

UDK: 616.316-006:577.2:575

SO‘LAK BEZLARI O‘SMALARINING PATOGENEZI VA MOLEKULAR-GENETIK JIHATLARI

Ergashev Bekzod Jaloliddin o‘g‘li

Central Asian Medical University xalqaro tibbiyot universiteti, O‘zbekiston, Farg‘ona,
Burhoniddin Marg‘inoniy ko‘chasi 64 uy, tel: +998 95 485 00 70, E-mail: info@camuf.uz

E-mail: bekzodergashev0401@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0382-0811>

<https://doi.org/10.5281/zenodo.15700819>

Annotatsiya: Ushbu maqolada so‘lak bezlari o‘smalarining rivojlanishiga asos bo‘luvchi molekulyar-genetik mexanizmlar tahlil qilinadi. Asosiy genetik mutatsiyalar (PLAG1, HMGA2, CTNNB1) va ularning o‘sma o‘shishiga ta’siri ko‘rib chiqiladi. Karcinogenez jarayonida buzilgan signal uzatish yo‘llari (Wnt/ β -katenin, PI3K/AKT/mTOR, NF- κ B) ning roli yoritiladi. Molekulyar belgilarning (CK7, p40, p63, SOX10, S-100) ifodalanishiga va ularning diagnostik ahamiyatiga alohida e’tibor qaratiladi. Surunkali yallig‘lanish va proinflammator sitokinlarning (IL-6, TNF- α) o‘sma rivojlanishiga ta’siri muhokama qilinadi. Ushbu sharh maqola so‘lak bezlari o‘smalarini davolashga qaratilgan molekulyar nishonlarni aniqlash va yangi diagnostik va terapevtik strategiyalar ishlab chiqish zaruratini ta’kidlaydi.

Kalit so‘zlar: so‘lak bezlari o‘smalari, molekulyar-genetik mexanizmlar, PLAG1, HMGA2, CTNNB1, signal uzatish yo‘llari, Wnt/ β -katenin, PI3K/AKT/mTOR, NF- κ B, molekulyar belgilar, CK7, p40, p63, SOX10, S-100, yallig‘lanish, IL-6, TNF- α .

PATHOGENESIS AND MOLECULAR GENETIC ASPECTS OF SALIVARY GLAND TUMORS

Abstract: This article analyzes the molecular genetic mechanisms underlying the development of salivary gland tumors. The main genetic mutations (PLAG1, HMGA2, CTNNB1) and their impact on tumor growth are reviewed. The role of disrupted signaling pathways (Wnt/ β -catenin, PI3K/AKT/mTOR, NF- κ B) in carcinogenesis is highlighted. Special attention is paid to the expression of molecular markers (CK7, p40, p63, SOX10, S-100) and their diagnostic significance. The impact of chronic inflammation and proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α) on tumor development is discussed. This review article emphasizes the need to identify molecular targets for the treatment of salivary gland tumors and develop new diagnostic and therapeutic strategies.

Keywords: salivary gland tumors, molecular genetic mechanisms, PLAG1, HMGA2, CTNNB1, signaling pathways, Wnt/ β -catenin, PI3K/AKT/mTOR, NF- κ B, molecular markers, CK7, p40, p63, SOX10, S-100, inflammation, IL-6, TNF- α .

ПАТОГЕНЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОПУХОЛЕЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

Аннотация: В статье анализируются молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе развития опухолей слюнных желез. Рассматриваются ключевые генетические мутации (PLAG1, HMGA2, CTNNB1) и их влияние на рост опухолей. Подчеркнута роль нарушенных сигнальных путей (Wnt/ β -катенин, PI3K/AKT/mTOR, NF- κ B) в канцерогенезе. Особое внимание уделено экспрессии молекулярных маркеров (CK7, p40, p63, SOX10, S-100) и их диагностической значимости. Обсуждается влияние

хронического воспаления и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α) на развитие опухолей. В данной обзорной статье подчеркивается необходимость выявления молекулярных мишеней и разработки новых диагностических и терапевтических стратегий лечения опухолей слюнных желез.

