

# Імуногістохімічні показники деяких видів вірусів та гормонів серед доброякісних пухлин слинних залоз

Immunohistochemical Indices of Some Types of Viruses and Hormones Among Benign Tumors of the Salivary Glands

Маланчук В.О.<sup>1</sup>, д.мед.н., проф., чл.-кор.  
НАМНУ,

Бродецький І.С.<sup>1</sup>, к.мед.н., доц.,

Кротевиц М.С.<sup>2</sup>, к.мед.н., зав. відділ.

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім.  
О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup>Національний інститут раку, Київ

Malanchuk V.O.1, Brodetskyi I.S.1, Krotevych  
M.S.2

<sup>1</sup>Bogomolets National Medical University, Kyiv

<sup>2</sup>National Cancer Institute, Kyiv

Адреса для кореспонденції:

Бродецький Ігор Сергійович

e-mail: i2g3o4@bigmir.net

**Мета:** Виявлення етіологічних факторів розвитку доброякісних пухлин (плеоморфні аденоми та аденолімфоми) слинних залоз серед деяких груп вірусів та гормонів.

**Методи:** Дослідження проведене на матеріалі ексцизійних біопсій доброякісних новоутворень слинних залоз (плеоморфних аденом та аденолімфом) у 32 пацієнтів. Імуногістохімічне дослідження проводили з моноклональним мишачим антитілом Monoclonal mouse anti-Epstein-Barr virus, LMP, clones CS. 1-4 («Dako» IS75330-2, Данія); з поліклональним кролячим антитілом — Polyclonal rabbit antibody p16 (CDKN2A) («Thermo scientific» PAL. 16662); з моноклональним кролячим антитілом проти людини, естрогенів рецептор (ER) а Clone SPI (Dako IS 151, Данія); з моноклональним мишачим антитілом проти людини, прогестеронової рецептор (PR) Clone PgR 636 (Dako IR068, Данія); з використанням системи детекції EnVision™ FLEX, (Dako, Данія). **Результати:** Для плеоморфних аденом слинних залоз (n=28) відзначали експресію рецепторів до вірусів HPV16 у 21 (75%) хворого та вірусу Епштейна-Барр (EBV) — у 8 хворих (28,57%). Серед аденолімфом домінував вірус папіломи людини (HPV) 16 — 4 (100%), а вірус Епштейна-Барр (EBV) спостерігали у 1 (25%). **Висновки:** Серед доброякісних пухлин слинних залоз (плеоморфні аденоми і аденолімфоми) характерна експресія ER (естрогенових), PR (прогестеронових) рецепторів, а також до вірусів HPV16 та EBV.

**Ключові слова:** пухлини слинних залоз, плеоморфна аденома, аденолімфома, імуногістохімія, естроген (ER), прогестерон (PR), вірус папіломи людини 16 типу (HPV), вірус Епштейна-Барр (EBV).

**Purpose:** To identify etiological factors in development of benign tumors of salivary glands (pleomorphic adenomas and adenolymphomas) among some groups of viruses and hormones.

**Methods:** The study was conducted based on excision biopsies of benign tumors of salivary glands (pleomorphic adenomas and adenolymphomas) in 32 patients. Immunohistochemical study was performed with Monoclonal Mouse Anti-Epstein Barr virus (Dako IS 753, Denmark); Polyclonal Rabbit Antibody p16 (CDKN2A) (Thermo scientific PAL. 16662); Monoclonal Rabbit Anti-Human Estrogen Receptor a Clone SPI (Dako IS 151, Denmark); Monoclonal Mouse Anti-Human Progesteron Receptor Clone PgR 636 (Dako IR068, Denmark); using EnVision™ FLEX Detection System (Dako, Denmark). **Results:** For pleomorphic adenomas of salivary glands (n = 28), receptors expression to HPV16 was noted in 21 (75%) patients and to Epstein Barr virus (EBV) in 8 (28,57%) patients. Human papillomavirus (HPV)16 dominated among adenolymphomas — 4 (100%) dominated, Epstein-Barr virus (EBV) was noted in 1 (25%).

