 10.1007/s00795-020-00256-4 // *Medical Molecular Morphology*. – 2021. – Vol. 54. – P. 23–30.
91. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: new dimensions / D. Hanahan. – DOI 10.1158/2159-8290.CD-21-1059 // *Cancer Discovery*. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 31–46.
92. Hanahan, D. Hallmarks of cancer: the next generation / D. Hanahan, R. A. Weinberg. – DOI 10.1016/j.cell.2011.02.013 // *Cell*. – 2011. – Vol. 144, № 5. – P. 646–674.
93. Hayflick L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1965 Mar;37:614-36. doi: 10.1016/0014-4827(65)90211-9.
94. Healy, W. V. Mucoepidermoid carcinoma of salivary gland origin / W. V. Healy, K. H. Perzin, L. Smith. – DOI 10.1002/1097-0142(197008)26:2<368::AID-CNCR2820260215>3.0.CO;2-8 // *Cancer*. – 1970. – Vol. 26, № 2. – P. 368–388.
95. Hellquist, H. Histological classification of benign salivary gland tumours / H. Hellquist, A. Paiva-Correia, V. Vander Poorten [et al.]. – DOI 10.1007/s12325-019-01007-3 // *Advances in Therapy*. – 2019. – Vol. 36, № 8. – P. 1950–1974.
96. Heselmeyer-Haddad, K. TERC amplification predicts cervical cancer / Heselmeyer-K. Haddad, K. Sommerfeld, N. M. White [et al.]. – DOI 10.1016/S0002-9440(10)62341-3 // *American Journal of Pathology*. – 2005. – Vol. 166, № 4. – P. 1229–1238.
97. Hicks, J. Mucoepidermoid carcinoma in children and adolescents / J. Hicks, C. Flaitz. – DOI 10.1016/S1368-8375(00)00033-6 // *Oral Oncology*. – 2000. – Vol. 36, № 5. – P. 454–460.
98. Horiuchi, C. FDG-PET and GLUT1 in pleomorphic adenomas / C. Horiuchi, M. Tsukuda, T. Taguchi [et al.]. – DOI 10.1007/s12149-008-0162-z // *Annals of Nuclear Medicine*. – 2008. – Vol. 22, № 8. – P. 693–698.
99. Isam, A. Mucoepidermoid carcinoma in Sudan / A. Isam, I. Elmamoun, S. Ibrahim [et al.]. – DOI 10.1007/s12663-024-02288-0 // *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. – 2025. – Vol. 24. – P. 454–466.
100. Jawanda, M. K. Polymorphous adenocarcinoma: case report / M. K. Jawanda, R. Narula, S. Gupta, P. Gupta. – DOI 10.4103/jomfp.JOMFP_286_20 // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. – 2021. – Vol. 25, № 3. – P. 517–522.

101. Jensen, E. Paediatric cancers of the head and neck: an umbrella review / E. Jensen, B. Poirier, R. Logan [et al.]. – DOI 10.1016/j.yjps.2025.100226 // *Journal of Pediatric Surgery Open*. – 2025. – Vol. 12. – Art. 100226.
102. Johnson, N. W. Etiology and risk factors / N. W. Johnson, B. Gupta, D. J. Speicher [et al.]. – DOI 10.1201/9781351138543-3 // *Oral Oncology: Etiology and Risk Factors*. – Boca Raton: CRC Press, 2018. – P. 25–60.
103. Jones-Weinert, C. Telomere function and regulation from mouse models to human ageing and disease / C. Jones-Weinert, L. Mainz, J. Karlseder. – DOI 10.1038/s41580-024-00800-5 // *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. – 2025. – Vol. 26. – P. 297–313.
104. Kasten, M. pRb and the Cdks in apoptosis and the cell cycle / M. Kasten, A. Giordano. – DOI 10.1038/sj.cdd.4400323 // *Cell Death and Differentiation*. – 1998. – Vol. 5. – P. 132–140.
105. Katabi, N. Evolving concepts and new entities in the 2017 WHO classification of salivary gland tumors / N. Katabi, B. Xu // *Surgical Pathology Clinics*. – 2018. – Vol. 11, № 3. – P. 567–584.
106. Katabi, N. Expanding the histological spectrum of salivary gland neoplasms with HMGA2::WIF1 fusion / N. Katabi, P. Sukhadia, S. E. DiNapoli, I. Weinreb // *Histopathology*. – 2024. – Online first.
107. Katabi, N. Oncocytoid salivary tumors: differential diagnosis and utility of newly described immunohistochemistry / N. Katabi // *Head and Neck Pathology*. – 2024. – Online first.
108. Katabi, N. Prognostic features in mucoepidermoid carcinoma with emphasis on histologic grading / N. Katabi, R. Ghossein, S. Ali [et al.]. – DOI 10.1111/his.12488 // *Histopathology*. – 2014. – Vol. 65, № 6. – P. 793–804.
109. Katabi, N. Salivary gland neoplasms: diagnostic approach and ancillary tools / N. Katabi, B. Xu // *Surgical Pathology Clinics*. – 2018. – Vol. 11, № 3. – P. 585–604.
110. Kato, S. Genomic landscape of salivary gland tumors / S. Kato, S. K. Elkin, M. Schwaederle [et al.]. – DOI 10.18632/oncotarget.4554 // *Oncotarget*. – 2015. – Vol. 6, № 28. – P. 25631–25645.