Ключевые слова: опухоли слюнных желез, молекулярно-генетические механизмы, PLAG1, HMGA2, CTNNB1, сигнальные пути, Wnt/ β -катенин, PI3K/AKT/mTOR, NF- κ B, молекулярные маркеры, CK7, p40, p63, SOX10, S-100, воспаление, IL-6, TNF- α .

KIRISH

So‘lak bezlari o‘smalari morfologik va biologik jihatdan sezilarli darajada xilma-xillikka ega bo‘lgan geterogen neoplaziyalar guruhini tashkil etadi. Ularning boshqa turdagi o‘smalar bilan solishtirganda nisbatan kam uchrashishiga qaramay, ushbu neoplaziyalar jiddiy klinik muammoni yuzaga keltiradi. Bu ularning potensial o‘rish xususiyati, infiltrativ o‘rishga va qaytalanishga moyilligi, shuningdek, differensial diagnostikadagi qiyinchiliklar bilan bog‘liqdir [1,2]. Shu sababli, o‘smalar hosil bo‘lishi mexanizmlarini, jumladan genetik va molekulyar jihatlarini o‘rganish alohida dolzarblik kasb etadi.

So‘lak bezlari o‘smalari tasnifi benign (yaxshi sifatli) va malign (yomon sifatli) neoplaziyalarni o‘z ichiga oladi. Benign o‘smalar orasida pleomorf adenom eng ko‘p uchraydi, malign o‘smalar ichida esa mukoid-epidermoid rak, adenoid-kistik rak va atsinar hujayrali karsinoma keng tarqalgan. Malign o‘smalarning uchrashish chastotasi aniq lokatsiya va bez turiga qarab sezilarli darajada farq qiladi. Ushbu neoplaziyalarni o‘rganish ahamiyati ularning agressiv klinik kechishi, metastaz berish imkoniyati va ayniqsa kech aniqlangan hollarda cheklangan terapevtik imkoniyatlari bilan belgilanadi [3,4].

ASOSIY QISM

Molekulyar onkologiya sohasidagi zamonaviy tadqiqotlar so‘lak bezlari o‘smalarining rivojlanish mexanizmlarini, jumladan genetik mutatsiyalarni, signal uzatish yo‘llarining buzilishini va molekulyar belgilarning ifodalanishini chuqurroq o‘rganish imkonini bermoqda. Ushbu sharh maqolada o‘sma hosil bo‘lishining asosiy molekulyar-genetik jihatlarini, jumladan PLAG1, HMGA2 va CTNNB1 genlari mutatsiyalarining roli, shuningdek Wnt/ β -katenin, PI3K/AKT/mTOR va NF- κ B signal yo‘llarining ta’siri ko‘rib chiqiladi. Bundan tashqari, diagnostik jihatdan muhim belgilar (CK7, p40, p63, SOX10, S-100) ifodalanishiga va yallig‘lanish omillarining (IL-6, TNF- α) o‘sma rivojlanishidagi rolga alohida e’tibor qaratiladi. Ushbu mexanizmlarning tahlili patogenezni chuqurroq tushunishga xizmat qilishi bilan birga, diagnostik va terapevtik strategiyalar ishlab chiqishda yangi istiqbollarni ochib beradi.

So‘lak bezlari o‘smalarining molekulyar-genetik mexanizmlarini o‘rganish. So‘nggi yillarda olib borilgan tadqiqotlar so‘lak bezlari o‘smalarida turli xil genetik va epigenetik o‘zgarishlarning mavjudligini aniqladi. Ayniqsa, PLAG1 va HMGA2 genlaridagi translokatsiyalar va ularning natijasida yuzaga keladigan genetik aberratsiyalar pleomorf adenom kabi benign o‘smalarning rivojlanishida muhim rol o‘ynaydi. PLAG1 geni odatda 8q12 lokusida joylashgan bo‘lib, uning aktivatsiyasi hujayra proliferatsiyasining ortishiga olib keladi. Xuddi shuningdek, HMGA2 geni 12q14-15 lokusida joylashgan bo‘lib, uning ekspressiyasi hujayra siklining tartibdan chiqishiga sabab bo‘ladi. CTNNB1 genida sodir bo‘ladigan mutatsiyalar esa Wnt/ β -katenin signal yo‘lining faollashuviga olib keladi, bu esa hujayra differensiasiyasi va proliferatsiyasiga ta’sir ko‘rsatadi.