**Conclusions:** Expression of ER (estrogen), PR (progesterone) receptors, as well as of HPV16 and EBV viruses is peculiar to benign tumors of salivary glands (pleomorphic adenomas and adenolymphomas).

**Key words:** tumors of salivary glands, pleomorphic adenoma, adenolymphoma immunohistochemistry, estrogen (ER), progesterone (PR), human papillomavirus HPV-16, Epstein-Barr Virus (EBV).

## ВСТУП

Питання етіології пухлин людини залишається актуальним вже тривалий час. Серед основних факторів ризику пухлиногенезу виділяють – фізичні (довготривалий вплив холоду, тепла, іонізуючого випромінювання), хімічні (бензопірен, нітрати та ін.), біологічні (різні види вірусів, гормони) [1]. Також відомі теорії розвитку пухлин – мутаційна, генетична, імунна тощо [2]. Як фактори ризику, так і теорії розвитку пухлин вже тривалий час намагаються пояснити механізм розвитку більшості новоутворень людини, допомагаючи науковцям створити адекватні методи діагностики, лікування та профілактики цих патологічних процесів.

Одними з розповсюджених та дискусійних щодо походження пухлин у ділянці голови та шиї залишаються новоутворення слинних залоз, які становлять від 1 до 5% від усіх новоутворень людини [3]. Серед найпоширеніших доброякісних пухлин слинних залоз виокремлюють плеоморфні аденоми (61–90%) та аденолімфоми (15–30%) [4].

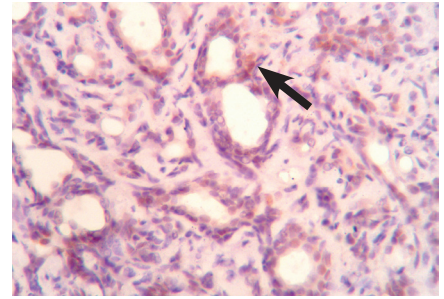
Впровадження нових методів діагностики пухлин слинних залоз дозволяє виявити додаткові етіологічні фактори розвитку цих новоутворень (вірусна та ендокринна залежність). Одним зі стандартів у діагностиці пухлин різного походження залишається імуногістохімія [5]. Кількість імуногістохімічних маркерів пухлин зростає з кожним роком, що розширює діагностичні можливості цього методу та дозволяє створювати нові схеми в лікуванні злоякісних пухлин.

Вплив вірусів та гормонів на розвиток різних видів пухлин на сьогодні достатньо вивчений. Так, зокрема відомо про роль вірусу папіломи людини (6, 8, 16, 18 типу) в розвитку раку шийки матки [6] та вплив гіперестрогенемії на розвиток пухлин молочних залоз [7].

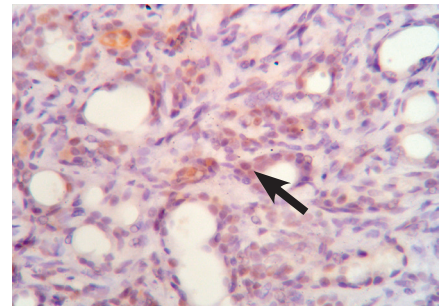
Незважаючи на значну кількість наукових праць з вивчення впливу вірусів та гормонів на розвиток пухлин, питання виявлення цих факторів у тканинах слинних залоз вивчені недостатньо або на статистично незначній кількості хворих. Мета нашого дослідження – виявлення етіологічних факторів розвитку доброякісних пухлин (плеоморфні аденоми та аденолімфоми) слинних залоз серед деяких груп вірусів та гормонів.

## МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

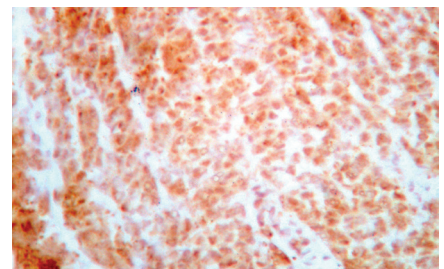
Гістологічне типування новоутворень слинних залоз проведено з використанням рутинного забарвлення гематоксиліном і еозином та імуногістохімічного дослідження. Дослідження проведено на матеріалі ексцизійних біопсій доброякісних новоутворень слинних залоз (плеоморфних аденом та аденолімфом) у 32 пацієнтів. Для дослідження провели забір пухлини з видаленої білявушної та підщелепної слинної залози розміром 10×10 мм, товщиною до 4 мм; вирізані шматочки пухлини вкладали у касети і за допомогою тримача для касет розміщували на 16 годин у ємність для фіксації в забуференому 10% формаліні з pH 7,4. Ущільнювали цей матеріал у парафіні із застосуванням гістопроектора Histos-5 («Milestone», Італія) за програмою для операційного матеріалу – 4 мм. Після завершення програми просочування в парафіні касети виймали з парафінового блоку гістопроектора і у пристрої HESTION TEC-2800 шматочки тканин заливали розплавленим парафіном у формочки з подальшим застиганням у холодильному модулі HESTION TEC-2800. З отриманих парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 мкм за допомогою мікротома Microm HM325 («Thermo Scientific», Німеччина). Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином для



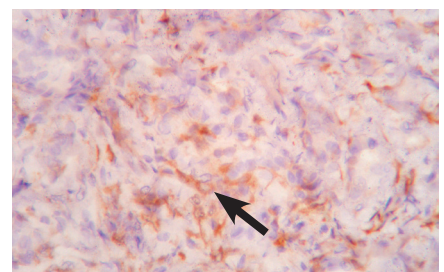
**Рис.1.** Фото гістопрепарату тканин плеоморфної аденоми привушної слинної залози хворої П., 23 років., збільшення х. 200. Слабо-позитивна ядерна імуногістохімічна реакція на ER (вказано стрілкою).



**Рис.2.** Фото гістопрепарату тканин плеоморфної аденоми привушної слинної залози хворої П., 23 років., збільшення х. 200. Помірно-позитивна ядерна імуногістохімічна реакція на PR (вказано стрілкою).



**Рис.3.** Фото гістопрепарату тканин плеоморфної аденоми привушної слинної залози хворого Л., 33 років., збільшення х. 200. Позитивна ядерно-цитоплазматична імуногістохімічна реакція на HPV 16.



**Рис.4.** Фото гістопрепарату тканин плеоморфної аденоми привушної слинної залози хворого П., 23 років., збільшення х. 200. Позитивна мембрано-цитоплазматична імуногістохімічна реакція на EBV (вказано стрілкою).

**Таблиця 1.** Імуногістохімічні показники різних типів вірусів та гормонів серед плеоморфних аденом різних видів слинних залоз

Показник імуногістохімії	Білявушна слинна залоза	Підщелепна слинна залоза	Під'язична слинна залоза	Малі слинні залози
Епштейна–Барр (EBV)	8 (28,57%)	—	—	—
P16 (HPV)	19 (67,85%)	1 (3,57%)	—	1 (3,57%)
Естроген (ER)	2 (7,14%)			
Прогестерон (PR)	3 (10,7%)			
Загальна кількість обстежених хворих з аденомами (28)	Позитивні у 27 хворих			

Примітка: у одного хворого показник був негативний. При підрахунку враховували, що у одного хворого були позитивними одразу декілька імуногістохімічних показників

**Таблиця 2.** Показники імуногістохімії для плеоморфних аденом слинних залоз (n=28)

Показники імуногістохімії	Абсолютне число	Відносне число
Естроген (ER)	2	7,14%
Прогестерон (PR)	3	10,7%
Епштейна–Барр (EBV)	8	28,57%
P16 (HPV)	21	75%
Загальна кількість обстежених хворих з аденомами	28	100%

Примітка: при підрахунку враховували, що у одного хворого були позитивними одразу декілька імуногістохімічних показників

**Таблиця 3.** Показники імуногістохімії для аденолімфом слинних залоз (n=4)

Показники імуногістохімії	Абсолютне число	Відносне число
Естроген (ER)	3	75%
Прогестерон (PR)	1	25%
Епштейн–Барра (EBV)	1	25%
P16 (HPV)	4	100%
Загальна кількість обстежених хворих з аденомами	4	100%

Примітка: при підрахунку брали до уваги, що в одного хворого були позитивними одразу декілька імуногістохімічних показників. Локалізація аденолімфом у всіх аналізованих випадках відповідала білявушній слинній залозі

патогістологічного дослідження пухлини, морфометрії і підрахунку об'єму життєздатної пухлинної тканини.