111. Kaur, K. Molecular pathology in the diagnosis of salivary gland tumours / K. Kaur, S. Mehta, S. Vanik [et al.]. – DOI 10.1007/s00405-022-07326-6 // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2022. – Vol. 279. – P. 3769–3783.
112. Kent, L. N. The broken cycle: E2F dysfunction in cancer / L. N. Kent, G. Leone. – DOI 10.1038/s41568-019-0143-7 // *Nature Reviews Cancer*. – 2019. – Vol. 19. – P. 326–338.
113. Kim, J. J. Novel telomerase splice isoform protecting lung cancer cells / J. J. Kim, A. Ahn, J. Y. Ying, A. T. Ludlow. – DOI 10.1038/s41598-025-90639-3 // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 6787.
114. Klussmann, J. P. Bilateral Warthin tumor risk in heavy smokers / J. P. Klussmann, C. Wittekindt, S. F. Preuss [et al.]. – DOI 10.1080/00016480600740605 // *Acta Oto-Laryngologica*. – 2006. – Vol. 126, № 11. – P. 1213–1217.
115. Kobayashi, K. Nerve growth factor and perineural invasion in adenoid cystic carcinoma / K. Kobayashi, M. Ando, Y. Saito [et al.]. – DOI 10.1177/0194599815584762 // *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. – 2015. – Vol. 153, № 2. – P. 218–224.
116. Kokalj Vokač, N. SOX2 and hTERT gene amplifications in OSCC / N. Kokalj Vokač, B. Čizmarević, A. Zagorac [et al.]. – DOI 10.1186/1755-8166-7-5 // *Molecular Cytogenetics*. – 2014. – Vol. 7. – Art. 5.
117. Kokubun, K. Intraoral minor salivary gland tumors in Japan / K. Kokubun, T. Chujo, K. Yamamoto [et al.]. – DOI 10.1007/s12105-023-01551-z // *Head and Neck Pathology*. – 2023. – Vol. 17. – P. 739–750.
118. Kordzińska-Cisek, I. Salivary gland cancer—epidemiology / I. Kordzińska-Cisek. – DOI 10.5603/NJO.2018.0005 // *Nowotwory. Journal of Oncology*. – 2018. – Vol. 68, № 1. – P. 23–31.
119. Kotwall, C. A. Smoking as an etiologic factor in Warthin's tumor / C. A. Kotwall. – DOI 10.1016/S0002-9610(05)80725-1 // *American Journal of Surgery*. – 1992. – Vol. 164, № 6. – P. 646–647.
120. Kraus, D. Ghrelin promotes oral tumor cell proliferation via GLUT1 / D. Kraus, J. Reckenbeil, M. Wenghoefer [et al.]. – DOI 10.1007/s00018-015-2048-2 // *Cellular and Molecular Life Sciences*. – 2016. – Vol. 73, № 6. – P. 1287–1299.

121. Kungoane, T. The prognostic significance of Ki-67, MCM2 and p53 in salivary gland neoplasms: thesis / T. Kungoane. – University of Limpopo, 2015.
122. Kuzenko, Y. V. Pathogenesis of Warthin's tumors / Y. V. Kuzenko, A. M. Romanuk, O. O. Dyachenko, O. Hudymenko. – DOI 10.1556/1646.8.2016.2.2 // *Interventional Medicine & Applied Science*. – 2016. – Vol. 8, № 2. – P. 41–48.
123. Larsen, S. R. Prognostic significance of Ki-67 in salivary gland carcinomas / S. R. Larsen, K. Bjørndal, C. Godballe. – DOI 10.1111/j.1600-0714.2012.01148.x // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2012. – Vol. 41, № 8. – P. 598–602.
124. Lee, H. Tumor size and cancer-related gene profiles in salivary gland tumors / H. Lee, D. Ahn, J. H. Sohn [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2019. – Vol. 12, № 7. – P. 2809–2816.
125. Levi, S. Epidemiology of oral and salivary gland cancer in children / S. Levi, A. Zini, S. Fischman, R. Czerninski. – DOI 10.1016/j.oraloncology.2017.03.003 // *Oral Oncology*. – 2017. – Vol. 69. – P. 59–64.
126. Li, Z. Ki-67 expression in lung adenocarcinoma subtypes / Z. Li, F. Li, C. Pan [et al.] // *Lung Cancer*. – 2021. – Vol. 153. – P. 122–131.
127. Liberti, M. V. The Warburg effect in cancer cells / M. V. Liberti, J. W. Locasale. – DOI 10.1016/j.tibs.2015.12.001 // *Trends in Biochemical Sciences*. – 2016. – Vol. 41, № 3. – P. 211–218.
128. Lima-Souza, R. A. Acinic cell carcinoma with high-grade transformation / R. A. Lima-Souza, T. C. Kimura, M. W. A. Gonçalves [et al.]. – DOI 10.1016/j.oooo.2025.01.303 // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. – 2025. – Vol. 139, № 5. – P. e59.
129. Lin, Q. Q. Adenoid cystic carcinoma: gene expression and targeted therapy / Q. Q. Lin, J. L. Sun, F. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s44178-023-00030-3 // *Holistic Integrative Oncology*. – 2023. – Vol. 2. – P. 7.
130. Liu, H. hTERT amplification and cervical carcinogenesis / H. Liu, S. Liu, H. Wang [et al.]. – DOI 10.1186/1746-1596-7-147 // *Diagnostic Pathology*. – 2012. – Vol. 7. – Art. 147.