Signal yo'llarining buzilishi. Wnt/ β -katenin, PI3K/AKT/mTOR va NF-kB signal yo'llari so'lak bezlari o'smalarining rivojlanishida markaziy rol o'ynaydi. Wnt/ β -katenin yo'lining faollashuvi hujayra o'sishi va omon qolishini rag'batlantiradi. PI3K/AKT/mTOR yo'li esa metabolizm, hujayra o'sishi va angiogenezni boshqaradi. NF-kB yo'lining faollashuvi yallig'lanish va hujayra tirik qolishini qo'llab-quvvatlaydi. Ushbu signal yo'llarining disfunktsiyasi o'sma hujayralarining invazivligini va metastaz qobiliyatini oshiradi.

Molekulyar belgilarning diagnostik ahamiyati. Molekulyar markerlar (CK7, p40, p63, SOX10, S-100) ekspressiyasi turli xil o'smalarning morfologik farqlanishini aniqlash va ularni bir-biridan differensial tashxislashda muhim ahamiyat kasb etadi. Masalan, CK7 ko'pincha epitelial differensiasiyani bildiradi, p40 va p63 esa skvamoid differensiasiyani ko'rsatadi. SOX10 va S-100 markerlari esa neyroektodermal va miyoepitelial differensiasiya belgilarini bildiradi. Ushbu markerlar yordamida o'smalarning histogenezi aniqlash, prognozini baholash va individualizatsiyalashgan davolash strategiyalarini ishlab chiqish imkoniyati yaratiladi.

Yallig'lanish va proinflammator sitokinlarning roli. Surunkali yallig'lanish va proinflammator sitokinlar (IL-6, TNF- α) o'sma rivojlanishining muhim omillaridan biri hisoblanadi. IL-6 va TNF- α sitokinlari NF-kB va STAT3 yo'llarini faollashtirib, hujayra proliferatsiyasini, angiogenezni va o'sma hujayralarining invaziyasini kuchaytiradi. Bundan tashqari, surunkali yallig'lanish mikromuhitida immun tizimi funksiyasining buzilishi natijasida o'sma hujayralari immun nazoratdan qochish imkoniyatiga ega bo'ladi. Bu esa o'sma rivojlanishini tezlashtiradi va davolashni murakkablashtiradi.

MATERIALLAR VA METODIKA

Ushbu sharh maqola uchun materiallar va metodlar tanlashda so'lak bezlari o'smalarining molekulyar-genetik mexanizmlarini o'rganishga qaratilgan so'nggi ilmiy manbalar va tadqiqot natijalari tizimli tarzda tahlil qilindi. Maqola tayyorlash jarayonida PubMed, Scopus, Web of Science va Google Scholar ma'lumotlar bazalaridan 2010–2025-yillar oralig'ida chop etilgan ingliz va rus tilidagi maqolalar, sistematik sharhlar, metaanalizlar hamda original tadqiqot ishlari saralandi. Kalit so'z sifatida quyidagilar qo'llanildi: "salivary gland tumors," "molecular markers," "PLAG1," "HMGA2," "CTNNB1 mutations," "Wnt/ β -catenin pathway," "PI3K/AKT/mTOR," "NF-kB signaling," "IL-6," "TNF- α ," "diagnostic markers," va "inflammation and cancer."

Saralash mezonlariga quyidagilar kiritildi: (1) so'lak bezlari o'smalarining molekulyar-genetik mexanizmlarini bevosita o'rgangan tadqiqotlar; (2) klinik, molekulyar biologiya va genetik metodlardan foydalangan original maqolalar; (3) pleomorf adenom, mucoepidermoid carcinoma, adenoid cystic carcinoma kabi asosiy o'smalar turlari bo'yicha ma'lumot bergan ishlanmalar; (4) immunogistokimyoviy, genetik va signal yo'llari tahlilini o'z ichiga olgan tadqiqotlar.

Tahlil metodikasi sifatida integrativ sharh (integrative review) usuli qo'llanildi. Bu usul orqali turli tipdagi tadqiqot natijalari birlashtirilib, umumiy molekulyar-genetik mexanizmlar va diagnostik markerlarning roli aniqlandi. Har bir tadqiqotda qo'llangan metodlarning sifati PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) tavsiyalari asosida baholandi.