Імуногістохімічне дослідження проводили з моноклональним мишачим антитілом Monoclonal mouse anti-Epstein-Barr virus, LMP, clones CS. 1–4 («Dako» IS75330-2, Данія); з поліклональним кролячим антитілом – Polyclonal rabbit antibody p16 (CDKN2A) («Thermo scientific» PAL. 16662); з моноклональним кролячим антитілом проти людини, естрогенів рецептор (ER) а Clone SPI (Dako IS 151, Данія); з моноклональним мишачим антитілом проти людини, про-

гестероновим рецептором (PR) Clone PgR 636 (Dako IR068, Данія); використання системи детекції EnVision™ FLEX, (Dako, Данія). Демаскування антигену проводили у цитратному буфері pH 6,0 при 95 оС. Первинні антитіла інкубували при кімнатній температурі 30 хвилин, вторинні – 20 хвилин. Зрізи додатково забарвлювали гематоксином Gill. Для позитивного контролю використовували зразки тканин з визначеною позитивною реактивністю, для негативного – проводили процедуру без застосування первинних антитіл. Отримані препарати вивчали

та фотографували за допомогою мікроскопа OLYMPUS CX 41 з камерою і програмним забезпеченням Quick PHOTO MICRO 2.3 за стандартизованих умов.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження та аналіз отриманих даних представлені у таблицях 1–3. Аналіз даних табл. 1 показав, що у більшості хворих з плеоморфними аденомами ураження зазнавала білявушна слинна залоза. Серед вірусів, наявних у тканинах пухлини білявушної слинної

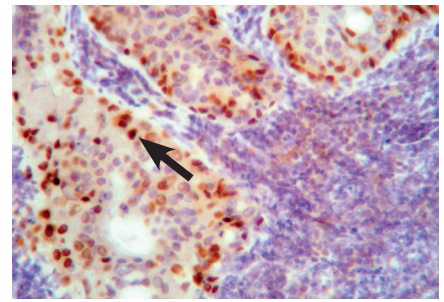
залози, у 19 (67,85%) хворих домінував вірус HPV 16 та вірус Епштейна–Барр (EBV) у 8 (28,57%) хворих. Серед гормонів розподіл був таким: прогестерон (PR) – 3 (10,7%), естроген (ER) – 2 (7,14%). Аналізуючи імуногістохімічні показники плеоморфних аденом різних видів слинних залоз, спостерігали підвищення показника HPV16 до 75% (мал. 1–4). Аналіз даних табл. 3 показав, що серед аденолімфом слинних залоз домінували показники вірусів HPV16 – 4 (100%), а серед показників гормонів – естроген (ER) – 3 (75%) (мал. 5–8). Вплив вірусної інфекції на розвиток пухлин на сьогодні достатньо вивчений. Більшість з них відіграють значну роль в етіології як доброякісних, так і злоякісних пухлин. Серед найвідоміших вірусних агентів – вірус папіломи людини, вірус Епштейна–Барр, цитомегаловірус, віруси гепатитів В і С, герпесвіруси різних типів. Вірус папіломи людини, цитомегаловірус та вірус простого герпесу можуть спричиняти розвиток раку шийки матки [8], натомість вірус папіломи людини – розвиток різних видів орофарингеальних, гіпо- та назофарингіальних карцином, немеланомного раку шкіри. Віруси гепатиту В і С, саркоми Капоші, асоційований герпесвірус беруть участь в розвитку різних видів гепатоцелюлярного раку [10]. Вірус Епштейна–Барр, переважно, спричиняє розвиток більшості лімфоцит-асоційованих пухлин, зокрема лімфом [9]. Також встановлений взаємозв'язок між деякими вірусами (ретровірус активується вірусом саркоми Капоші, асоційованим герпесвірусом, та вірусом Епштейна–Барр) та їх здатністю посилювати активність один одного і таким чином спричиняти розвиток пухлин з подальшим канцерогенезом [11]. Слинні залози, як орган, що окрім слиновидільної функції виконує ендокринну та імунну, досить часто зазнають ураження зі сторони різних вірусів з подальшим розвитком пух-