131. Liu, H. X. HPV infection and prognostic markers in salivary ACC / H. X. Liu, M. Wu, Y. M. Sun [et al.] // *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. – 2017. – Vol. 10, № 7. – P. 7882–7889.
132. Liu, K. Inhibition of ACC proliferation via GLUT1 knockdown: preprint / K. Liu, J. L. Zhu, Y. Y. Bao [et al.]. – Research Square, 2023. – DOI 10.21203/rs.3.rs-3430559/v1.
133. Liu, Y. Poorly differentiated adenocarcinoma of the sublingual gland / Y. Liu, X. Yang, G. Li, Z. Zhang. – DOI 10.1016/j.oraloncology.2025.107478 // *Oral Oncology*. – 2025. – Vol. 167. – Art. 107478.
134. Luukkaa, H. Ki-67 and p53 as tumor markers in salivary gland malignancies / H. Luukkaa, P. Klemi, I. Leivo, T. Vahlberg. – DOI 10.1080/02841860500543208 // *Acta Oncologica*. – 2006. – Vol. 45, № 6. – P. 669–675.
135. Luukkaa, H. Salivary gland cancer in Finland (1991–1996) / H. Luukkaa, P. Klemi, I. Leivo [et al.]. – DOI 10.1080/00016480600617784 // *Acta Otolaryngologica*. – 2006. – Vol. 126, № 9. – P. 1044–1049.
136. Malgaonkar, N. I. p27 expression in salivary gland neoplasms / N. I. Malgaonkar, A. Abuderman, M. Y. Kharmia [et al.]. – DOI 10.7860/JCDR/2016/16719.8071 // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2016. – Vol. 10, № 7. – P. ZC01–ZC04.
137. Malumbres, M. Cell cycle, CDKs and cancer / M. Malumbres, M. Barbacid. – DOI 10.1038/nrc2602 // *Nature Reviews Cancer*. – 2009. – Vol. 9, № 3. – P. 153–166.
138. Malumbres, M. To cycle or not to cycle in cancer / M. Malumbres, M. Barbacid. – DOI 10.1038/35106065 // *Nature Reviews Cancer*. – 2001. – Vol. 1, № 3. – P. 222–231.
139. Markov, N. Mitochondrial and bioenergetic adaptations in colorectal cancer / N. Markov, S. Sabirova, G. Sharapova [et al.]. – DOI 10.1038/s41419-025-07596-y // *Cell Death & Disease*. – 2025. – Vol. 16. – P. 253.
140. Martínez, P. Telomere-driven diseases and therapies / P. Martínez, M. A. Blasco. – DOI 10.1083/jcb.201610111 // *Journal of Cell Biology*. – 2017. – Vol. 216, № 4. – P. 875–887.
141. Martínez-Reyes, I. Mitochondrial TCA metabolites in physiology and disease / I. Martínez-Reyes, N. S. Chandel. – DOI 10.1038/s41467-019-13668-3 // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 102.

142. Matsuyama, A. PLAG1 expression in pleomorphic adenomas / A. Matsuyama, M. Hisaoka, Y. Nagao [et al.]. – DOI 10.1007/s00428-011-1063-4 // *Virchows Archiv.* – 2011. – Vol. 458. – P. 583–592.
143. Mauceri, R. Polymorphous adenocarcinoma: systematic review / R. Mauceri, M. Coppini, G. Alecci, A. Cordova // *Cancers.* – 2024. – Vol. 16, № 1. – P. 220.
144. McHugh, C. H. Prognostic factors in mucoepidermoid carcinoma / C. H. McHugh, D. B. Roberts, A. K. El-Naggar [et al.]. – DOI 10.1002/cncr.26697 // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118, № 16. – P. 3928–3936.
145. McKenzie, J. Epidemiology of salivary gland tumours / J. McKenzie, J. Lockyer, T. Singh, E. Nguyen. – DOI 10.1016/j.bjoms.2022.11.005 // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2023. – Vol. 61, № 2. – P. 158–165.
146. Menon, A. Lifestyle and microbiome in oral cancer development / A. Menon, V. S. Mutalik, Y. Chen [et al.]. – DOI 10.3390/cancers17071094 // *Cancers.* – 2025. – Vol. 17, № 7. – Art. 1094.
147. Miller, L. E. Molecular therapeutic targets for adenoid cystic carcinoma / L. E. Miller, V. Au, T. E. Mokhtari [et al.]. – DOI 10.3390/cancers14040992 // *Cancers.* – 2022. – Vol. 14, № 4. – P. 992.
148. Mineta, H. GLUT1 expression in hypopharyngeal carcinoma / H. Mineta, K. Miura, S. Takebayashi [et al.] // *Anticancer Research.* – 2002. – Vol. 22, № 6B. – P. 3489–3494.
149. Miyabe, S. p27(Kip1), Ki-67 and CRTC1-MAML2 in mucoepidermoid carcinoma / S. Miyabe, M. Okabe, H. Nagatsuka, Y. Hasegawa // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2009. – Vol. 67, № 4. – P. 857–865.
150. Modan, B. Increased risk of salivary gland tumors after low-dose irradiation / B. Modan, A. Chetrit, E. Alfandary [et al.]. – DOI 10.1097/00005537-199807000-00026 // *The Laryngoscope.* – 1998. – Vol. 108. – P. 1095–1097.
151. Moretz-Sohn, P. F. Minor salivary gland cancer of the head and neck / P. F. Moretz-Sohn, F. L. Dias, C. M. de Carvalho Marques. – DOI 10.1007/s11912-022-01356-3 // *Current Oncology Reports.* – 2023. – Vol. 25. – P. 173–179.