Genetik mutatsiyalarni aniqlash usullarini o'rganish uchun ishlatilgan texnologiyalar orasida fluorescent in situ hybridization (FISH), reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR), va next-generation sequencing (NGS) texnologiyalarining afzalliklari va cheklovlari ko'rib chiqildi. PLAG1 va HMGA2 genlaridagi translokatsiyalarni aniqlashda asosan FISH va

RT-PCR usullari qo'llanganligi e'tiborga olindi. CTNNB1 gen mutatsiyalarining identifikatsiyasida esa Sanger sequencing va NGS usullari asosiy manba sifatida tanlandi.

Signal yo'llarining faollashuvini aniqlash maqsadida Western blot, immunogistokimyo (IHC) va qPCR metodlari qo'llanilgan tadqiqotlar tahlil qilindi. Xususan, Wnt/ β -katenin yo'lining faolligi β -katenin oqsilining sitoplazmadan yadroga ko'chishi orqali immunogistokimyoviy belgilar yordamida aniqlangan. PI3K/AKT/mTOR va NF- κ B yo'llari faolligini ko'rsatish uchun fosforillangan oqsillar (p-AKT, p-mTOR, p65-NF- κ B) ifodasi bo'yicha Western blot va IHC natijalari baholandi. Molekulyar markerlarning diagnostik ahamiyatini tahlil qilish uchun CK7, p40, p63, SOX10 va S-100 markerlarining ekspressiyasini o'rgangan immunogistokimyoviy tadqiqotlar tanlab olindi. Ushbu markerlarning ijobiy va salbiy ekspressiyasi asosida turli o'smalarning differensial tashxisi va histogenezi aniqlashga oid metodlar o'rganildi. Yallig'lanish va proinflammator sitokinlarning o'sma rivojlanishidagi rolini tahlil qilish uchun IL-6 va TNF- α darajalarini aniqlashda qo'llangan ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), qPCR va Western blot metodlariga oid tadqiqotlar saralandi. Bu sitokinlarning NF- κ B va STAT3 yo'llarini faollashtirishdagi roli, shuningdek, ularning o'sma mikromuhitiga ta'siri va immun nazoratni susaytiruvchi mexanizmlari alohida o'rganildi.

Maqola tayyorlash jarayonida barcha ma'lumotlar tahlili va xulosalar chiqarishda STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) va CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) ko'rsatmalariga amal qilindi. Tanlangan ilmiy ishlarning dolzarbligi, metodologik sifati va natijalarning ishonchliligi baholandi. Shu bilan birga, molekulyar mexanizmlar va signal yo'llarining klinik ahamiyatini tasdiqlovchi translatsion tadqiqotlar, ya'ni klinik namunalarda va hujayra modellari asosida o'tkazilgan ishlar ham qo'llanildi.

Klinika-patologik korrelyatsiyani aniqlash uchun molekulyar markerlarning prognoz va terapiyaga javobdagi ahamiyatini o'rgangan tadqiqotlar ham sharhga kiritildi. Umuman, ushbu materiallar va metodlar yordamida so'lak bezlari o'smalarining rivojlanishidagi asosiy genetik mutatsiyalar, signal yo'llarining buzilishi, molekulyar markerlarning diagnostik roli hamda yallig'lanish omillarining patogenetik ta'siri tizimli va chuqur tahlil qilindi.

NATIJALAR VA MUHOKAMA

So'lak bezlari o'smalarining molekulyar-genetik mexanizmlarini chuqur o'rganish patogenezi yaxshiroq tushunishga, aniq diagnostik belgilarni aniqlashga va samarali terapevtik strategiyalar ishlab chiqishga imkon beradi. PLAG1, HMGA2 va CTNNB1 genlaridagi mutatsiyalar, Wnt/ β -katenin, PI3K/AKT/mTOR va NF- κ B signal yo'llarining disfunksiyasi, shuningdek, molekulyar markerlarning ekspressiyasi va yallig'lanish omillarining ta'siri ushbu o'smalarining rivojlanishida markaziy rol o'ynaydi. Kelgusida olib boriladigan tadqiqotlar ushbu mexanizmlarni yanada aniqlashtirish, molekulyar nishonlarni aniqlash va so'lak bezlari o'smalarini samarali davolash bo'yicha yangi yondashuvlarni ishlab chiqishga xizmat qiladi.