линного процесу. Більшість науковців описують імуногістохімічні дослідження плеоморфних аденом, аденолімфом та аденокарцином, де серед основних вірусних агентів виявляють HPV 16 та 18 типів, EBV [12, 13]. Так, серед плеоморфних аденом 16–24 (33–39%) мають позитивну реакцію на HPV 16 типу та 2 (5–7%) EBV, а для аденолімфом – 5–22 (31%) – HPV 16 типу та 2 (22%) – EBV [8]. У деяких публікаціях автори вказують на відсутність вірусів HPV, EBV у тканинах пухлин та вітальних слинних залоз, або незначний та статистично недостовірний відсоток спостережень, що ставить під сумнів вплив цих видів вірусних патогенів на розвиток пухлин слинних залоз [14].

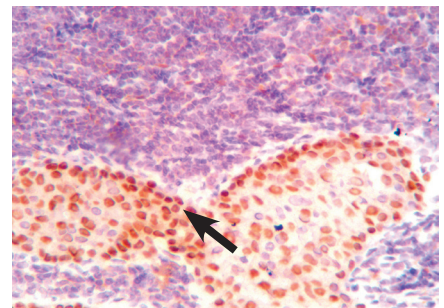
У фаховій літературі тривалий час ведеться дискусія про важливість впливу деяких видів гормонів на пухлиногенез. Зокрема, серед основних виділяють андроген, естроген і прогестерон – гормони, що діють через специфічні рецептори та відіграють важливу роль у рості та розвитку деяких пухлин, у тому числі карциноми молочної залози, ендометрію та простати [15]. А.В. Actis (2005) вказує на певний зв'язок та схожість за гістопатологічними типами між пухлинами слинних залоз та пухлинами молочної залози та простати. Так, будова плеоморфної аденоми дуже схожа з мукоцелеподібною пухлиною молочної залози [16].

Аналізуючи результати більшості імуногістохімічних досліджень тканин пухлин слинних залоз, отримані різними авторами, є підстави відзначити, що експресія ER, AR, PR становить від 7–30% для доброякісних пухлин та від 30–50% для злоякісних пухлин [15–18]. Окрім цього, частина авторів у своїх дослідженнях констатують, що експресія ER, AR, PR не має суттєвого впливу на пухлиногенез слинних залоз [19–20].

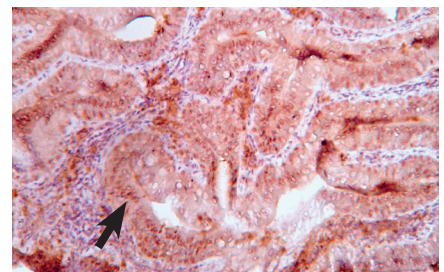
Проведені нами імуногістохімічні дослідження парафінових блоків від видалених пухлин слинних залоз (плеоморфні



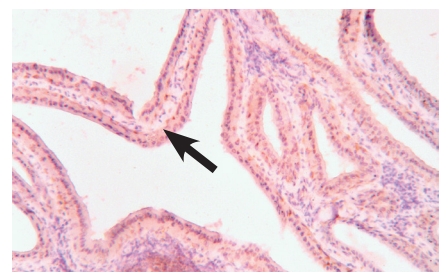
**Рис.5.** Фото гістопрепарату тканин аденолімфому привушної слинної залози хворої С., 65 років., збільшення х. 400. Сильно-позитивна імуногістохімічна реакція на ER (вказано стрілкою).



**Рис.6.** Фото гістопрепарату тканин аденолімфому привушної слинної залози хворої З., 53 років., збільшення х. 400. Сильно-позитивна імуногістохімічна реакція на PR (вказано стрілкою).



**Рис.7.** Фото гістопрепарату тканин аденолімфому привушної слинної залози хворого З., 53 років., збільшення х. 200. Позитивна ядерно-цитоплазматична імуногістохімічна реакція на HPV 16 (вказано стрілкою).



**Рис.8.** Фото гістопрепарату тканин аденолімфому привушної слинної залози хворого З., 53 років., збільшення х. 200. Слабо-позитивна мембранно-цитоплазматична імуногістохімічна реакція на EBV (вказано стрілкою).