152. Morgan, D. O. The Cell Cycle: Principles of Control / D. O. Morgan. – London: New Science Press, 2007. – 297 p. – ISBN 978-0878935086.
153. Mori, Y. GLUT1 expression and poor prognosis in salivary gland tumors / Y. Mori, K. Tsukinoki, M. Yasuda [et al.]. – DOI 10.1016/j.oraloncology.2006.06.006 // Oral Oncology. – 2007. – Vol. 43, № 6. – P. 563–569.
154. Mu, N. Diagnostic and prognostic markers in thyroid carcinoma with focus on TERT activation: диссертация / N. Mu. – Stockholm: Karolinska Institutet, 2021.
155. Mueckler, M. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters / M. Mueckler, B. Thorens. – DOI 10.1016/j.mam.2012.07.001 // Molecular Aspects of Medicine. – 2013. – Vol. 34, № 2–3. – P. 121–138.
156. Nagao, T. Dedifferentiation and high-grade transformation in salivary gland carcinomas / T. Nagao. – DOI 10.1007/s12105-013-0458-8 // Head and Neck Pathology. – 2013. – Vol. 7, Suppl. 1. – P. 37–47.
157. Nagla, M. S. Prognostic significance of GLUT-1 and p-Src in mucoepidermoid carcinoma / M. S. Nagla, L. E. Amin. – DOI 10.21608/edj.2021.97874.1800 // Egyptian Dental Journal. – 2022. – Vol. 68, № 1. – P. 371–386.
158. Namboodiripad, P. C. Immunological markers for malignant salivary gland tumors / P. C. Namboodiripad. – DOI 10.1016/j.jobcr.2014.05.003 // Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. – 2014. – Vol. 4, № 2. – P. 127–134.
159. Nguyen, L. H. HER2/neu and Ki-67 in mucoepidermoid carcinoma / L. H. Nguyen, M. J. Black, M. Hier [et al.]. – DOI 10.2310/7070.2003.11438 // Journal of Otolaryngology. – 2003. – Vol. 32, № 5. – P. 328–331.
160. Nikolic, N. p16/p14 hypermethylation and telomere instability in salivary gland tumors / N. Nikolic, B. Anicic, J. Carkic [et al.]. – DOI 10.1016/j.archoralbio.2015.08.011 // Archives of Oral Biology. – 2015. – Vol. 60, № 11. – P. 1662–1666.
161. Nonaka, T. Immunohistochemical profile of polymorphous adenocarcinoma / T. Nonaka, H. Takei. – DOI 10.1007/s12105-022-01453-6 // Head and Neck Pathology. – 2022. – Vol. 16, № 4. – P. 980–990.

162. Ochal-Choińska, A. Cytogenetics and molecular biology of salivary gland tumours / A. Ochal-Choińska, E. Osuch-Wójcikiewicz. – DOI 10.5114/wo.2016.61847 // Contemporary Oncology. – 2016. – Vol. 20, № 4. – P. 281–286.
163. Okabe, M. Prognostic significance of p27 and Ki-67 in mucoepidermoid carcinoma / M. Okabe, H. Inagaki, T. Murase [et al.] // Oral Oncology. – 2001. – Vol. 37, № 7. – P. 613–620.
164. Olovnikov, A. M. A theory of marginotomy in polynucleotide synthesis / A. M. Olovnikov. – DOI 10.1016/0022-5193(73)90198-7 // Journal of Theoretical Biology. – 1973. – Vol. 41, № 1. – P. 181–190.
165. Owosho, A. A. HMGA2 immunoexpression in pleomorphic adenoma / A. A. Owosho, O. M. Adesina, O. Odujoko [et al.] // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. – 2022. – Vol. 15, № 2. – P. 63–71.
166. Paiva-Correia, A. TERT promoter methylation in parotid tumours / A. Paiva-Correia, J. Apolónio, A. Nadal [et al.]. – DOI 10.3390/currenco132060312 // Current Oncology. – 2025. – Vol. 32, № 6. – P. 312.
167. Palm, W. Shelterin and telomere protection / W. Palm, T. de Lang. – DOI 10.1146/annurev.genet.41.110306.130350e // Annual Review of Genetics. – 2008. – Vol. 42. – P. 301–334.
168. Passador-Santos, F. Cell cycle proteins in myoepithelial carcinoma / F. Passador-Santos, M. Grönroos, J. Irish [et al.]. – DOI 10.1007/s00428-015-1889-2 // Virchows Archiv. – 2016. – Vol. 468. – P. 305–312.
169. Persson, M. MYB/MYBL1 in adenoid cystic carcinoma / M. Persson, M. K. Andersson, Y. Mitani [et al.]. – DOI 10.3390/cancers14153691 // Cancers. – 2022. – Vol. 14, № 15. – P. 3691.
170. Piao, Y. HPV in salivary gland carcinomas / Y. Piao, S. Guo, J. Li, T. Zhang // Head & Neck. – 2020. – Vol. 42, № 9. – P. 2395–2404.
171. Pinheiro, J. Clinical behavior of salivary gland tumors / J. Pinheiro, M. Sá Fernandes, A. R. Pereira, J. M. Lopes. – DOI 10.20344/amp.9023 // Acta Medica Portuguesa. – 2018. – Vol. 31, № 11. – P. 641–647.