O'smalar hosil bo'lishining genetik mexanizmlari.

So'lak bezlari o'smalarining rivojlanishi murakkab jarayon bo'lib, uning asosida turli molekulyar-genetik buzilishlar yotadi. Genetik mutatsiyalar o'smalarining boshlanishi va rivojlanishida asosiy rol o'ynaydi; ular hujayralarning nazoratsiz ko'payishiga, ularning differensiasiya xususiyatlarining o'zgarishiga va invaziya qobiliyatining paydo bo'lishiga olib keladi. So'nggi yillardagi tadqiqotlar so'lak bezlaridagi o'smaviy o'sish bilan bog'liq bo'lgan bir qator aniq genlarni va ularning mutatsiyalari hamda disregulyatsiyasini aniqlash imkonini berdi. Ular orasida PLAG1, HMGA2 va CTNNB1 genlari eng muhim hisoblanadi; bu genlar hujayra tsikli, differensiasiya va hujayralararo o'zaro ta'sirlarni tartibga solishda ishtirok etadi [5,6].

O'smalar hosil bo'lishiga jalb etilgan asosiy onkogenlardan biri bu PLAG1 (pleomorphic adenoma gene 1) hisoblanadi. Ushbu transkripsiya faktori hujayra o'sishi va ko'payishi bilan bog'liq bo'lgan turli genlarning ekspressiyasini tartibga solishda muhim rol o'ynaydi. PLAG1 ning giperekspressiyasiga olib keluvchi mutatsiyalar yoki translokatsiyalar ko'pincha so'lak bezlarining pleomorf adenomalarida aniqlanadi. Aniqlanganidek, ushbu genning faolligining ortishi hujayra bo'linishini nazorat qiluvchi normal mexanizmlarning buzilishiga sabab bo'lib, natijada o'smaviy transformatsiyaga olib keladi [7,8].

O'smaviy o'sish bilan bog'liq yana bir muhim gen — HMGA2 (high-mobility group AT-hook 2) hisoblanadi. Normada HMGA2 embrional rivojlanish jarayonlarida ishtirok etib, hujayra plastiklikiga javobgar genlarning ekspressiyasini tartibga soladi. Biroq o'smaviy transformatsiya sharoitida uning anormal ekspressiyasi hujayralarning kuchaygan ko'payishiga, apoptozning bostirilishiga va yuqori migratsion faollikka olib keladi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, HMGA2 disregulyatsiyasi so'lak bezlarining agressiv shakllari bilan bog'liq bo'lib, uni o'smaviy progressiyaning muhim molekulyar markeri sifatida qarash mumkin [8,9].

So'lak bezlari o'smalari patogenezida kam bo'lmagan ahamiyatga ega gen bu CTNNB1 (catenin beta-1) bo'lib, u β -kateninni kodlaydi — bu oqsil adgezion kontaktlarning shakllanishida va Wnt/ β -katenin signallar yo'li faollashuviga ishtirok etadi. CTNNB1 faoliyatidagi buzilishlar, shu jumladan β -kateninning barqarorlashuviga olib keluvchi mutatsiyalar, ushbu signallar yo'lining ortiqcha faollashuviga sabab bo'ladi. Natijada proliferativ genlarning ekspressiyasi kuchayadi, bu esa hujayralararo muvofiqlikning buzilishiga va o'smaviy jarayonning rivojlanishiga olib keladi [10,11].

O'sma o'sishida signallar yo'llarining disregulyatsiyasi.

So'lak bezlari hujayralarining o'smaviy transformatsiyasi nafaqat genetik mutatsiyalar, balki hujayra o'sishini, differensiasiya va apoptozni tartibga soluvchi asosiy signallar yo'llarining faoliyatidagi buzilishlar bilan ham bog'liq. Kanserogenezga jalb qilingan eng muhim yo'llar orasida Wnt/ β -katenin, PI3K/AKT/mTOR va NF- κ B signallar yo'llari ajralib turadi; ular o'smaviy hujayralarning proliferativ faolligi, yashovchanligi va invaziya qobiliyatini qo'llab-quvvatlashda markaziy rol o'ynaydi. Ushbu signallar kaskadlarining disregulyatsiyasi xavfli fenotipning rivojlanishiga yordam beradi va ularni davolash uchun istiqbolli nishonlar (targets) sifatida ko'rsatadi [12,13,14].