аденоми та аденолімфоми) щодо експресії естрогенових (ER) та прогестеронових (PR) рецепторів показали, що для ПА (плеоморфних аденом) – ER становить 2 (7,14%), а PR – 3 (10,14%) при (n=28), для аденолімфом ER становить 3 (75%), а PR – 1 (25%) при (n=4).

Отже, отримані нами дані свідчать про досить низьку гормональну залежність серед плеоморфних аденом (ER – 7,14%, а PR – 10,14%) та достатньо високу гормональну залежність серед аденолімфом (ER – 75%, а PR – 25%). Потрібно також підкреслити, що підвищений рівень експресії естрогену (значний %) у тканинах аденолімфом можна пояснити незначною кількістю спостережень у досліджуваній групі серед аденолімфом.

Проведені нами імуногістохімічні дослідження парафінових блоків від видалених пухлин слинних залоз (плеоморфні аденоми та аденолімфоми) свідчать про домінування двох видів вірусів HPV 16 – 21 (75%) та EBV – 8 (28,57%) для плеоморфних аденом, натомість HPV 16 – 4 (100%) та EBV – 1 (25%) для аде-

нолімфом. Порівнюючи отримані дані з доступними науковими джерелами, можна дійти висновку про підвищення розповсюдженості вірусу HPV 16 та EBV у тканинах пухлин слинних залоз, що доводить їхню беззаперечну роль у розвитку пухлин.

Отже, можна достовірно стверджувати, що порівнюючи вплив вірусів та гормонів на можливий розвиток пухлинного процесу в тканинах слинних залоз, первинна ланка належить вірусам HPV16 та EBV. Натомість наявність естрогенових (ER) та прогестеронових (PR) рецепторів у тканинах пухлин слинних залоз може додатково посилювати ріст пухлин лише у деяких випадках.

## ВИСНОВКИ

Серед доброякісних пухлин слинних залоз (плеоморфні аденоми і аденолімфоми) характерна експресія ER (естрогенових) та PR (прогестеронових) рецепторів. У всіх пацієнтів, у яких виявлені позитивні реакції на експресію ER (естрогенових)