172. Pires, F. R. Intra-oral minor salivary gland tumors / F. R. Pires, G. A. Pringle, de O. P. Almeida, S. Y. Chen. – DOI 10.1016/j.oraloncology.2006.04.008 // *Oral Oncology*. – 2007. – Vol. 43, № 5. – P. 463–470.
173. Powell, S. Molecular analysis of adenoid cystic carcinoma / S. Powell, K. Kulakova, K. Hanratty [et al.]. – DOI 10.3390/cancers16162868 // *Cancers*. – 2024. – Vol. 16, № 16. – P. 2868.
174. Prabhu, S. R. Epstein–Barr virus and head and neck cancer / S. R. Prabhu, D. F. Wilson // *Journal (Canadian Dental Association)*. – 2016. – Vol. 82. – P. g2.
175. Qannam, A. Histological grading methods in mucoepidermoid carcinoma / A. Qannam, I. O. Bello. – DOI 10.4103/0377-4929.191765 // *Indian Journal of Pathology & Microbiology*. – 2016. – Vol. 59, № 4. – P. 457–462.
176. Radunović, M. The role of CMV and EBV in salivary gland cancer: thesis / M. Radunović. – Belgrade: University of Belgrade, 2016. – 185 p.
177. Sadetzki, S. Smoking and parotid gland tumors / S. Sadetzki, B. Oberman, L. Mandelzweig [et al.]. – DOI 10.1002/cncr.23381 // *Cancer*. – 2008. – Vol. 112, № 9. – P. 1974–1982.
178. Sakamoto, S. Trabecular growth pattern in mucoepidermoid carcinoma / S. Sakamoto, F. Ide, M. Hoshino [et al.]. – DOI 10.1111/pin.70016 // *Pathology International*. – 2025. – Vol. 75. – P. 323–325.
179. Saleh, E. Adenoid cystic carcinoma of salivary glands / E. Saleh, A. Ukwasi. – DOI 10.1155/2023/7401458 // *International Journal of Otolaryngology*. – 2023. – Art. 7401458.
180. Sanabria, A. Elective neck dissection in salivary gland tumors / A. Sanabria, P. Bradley, R. de Bree [et al.]. – DOI 10.1016/j.anorl.2025.02.001 // *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. – 2025. – Vol. 142, № 3. – P. 135–142.
181. Santamaria, D. Cyclins and CDKs in development and cancer / D. Santamaria, S. Ortega. – DOI 10.2741/1871 // *Frontiers in Bioscience*. – 2006. – Vol. 11. – P. 1164–1188.
182. Santana, D. A. Hedgehog signaling in polymorphous adenocarcinoma / D. A. Santana, C. V. L. De Oliveira. – DOI 10.1111/jop.70057 // *Journal of Oral Pathology & Medicine*. – 2025. – Vol. 54, № 3. – P. 241–249.

183. Santana, T. Biomarkers in salivary duct carcinoma / T. Santana, A. Pavel, P. Martinek [et al.]. – DOI 10.1016/j.humpath.2019.08.009 // *Human Pathology*. – 2019. – Vol. 93. – P. 37–47.
184. Sasaki, E. S100-positive stroma in basal cell adenoma / E. Sasaki, K. Masago, Y. Fujita. – DOI 10.1007/s00428-025-04240-0 // *Virchows Archiv*. – 2025.
185. Scarini, J. F. ECM heterogeneity in carcinoma ex pleomorphic adenoma / J. F. Scarini, R. A. de Lima-Souza, L. Lavareze [et al.]. – DOI 10.3389/froh.2023.942604 // *Frontiers in Oral Health*. – 2023. – Vol. 4. – Art. 942604.
186. Scarini, J. F. HIF-1 α , GLUT-1, FASN in carcinoma ex pleomorphic adenoma / J. F. Scarini, L. F. Rosa, R. A. L. Souza [et al.]. – DOI 10.1111/odi.13332 // *Oral Diseases*. – 2020. – Vol. 26, № 6. – P. 1190–1199.
187. Schmidt, J. C. Human telomerase: biogenesis and activation / Schmidt J. C., Cech T. R. // *Genes & Development*. – 2015. – Vol. 29, № 11. – P. 1095–1105. – DOI 10.1101/gad.263863.115.
188. Scholzen, T. The Ki-67 protein / T. Scholzen, J. Gerdes. – DOI 10.1002/(SICI)1097-4652(200003)182:3<311::AID-JCP1>3.0.CO;2-9 // *Journal of Cellular Physiology*. – 2000. – Vol. 182, № 3. – P. 311–322.
189. Sebastião, A. P. M. PRKD-altered polymorphous adenocarcinoma / A. P. M. Sebastião, B. Xu, J. R. Lozada [et al.] // *Human Pathology*. – 2020. – Vol. 106. – P. 65–74.
190. Seethala, R. R. Grading of salivary gland carcinomas / R. R. Seethala. – DOI 10.1007/s12105-009-0102-4 // *Head and Neck Pathology*. – 2009. – Vol. 3, № 1. – P. 69–77.
191. Seethala, R. R. Histologic grading and prognostic biomarkers / R. R. Seethala. – DOI 10.1097/PAP.0b013e318202645a // *Advances in Anatomic Pathology*. – 2011. – Vol. 18, № 1. – P. 29–45.
192. Semenza, G. L. Hypoxic tumor microenvironment in cancer progression / G. L. Semenza. – DOI 10.1016/j.bbamcr.2015.05.036 // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2016. – Vol. 1863, № 3. – P. 382–391.