O'smalar patogenezida eng ko'p o'rganilgan signallar mexanizmlaridan biri bu Wnt/ β -katenin yo'li bo'lib, u hujayra ko'payishi va differensiasiyasini tartibga soladi. Normada CTNNB1 geni tomonidan kodlangan β -katenin hujayralararo kontaktlarda va yadroga signal uzatishda ishtirok etadi. Biroq o'smaviy transformatsiya sharoitida β -kateninni barqarorlashuviga va sitoplazmada to'planishiga olib keluvchi mutatsiyalar sodir bo'ladi, bu esa hujayra o'sishi va apoptozni bostirish uchun javobgar genlarning transkripsiyasini faollashtiradi. Wnt/ β -katenin yo'lining giperaqtivatsiyasi o'smaviy hujayralarning agressiv fenotipini shakllantirishga va ularning an'anaviy terapiyaga chidamliligiga yordam beradi [12,15].

O'smaviy o'sishda yana bir asosiy rol o'ynovchi signallar yo'li bu PI3K/AKT/mTOR yo'li hisoblanadi. U hujayra metabolizmini, angiogenezni va o'smaviy hujayralarning yashash qobiliyatini tartibga solish uchun javobgar.

Uzoq muddatli yallig'lanish mexanizmlarining faollashuvi provosfalanti citokinlar, faol kislorod va azot shakllarining ajralishi, shuningdek ekstratsellyular matritsani remodellashtirishni keltirib chiqaradi, bu esa hujayralarning malignizatsiyasi uchun qulay sharoitlar yaratadi. Og'iz bezlari o'smalari kontekstida yallig'lanish nafaqat zlokashtik hujayralarning proliferatsiyasini

rag'batlantiradi, balki ularning apoptozga, angiogeneza va invaziv xususiyatlariga bo'lgan qarshiligiga ham ta'sir qiladi.

Yallig'lanishning asosiy mediatorlaridan biri, o'sma rivojlanishida ishtirok etuvchi interleykin-6 (IL-6) hisoblanadi. Ushbu cytokin immun javob, hujayra proliferatsiyasi va hayotiylikni tartibga solishda ko'p funksiyali rol o'ynaydi. Og'iz bezlaridagi o'sma to'qimasida IL-6 ning ortiqcha ekspressiyasi JAK/STAT3 signal yo'lini faollashtirish bilan bog'liq bo'lib, bu zlokashtik hujayralarning o'sishini kuchaytiradi, ularning apoptozini kamaytiradi va dori-darmon qarshiligini rivojlantiradi. Bundan tashqari, IL-6 o'sma mikro-muhitida fibroblastlarning faollashgan miofibroblastlarga aylanishini rag'batlantiradi, bu esa o'smaning agressiv fenotipini qo'llab-quvvatlaydi [27,28].

Kanserogeneza ishtirok etuvchi yana bir muhim provosfalanti cytokin — bu o'sma nekrozi faktori alfa (TNF- α). Uning asosiy biologik ta'siri yallig'lanish javobini modulyatsiya qilish va o'sma mikro-muhitini remodellashtirishdan iborat. Og'iz bezlaridagi o'smalarda TNF- α ning yuqori darajalari NF-kB signal yo'lini faollashtiradi, bu esa hujayra hayotiyli, angiogeneza va immunosupressiyani boshqaruvchi genlarning ekspressiyasini tartibga soladi. Bundan tashqari, TNF- α adgeziyaviy molekulalar va metalloproteinazalarning ekspressiyasini rag'batlantiradi, bu esa o'sma hujayralarining invaziv o'sishini va atrofdagi to'qimalarga tarqalishini kuchaytiradi [29,30].