та PR (прогестеронових) рецепторів новоутворення локалізувались у білявушних слинних залозах. Для плеоморфних аденом слинних залоз (n=28) відзначали експресію прогестерону – 3 (10,7%), естрогену – 2 (7,14%). Для аденолімфом слинних залоз (n=4) констатували експресію естрогену – 3 (75%) та прогестерону – 1 (25%). Серед доброякісних пухлин слинних залоз (плеоморфні аденоми і аденолімфоми) характерна експресія рецепторів до вірусів HPV 16 та EBV. У більшості пацієнтів, у яких виявлені позитивні реакції на експресію рецепторів до вірусів HPV16 та EBV новоутворення локалізувались у білявушних слинних залозах. Для плеоморфних аденом слинних залоз (n=28) відзначали експресію рецепторів до вірусів HPV16 у 21 (75%) хворого та вірусу Епштейна–Барр (EBV) у 8 (28,57%) хворих. Серед аденолімфом домінував вірус папіломи людини (HPV)16 – 4 (100%), а вірус Епштейна–Барр (EBV) спостерігався у 1 (25%).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія: У 2 т. – Т.1 / В.О. Маланчук, О.С. Воловар, І.Ю. Гарляускайте та ін. – К.: ЛОГОС, 2011. – 634 с.
2. Хірургічна стоматологія та щелепно-лицева хірургія: У 2 т. – Т.2 / В.О. Маланчук, І.П. Логвіненко, Т.О. Маланчук та ін. – К.: ЛОГОС, 2011. – 672 с.
3. Пачес А.И. Опухоли слюнных желез / А.И. Пачес, Т.Д. Таболиновская. – Москва: Практическая медицина, 2009. – 470 с.
4. Da Silva L. P. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a 20-year retrospective and multicentric study of 2292 cases / L.P. Da Silva, M.S. Serpa, S. K.Viveiros [et al.] // Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. – 2018. – Vol. 46 (12). – P. 2227–2233.
5. Prichard J.W. Overview of automated immunohistochemistry / J.W. Prichard // Arch Pathol Lab Med. – 2014. – Vol. 138 (12). – P. 1578–1582.
6. Chen L.P. Thomas E.K., Hu S.L. Human papillomavirus type 16 nucleoprotein E7 is a tumor rejection antigen / L.P. Chen, E.K. Thomas, S.L. Hu // Proc. natl Acad. Sei. USA. – 1991. – Vol. (88). – P. 110–114.
7. Ozono S. Immunohistochemical localization of estradiol, progesterone, and progesterone receptor in human salivary glands and salivary adenoid cystic carcinomas / S. Ozono, M. Ozonuka, K. Sato [et. al] // Cell Struct Funct. – 1992. – Vol. 17 (3). – P. 169–175.
8. Lin F.C.F. Prevalence of human papillomavirus and Epstein–Barr virus in salivary gland diseases / F.C.F. Lin, P.L. Chen, T.Y. Tsao [et. al] // Journal of International Medical Research. – 2014. – Vol. 42 (5). – P. 1093–1101.
9. Laane C.J. Role of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in the etiology of benign parotid tumors / C.J. Laane, A.H. Murr, A.N. Mhatre [et.al] // Head & Neck. – 2002. – Vol. 24(5). – P. 443–450.
10. Müller-Coan B.G. Cancer Progression Goes Viral: The Role of Oncoviruses in Aggressiveness of Malignancies / B.G. Müller-Coan, B.F.R. Caetano, J.S. Pagano [et. al] // Trends Cancer. – 2018. – Vol. 4 (7). – P. 485–498.
11. Chen J. Transactivation of human endogenous retroviruses by tumor viruses and their functions in virus-associated malignancies / J. Chen, M. Foroozesh, Z. Qin // Oncogenesis. – 2019. – Vol. 8 (1). – P. 6.
12. Miah M.S. Human papillomavirus and salivary gland neoplasia: a p16INK4 immunohistochemical and in situ hybridisation study / M.S. Miah, S. Majumdar, S. White [et. al] // The Journal of Laryngology & Otology. – 2015. – Vol. 129 (10). – P. 1000–1003.
13. Hühns M. HPV Infection, but Not EBV or HHV-8 Infection, Is Associated with Salivary Gland Tumours / M. Hühns, G. Simm, A. Erbersdobler [et. al] // BioMed Research International. – 2015. – P. 1–7.
14. Skálová A. Human papillomaviruses are not involved in the etiopathogenesis of salivary gland tumors / A. Skálová, J. Kašpírková, P. Andrlé [et. al] // Cesk Patol. – 2013. – Vol. 49 (2). – P. 72–75.
15. Aquino G. Sex Hormone Receptors in Benign and Malignant Salivary Gland Tumors: Prognostic and Predictive Role / G. Aquino, F. Collina, R. Sabatino [et. al] // Int J Mol Sci. – 2018. – Vol. 19 (2). – P. 399.

16. Actis A.B. A hypothesis to relate salivary tumors with mammary and prostate neoplasias / A.B. Actis // *Bioinformation*. – 2005. – Vol. 1 (1). – P. 12–13.
17. Can N.T. Expression of Hormone Receptors and HER-2 in Benign and Malignant Salivary Gland Tumors / N.T. Can, M.W. Lingen, H. Mashek [et. al] // *Head Neck Pathol.* – 2018. – Vol. (1). – P. 95–104.
18. Nasser S.M. Expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in salivary gland tumors. Frequent expression of androgen receptor in a subset of malignant salivary gland tumors / S.M. Nasser, W.C. Faquin, Y. Dayal // *Am J Clin Pathol.* – 2003. – Vol. 119 (6). – P. 801–806.
19. Teymoortash A. Steroid hormone receptors in parotid gland cystadenolymphoma (Warthin's tumour) / A. Teymoortash, B.M. Lippert, J.A. Werner // *Clin Otolaryngol Allied Sci.* – 2001. – Vol. (5). – P. 411–416.
20. Tarakji B. Expression of oestrogen progesterone and androgen receptors in salivary gland tumours. A review of literature / B. Tarakji, O. Kujan // *Gulf J Oncolog.* – 2012. – Vol. (11). – P. 50–59.