193. Seville, L. L. pRB/E2F and cell cycle regulation / L. L. Seville, N. Shah, A. D. Westwell, W. C. Chan. – DOI 10.2174/1568009053765816 // *Current Cancer Drug Targets*. – 2005. – Vol. 5, № 3. – P. 159–170.
194. Shaobo, Z. Immunohistochemistry in salivary gland tumors / Z. Shaobo, C. Schuerch, J. Hunt. – DOI 10.5858/arpa.2014-0167-RA // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2015. – Vol. 139, № 1. – P. 55–66.
195. Shay, J. W. Senescence and immortalization: telomerase role / J. W. Shay, W. E. Wright. – DOI 10.1093/carcin/bgh296 // *Carcinogenesis*. – 2005. – Vol. 26, № 5. – P. 867–874.
196. Shay, J. W. Telomeres and telomerase in aging and cancer / J. W. Shay. – DOI 10.1158/2159-8290.CD-16-0062 // *Cancer Discovery*. – 2016. – Vol. 6, № 6. – P. 584–593.
197. Shay, J. W. Telomeres and telomerase in cancer and aging / J. W. Shay, W. E. Wright. – DOI 10.1667/0033-7587(2001)155[0188:TATIFC]2.0.CO;2 // *Radiation Research*. – 2001. – Vol. 155, № 1, Pt. 2. – P. 188–193.
198. Sherr, C. J. CDK inhibitors in G1-phase regulation / C. J. Sherr, J. M. Roberts. – DOI 10.1101/gad.13.12.1501 // *Genes & Development*. – 1999. – Vol. 13, № 12. – P. 1501–1512.
199. Shigeishi, H. Telomerase activity in salivary gland carcinomas / H. Shigeishi, M. Sugiyama, H. Tahara [et al.] // *Oncology Letters*. – 2011. – Vol. 2, № 5. – P. 845–850.
200. Shrestha, M. CDK4/6 inhibitors and the pRB–E2F1 axis in triple-negative breast cancer / M. Shrestha, D. Y. Wang, Y. Ben-David [et al.]. – DOI 10.1038/s41389-023-00475-1 // *Oncogenesis*. – 2023. – Vol. 12. – P. 29.
201. Shuvalov, O. Phytochemicals and metabolic pathways in cancer / O. Shuvalov, Y. Kirdeeva, A. Daks [et al.]. – DOI 10.3390/antiox12112012 // *Antioxidants*. – 2023. – Vol. 12, № 11. – P. 2012.
202. Siddique, S. Role of Ki-67 in grading of mucoepidermoid carcinomas / S. Siddique, H. U. Din, S. N. Hashmi [et al.] // *Journal of Rawalpindi Medical College*. – 2015. – Vol. 19, № 2.

203. Skalova, A. High-grade transformation in salivary gland carcinomas / A. Skalova, I. Leivo, H. Hellquist [et al.]. – DOI 10.1097/PAP.0000000000000298 // *Advances in Anatomic Pathology*. – 2021. – Vol. 28, № 3. – P. 107–118.
204. Skálová, A. Update from the 5th edition WHO classification: salivary glands / A. Skálová, M. D. Hycza, I. Leivo. – DOI 10.1007/s12105-022-01420-1 // *Head and Neck Pathology*. – 2022. – Vol. 16, № 1. – P. 40–53.
205. Sojan, E. Assessment of GLUT1 expression in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma: thesis / E. Sojan. – ProQuest Dissertation Publishing, 2018.
206. Sood, N. Histologic grading of mucoepidermoid carcinoma / N. Sood, S. Meena, R. Gupta, S. Gupta. – DOI 10.4103/jcrt.jcrt_1341_22 // *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. – 2024. – Vol. 20, № 1. – P. 57–61.
207. Speight P. M., Barrett A. W. Salivary gland tumours: diagnostic challenges and an update on the latest WHO classification // *Diagnostic Histopathology*. — 2020. — Vol. 26, № 4. — P. 147–158. — DOI: 10.1016/j.mpdhp.2020.01.001.
208. Starska, K. GLUT1/GLUT3 expression in laryngeal cancer / K. Starska, E. Forma, P. Józwiak [et al.]. – DOI 10.1007/s13277-014-2838-4 // *Tumour Biology*. – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 2309–2321.
209. Stenman, G. Fusion oncogenes in salivary gland tumors / G. Stenman. – DOI 10.1007/s12105-013-0462-z // *Head and Neck Pathology*. – 2013. – Vol. 7, suppl. 1. – P. 12–19.
210. Stenman, G. New molecular biomarkers in salivary gland cancers / G. Stenman, F. Persson, M. K. Andersson. – DOI 10.1016/j.oraloncology.2014.04.008 // *Oral Oncology*. – 2014. – Vol. 50, № 8. – P. 683–690.
211. Stine, Z. E. MYC, metabolism and cancer / Z. E. Stine, Z. E. Walton, B. J. Altman [et al.]. – DOI 10.1158/2159-8290.CD-15-0507 // *Cancer Discovery*. – 2015. – Vol. 5, № 10. – P. 1024–1039.
212. Sučić, M. Cytopathology of Warthin’s tumour / M. Sučić, N. Ljubić, L. Perković [et al.]. – DOI 10.1111/cyt.12830 // *Cytopathology*. – 2020. – Vol. 31, № 3. – P. 193–207.

213. Sultan, I. Salivary gland carcinomas in children / I. Sultan, C. Rodriguez-Galindo, S. Al-Sharabati [et al.]. – DOI 10.1002/hed.21629 // *Head & Neck*. – 2011. – Vol. 33. – P. 1476–1481.
214. Sun, X. Ki-67: more than a proliferation marker / X. Sun, P. D. Kaufman. – DOI 10.1007/s00412-018-0659-8 // *Chromosoma*. – 2018. – Vol. 127, № 2. – P. 175–186.
215. Sung, H. Global cancer statistics 2020 / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.]. – DOI 10.3322/caac.21660 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249.
216. Takata, T. Reduced p27(Kip1) in adenoid cystic carcinoma / T. Takata, Y. Kudo, M. Zhao [et al.]. – DOI 10.1002/(SICI)1097-0142(19990915)86:6<928::AID-CNCR6>3.0.CO;2-X // *Cancer*. – 1999. – Vol. 86, № 6. – P. 928–935.
217. Teng, F. Bilateral parotid mucoepidermoid carcinoma / F. Teng, L. Tang, X. Wang, H. Cui. – DOI 10.1016/j.oraloncology.2025.107665 // *Oral Oncology*. – 2025. – Vol. 169. – Art. 107665.
218. Teymoortash, A. Cystadenolymphoma of the parotid gland / A. Teymoortash, Y. Krasnewicz, J. A. Werner. – DOI 10.1016/j.oraloncology.2005.10.017 // *Oral Oncology*. – 2006. – Vol. 42, № 6. – P. 569–573.
219. Tonon, G. t(11;19) translocation in mucoepidermoid carcinoma / G. Tonon, S. Modi, L. Wu [et al.]. – DOI 10.1038/ng1083 // *Nature Genetics*. – 2003. – Vol. 33, № 2. – P. 208–213.
220. Triantafillidou, K. Acinic cell carcinoma of minor salivary glands / K. Triantafillidou, F. Iordanidis, K. Psomaderis, E. Kalimeras. – DOI 10.1016/j.joms.2009.09.065 // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 2010. – Vol. 68, № 10. – P. 2489–2496.
221. Triantafillidou, K. Mucoepidermoid carcinoma of minor salivary glands / K. Triantafillidou, J. Dimitrakopoulos, F. Iordanidis. – DOI 10.1111/j.1601-0825.2005.01166.x // *Oral Diseases*. – 2006. – Vol. 12, № 4. – P. 364–370.
222. Ullah, A. Mucoepidermoid carcinoma in U.S. children and adults / A. Ullah, J. Khan, A. Waheed [et al.]. – DOI 10.3390/cancers15010250 // *Cancers*. – 2023. – Vol. 15, № 1. – P. 250.