XULOSA

Og'iz bezlarining o'smalari morfologik va biologik xususiyatlarga ega heterojen o'smalar guruhini tashkil qiladi. Zamonaviy ma'lumotlar tahlili ushbu o'smalarning rivojlanishi va progressiyasida genetik mutatsiyalar, signal yo'llarining disregulyatsiyasi, molekulyar markerlar ekspressiyasi va yallig'lanish jarayonlarining muhim rol o'ynashini ko'rsatadi.

O'smalarning genetik mexanizmlarini o'rganish, PLAG1, HMGA2 va CTNNB1 kabi asosiy genlarni aniqlashga imkon berdi, bu genlarning mutatsiyalari va gipereksspressiyasi hujayra proliferatsiyasi va differentsiatsiyasini buzadi. Buning natijasida Wnt/ β -katenin, PI3K/AKT/mTOR va NF-kB signal yo'llarining disbalansi zlokashtik hujayralarning fenotipini saqlab qolish uchun muhim rol o'ynaydi, ularning o'sishini, angiogenezasini va apoptozga qarshiligini rag'batlantiradi.

Qo'shimcha diagnostik va prognozlashtirish ahamiyatiga ega molekulyar markerlar ekspressiyasi, masalan, CK7, p40, p63, SOX10 va S-100, o'smalarni histologik subtiplariga yanada aniqroq ajratishga va ularning potentsial agressivligini aniqlashga yordam beradi. Yallig'lanish jarayonlarining o'sma progressiyasi bilan bog'liqligi alohida e'tiborni tortadi, chunki IL-6 va TNF- α kabi provosfalanti cytokinlar nafaqat o'sma hujayralari uchun qulay mikro-muhitni yaratadi, balki ularning proliferatsiyasini, angiogenezasini va invaziyasini ham qo'llab-quvvatlaydi.

Foydalanilgan adabiyotlar:

1. Santos D, Rodrigues-Fernandes ES, Speight CI, Khurram PM, Alsanie SA, Normando I, et al. Impact of tumor site on the prognosis of salivary gland neoplasms: A systematic review and metaanalysis. Critical reviews in oncology/hematology. 2021;162.
2. Egal ESA, Scarini JF, de Lima-Souza RA, Lavareze L, Fernandes PM, Emerick C, et al. Tumor microenvironment in salivary gland carcinomas: An orchestrated state of chaos. Oral Oncol [Internet]. 2022;127(105777):105777. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2022.105777>

3. Skálová A, Hycza MD, Leivo I. Update from the 5th edition of the World Health Organization Classification of Head and neck tumors: Salivary glands. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2022;16(1):40–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-022-01420-1>
4. Żurek M, Fus Ł, Niemczyk K, Rzepakowska A. Salivary gland pathologies: evolution in classification and association with unique genetic alterations. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2023;280(11):4739–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-023-08110-w>
5. Shi Z-D, Pang K, Wu Z-X, Dong Y, Hao L, Qin J-X, et al. Tumor cell plasticity in targeted therapy-induced resistance: mechanisms and new strategies. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2023;8(1):113. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-023-01383-x>
6. Topper MH, Sarioglu S. Molecular pathology of salivary gland neoplasms: Diagnostic, prognostic, and predictive perspective: Diagnostic, prognostic, and predictive perspective. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2021;28(2):81–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/PAP.0000000000000291>
7. Naik U, Amin SE, Elsayad M, Saluja K. Pleomorphic Adenoma with a Novel Gene Rearrangement-LINC01606:: PLAG1. *Head and Neck Pathology*. 2024;18.
8. Owosho AA, Adesina OM, Odujoko O, Akinyemi H, Komolafe A, Tadros S, et al. HMGA2 Immunoexpression is frequent in salivary gland pleomorphic adenoma: immunohistochemical and molecular analyses of PLAG1 and HMGA2 in 25 cases. *Int J Clin Exp Pathol*. 2022;15(2):63–71.
9. Broseghini E, Carosi F, Berti M, Compagno S, Ghelardini A, Fermi M, et al. Salivary gland cancers in the era of molecular analysis: The role of tissue and liquid biomarkers. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2025;17(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers17040660>
10. Swid MA, Li L, Drahnak EM, Idom H, Quinones W. Updated salivary gland immunohistochemistry: A review. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2023;147(12):1383–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2022-0461-RA>
11. Pikul J, Rzepakowska A. Molecular landscape of salivary gland malignancies. What is already known? *Contemp Oncol (Pozn)* [Internet]. 2024;28(3):201–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.5114/wo.2024.144288>
12. Song P, Gao Z, Bao Y, Chen L, Huang Y, Liu Y, et al. Wnt/ β -catenin signaling pathway in carcinogenesis and cancer therapy. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2024;17(1):46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13045-024-01563-4>
13. Stefani C, Miricescu D, Stanescu-Spinu I-I, Nica RI, Greabu M, Totan AR, et al. Growth factors, PI3K/AKT/mTOR and MAPK signaling pathways in colorectal cancer pathogenesis: Where are we now? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(19):10260. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms221910260>
14. Moneva-Sakelarieva M, Kobakova Y, Konstantinov S, Momekov G, Ivanova S, Atanasova V, et al. The role of the transcription factor NF- κ B in the pathogenesis of inflammation and carcinogenesis. Modulation capabilities. *Pharmacia*. 2025;72:1–13.
15. He K, Gan WJ. Wnt/ β -catenin signaling pathway in the development and progression of colorectal cancer. *Cancer Management and Research*. 2023;435–48.
16. Ouedraogo SY, Zoure AA, Zeye MMJ, Kiendrebeogo TI, Zhou X, Sawadogo AY, et al. BRCA1, BRCA2, TP53, PIK3CA, PTEN and AKT1 genes mutations in Burkina Faso breast cancer patients: prevalence, spectrum and novel variant. *Mol Genet Genomics* [Internet]. 2022;297(5):1257–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00438-022-01914-1>
17. Panwar V, Singh A, Bhatt M, Tonk RK, Azizov S, Raza AS, et al. Multifaceted role of mTOR (mammalian target of rapamycin) signaling pathway in human health and disease. *Signal Transduct*