223. Uro-Coste, E. Malignant transformation in pleomorphic adenoma / E. Uro-Coste, Y. Nicaise, B. Akiki [et al.]. – DOI 10.1016/j.modpat.2025.100786 // *Modern Pathology*. – 2025. – Vol. 38, № 9. – Art. 100786.
224. Utsumi, Y. Keratocystoma of salivary gland / Y. Utsumi, M. Nakaguro, J. A. Bishop, T. Nagao. – DOI 10.1016/j.semmp.2025.150940 // *Seminars in Diagnostic Pathology*. – 2025. – Vol. 42, № 5. – Art. 150940.
225. Vacchi-Suzzi, M. Ki-67 in major salivary gland carcinomas / M. Vacchi-Suzzi, C. Bocciolini, C. Bertarelli, D. Dall'Olio. – DOI 10.1177/000348941011901006 // *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*. – 2010. – Vol. 119, № 10. – P. 677–683.
226. Valstar, M. H. Pleomorphic adenoma in the Netherlands / M. H. Valstar, M. de Ridder, E. C. van den Broek [et al.]. – DOI 10.1016/j.oraloncology.2021.105652 // *Oral Oncology*. – 2022. – Vol. 124. – P. 105652.
227. Vander Heiden, M. G. Warburg effect and cell proliferation / M. G. Vander Heiden, L. C. Cantley, C. B. Thompson. – DOI 10.1126/science.1160809 // *Science*. – 2009. – Vol. 324, № 5930. – P. 1029–1033.
228. Vander Poorten, V. Polymorphous adenocarcinoma of salivary glands / V. Vander Poorten, A. Triantafyllou, A. Skálová [et al.]. – DOI 10.1007/s00405-018-4985-5 // *European Archives of Otorhinolaryngology*. – 2018. – Vol. 275, № 7. – P. 1681–1695.
229. Vargas, P. A. Expression of Mcm-2, Ki-67 and geminin / P. A. Vargas, Y. Cheng, A. W. Barrett // *Journal of Oral Pathology and Medicine*. – 2008. – Vol. 37, № 9. – P. 593–599.
230. Vaupel, P. Revisiting the Warburg effect / P. Vaupel, G. Multhoff. – DOI 10.1113/JP278810 // *Journal of Physiology*. – 2021. – Vol. 599, № 6. – P. 1745–1757.
231. Viswanathan, K. NR4A3 as a marker for acinic cell carcinoma / K. Viswanathan, S. Beg, B. He [et al.]. – DOI 10.1093/ajcp/aqab099 // *American Journal of Clinical Pathology*. – 2022. – Vol. 157, № 1. – P. 98–108.
232. Wahid, S. M. Ki-67 in malignant salivary gland tumors / S. M. Wahid, F. Rasul, Z. Rizvi, K. Nadeem. – DOI 10.35787/jimdc.v13i1.886 // *Journal of Islamabad Medical & Dental College*. – 2024. – Vol. 13, № 1. – P. 25–30.

233. Walsh, H. Diagnostic biomarkers in salivary gland tumours / H. Walsh, S. Alghamdi, M. Dave [et al.]. – DOI 10.1016/j.mpdhp.2023.01.001 // *Diagnostic Histopathology*. – 2023. – Vol. 29, № 4. – P. 177–187.
234. Wang, H. NR4A3 in sinonasal acinic cell carcinoma / H. Wang, C. Zhai, C. Zhang [et al.]. – DOI 10.1038/s41379-021-00959-8 // *Modern Pathology*. – 2022. – Vol. 35. – P. 594–600.
235. Wang, J. GLUT1 expression in solid tumors / J. Wang, C. Ye, C. Chen [et al.]. – DOI 10.18632/oncotarget.15171 // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8, № 10. – P. 16875–16886.
236. Wang, X. Genomic landscape of salivary mucoepidermoid carcinoma / X. Wang, J. Bai, J. Yan [et al.]. – DOI 10.1038/s41698-024-00735-2 // *npj Precision Oncology*. – 2024. – Vol. 8. – P. 238.
237. Warburg, O. On the origin of cancer cells / O. Warburg. – DOI 10.1126/science.123.3191.309 // *Science*. – 1956. – Vol. 123, № 3191. – P. 309–314.
238. Watson, J. Origin of concatemeric T7 DNA / J. Watson. – DOI 10.1038/newbio239197a0 // *Nature New Biology*. – 1972. – Vol. 239. – P. 197–201.
239. Weinberg, R. A. Retinoblastoma protein and cell cycle control / R. A. Weinberg. – DOI 10.1016/0092-8674(95)90385-2 // *Cell*. – 1995. – Vol. 81, № 3. – P. 323–330.
240. Weinreb, I. PRKD1 mutations in polymorphous adenocarcinoma / I. Weinreb, S. Piscuoglio, L. Martelotto [et al.]. – DOI 10.1038/ng.3096 // *Nature Genetics*. – 2014. – Vol. 46. – P. 1166–1169.
241. Wong, K. S. NR4A3 in acinic cell carcinoma / K. S. Wong, A. Mariño-Enriquez, J. L. Hornick [et al.]. – DOI 10.1007/s12105-020-01213-4 // *Head and Neck Pathology*. – 2021. – Vol. 15. – P. 425–432.
242. Wysocki, P. T. Gene fusions in adenoid cystic carcinoma // P. T. Wysocki, E. Izumchenko, J. Meir [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – P. 66239–66254. – DOI 10.18632/oncotarget.11288.
243. Wysocki, P. T. Molecular characterization of polymorphous adenocarcinoma // P. T. Wysocki, W. H. Westra, D. Sidransky, M. Brait. – DOI 10.1016/j.oraloncology.2017.09.013. // *Oral Oncology*. – 2017. – Vol. 74. – P. 192–193.

244. Xu, B. Histologic grading of mucoepidermoid carcinoma / B. Xu, B. Alzumaili, K. C. Furlan [et al.]. – DOI 10.1097/PAS.0000000000002120 // American Journal of Surgical Pathology. – 2023. – Vol. 47, № 11. – P. 1219–1229.
245. Xu, B. Hyalinizing clear cell carcinoma / B. Xu, K. Viswanathan, M. Barbesier [et al.]. – DOI 10.1016/j.modpat.2025.100834 // Modern Pathology. – 2025. – Vol. 38, № 11. – Art. 100834.
246. Xu, B. Molecular signature of polymorphous adenocarcinoma / Xu B., Barbieri A. L., Bishop J. A. [et al.]. – DOI 10.1097/PAS.0000000000001431 // American Journal of Surgical Pathology. – 2020. – Vol. 44, № 4. – P. 545–552.
247. Xu, B. Pediatric salivary gland neoplasms / B. Xu, A. Aneja, R. Ghossein, N. Katabi. – DOI 10.1016/j.humpath.2017.07.007 // Human Pathology. – 2017. – Vol. 67. – P. 37–44.
248. Yagi, H. Basal cell adenoma and adenocarcinoma correlation / H. Yagi, Y. Utsumi, Y. Tada [et al.]. – DOI 10.1007/s00428-025-04120-7 // Virchows Archiv. – 2025. – Vol. 487. – P. 75–86.
249. Yang, C. SOX10 in adenoid cystic carcinoma / C. Yang, L. Zhang, S. Sanati. – DOI 10.1177/1178223419842185 // Breast Cancer: Basic and Clinical Research. – 2019. – Vol. 13. – P. 1178223419842185
250. Yang, H. GLUT-1 and HK-II in head and neck cancer / H. Yang, J. T. Zhong, S. H. Zhou, H. M. Han. – DOI 10.18632/oncotarget.24684 // Oncotarget. – 2019. – Vol. 10, № 32. – P. 3066–3083.
251. Yao, Z. Pulmonary adenoid cystic carcinoma / Z. Yao, T Qiu., C. Li [et al.]. – DOI 10.1016/j.lungcan.2025.108414 // Lung Cancer. – 2025. – Vol. 201. – P. 108414.
252. Ye, Y. Glucose metabolism in head and neck squamous cell carcinoma / Y. Ye, Z. Cao. – DOI 10.1080/07357907.2024.2407424 // Cancer Investigation. – 2024. – Vol. 42, № 10. – P. 827–844.
253. Yin, L. X. Genetic alterations in salivary gland cancers / L. X. Yin, P. K. Ha. – DOI 10.1002/cncr.29890 // Cancer. – 2016. – Vol. 122. – P. 1822–1831.

254. Zaccarini, D. J. Non-salivary neoplasms in Warthin tumor / D. J. Zaccarini, K. K. Khurana. – DOI 10.1007/s12105-019-01049-7 // *Head and Neck Pathology*. – 2020. – Vol. 14, № 2. – P. 412–418.
255. Zare-Mirzaie, A. TERT promoter mutation in salivary gland tumors / A. Zare-Mirzaie, S. Mollazadehghomi, S.M. Heshmati [et al.]. /– DOI 10.30699/IJP.ijp.2023.556651.2927 // *Iranian Journal of Pathology*. – 2023. – Vol. 18, № 1. – P. 64–74.
256. Zhou, Q. P63/CD117 in adenoid cystic carcinoma / Q. Zhou, H. Chang, H. Zhang [et al.]. – DOI 10.1186/1746-1596-7-119 // *Diagnostic Pathology*. – 2012. – Vol. 7. – P. 119.
257. Zhu, L. Gene fusions in salivary acinic cell carcinoma / L. Zhu, L. Sun, Y. Zhang [et al.]. – DOI 10.1097/PAS.0000000000002219 // *American Journal of Surgical Pathology*. – 2024. – Vol. 48, № 6. – P. 681–690.
258. Zisis, V. Adenoid cystic carcinoma: molecular pathways / V. Zisis, K. Pouloupoulos, N. Shinas [et al.]. – DOI 10.3390/genes16040370 // *Genes*. – 2025. – Vol. 16, № 4. – P. 370.
259. Żurek, M. Salivary gland pathologies and genetic alterations / M. Żurek, Ł. Fus, K. Niemczyk, A. Rzepakowska. – DOI 10.1007/s00405-023-08110-w // *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. – 2023. – Vol. 280, № 11. – P. 4739–4750.