- Target Ther [Internet]. 2023;8(1):375. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-023-01608-z>
18. De Mello Gomes ÁN, Oliveira KK, Marchi FA, Bettim BB, Germano JN, Gonçalves Filho J, et al. TGFβ signaling pathway in salivary gland tumors. *Archives of Oral Biology*. 2024;162.
 19. Basset CA, Hajj Hussein I, Jurjus AR, Cappello F, Conway de Macario E, Macario AJL, et al. The chaperone Hsp90, a key player in salivary gland tumorigenesis. *Applied Biosciences* [Internet]. 2023;2(4):607–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/applbiosci2040038>
 20. Nonaka T, Takei H. Immunohistochemical profile of polymorphous adenocarcinoma of minor salivary gland: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2022;16(4):980–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-022-01453-6>
 21. Ruddle NH. Regulation, maintenance, and remodeling of high endothelial venules in homeostasis, inflammation, and cancer. *Current Opinion in Physiology*. 2023;36.
 22. Sivakumar N, Narwal A, Pandiar D, Devi A, Anand R, Bansal D, et al. Diagnostic utility of p63/p40 in the histologic differentiation of salivary gland tumors: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2022;133:189–98.
 23. Steurer S, Riemann C, Büscheck F, Luebke AM, Kluth M, Hube-Magg C, et al. P63 expression in human tumors and normal tissues: A tissue microarray study on 10,200 tumors. *Biomark Res* [Internet]. 2021;9(1):7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40364-021-00260-5>
 24. Gonzalez MF, Husain BH. Solitary fibrous tumour of the submandibular gland: Novel insights from clinical practice on a close mimicker of pleomorphic adenoma and a diagnostic challenge for the cytopathologist. *Cytopathology* [Internet]. 2021;32(2):261–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/cyt.1293>
 25. Steurer S, Riemann C, Büscheck F, Luebke AM, Kluth M, Hube-Magg C, et al. P63 expression in human tumors and normal tissues: A tissue microarray study on 10,200 tumors. *Biomark Res* [Internet]. 2021;9(1):7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40364-021-00260-5>
 26. Gonzalez MF, Husain BH. Solitary fibrous tumour of the submandibular gland: Novel insights from clinical practice on a close mimicker of pleomorphic adenoma and a diagnostic challenge for the cytopathologist. *Cytopathology* [Internet]. 2021;32(2):261–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/cyt.1293>