## REFERENCES

1. Malanchuk, V.O., Volovar, O.S., Harliauskaite, I.Yu. ta in. (2011). *Khirurgichna stomatolohiia ta shchelepno-lytseva khirurgiia: U 2 t, T. 1, K.: LOHOS*, 634 (in Ukrainian).
2. Malanchuk, V.O., Volovar, O.S., Harliauskaite, I.Yu. ta in. (2011). *Khirurgichna stomatolohiia ta shchelepno-lytseva khirurgiia: U 2 t, T. 2, K.: LOHOS*, 672 (in Ukrainian).
3. Paches, A.I., Tabolinovskaja, T.D. (2009). *Opuholi sljunnyh zhelez*. Moskva: Prakticheskaja medicina, 470 (in Russian).
4. Da Silva, L.P., Serpa, M.S., Viveiros, S.K., & [et al.] (2018). Salivary gland tumors in a Brazilian population: a 20-year retrospective and multicentric study of 2292 cases, *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 46(12), 2227–2233 (in English).
5. Prichard, J.W. (2014). Overview of automated immunohistochemistry. *Arch Pathol Lab Med.*, 138(12), 1578–1582 (in English).
6. Chen, L.P. Thomas, E.K., & Hu, S.L. (1991). Human papillomavirus type 16 nucleoprotein E7 is a tumor rejection antigen. *Proc. natl Acad. Sci. USA*, (88), 110–114 (in English).
7. Ozono, S., Ozonuka, M., Sato, K., & [et. al] (1992). Immunohistochemical localization of estradiol, progesterone, and progesterone receptor in human salivary glands and salivary adenoid cystic carcinomas. *Cell Struct Funct.*, 17(3), 169–175 (in English).
8. Lin, F.C.F., Chen, P.L., Tsao, T.Y., & [et. al] (2014). Prevalence of human papillomavirus and Epstein–Barr virus in salivary gland diseases. *Journal of International Medical Research.*, 42(5), 1093–1101 (in English).
9. Laane, C.J., Murr, A.H., Mhatre, A.N., & [et. al]. (2002). Role of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in the etiology of benign parotid tumors. *Head & Neck*, 24 (5), 443–450 (in English).
10. Müller-Coan, B.G., Caetano, B.F.R., Pagano, J.S., & [et. al]. (2018). Cancer Progression Goes Viral: The Role of Oncoviruses in Aggressiveness of Malignancies. *Trends Cancer*, 4(7), 485–498 (in English).
11. Chen J., Foroozch, M., Qin, Z. (2019). Transactivation of human endogenous retroviruses by tumor viruses and their functions in virus-associated malignancies. *Oncogenesis*, 8(1), 6 (in English).
12. Miah, M.S., Majumdar, S., White S. [et.al] (2015). Human papillomavirus and salivary gland neoplasia: a p16INK4 immunohistochemical and in situ hybridisation study. *The Journal of Laryngology & Otology.*, 129(10), 1000–1003 (in English).
13. Hühns, M., Simm, G., Erbersdobler, A., & [et. al]. (2015). HPV Infection, but Not EBV or HHV-8 Infection, Is Associated with Salivary Gland Tumours. *BioMed Research International*, 1–7 (In English).
14. Skálová, A., Kašpírková, J., Andrlé, P., & [et. al]. (2013). Human papillomaviruses are not involved in the etiopathogenesis of salivary gland tumors. *Cesk Patol.*, 49 (2), 72–75 (in English).
15. Aquino G., Collina, F., Sabatino, R., & [et. al]. (2018). Sex Hormone Receptors in Benign and Malignant Salivary Gland Tumors: Prognostic and Predictive Role. *Int J Mol Sci.*, 19(2), 399 (in English).
16. Actis, A.B. (2005). A hypothesis to relate salivary tumors with mammary and prostate neoplasias. *Bioinformation*, 1(1), 12–13 (in English).
17. Can, N.T., Lingen, M.W., Mashek, H., & [et. al]. (2018). Expression of Hormone Receptors and HER-2 in Benign and Malignant Salivary Gland Tumors. *Head Neck Pathol.*, (1), 95–104 (in English).
18. Nasser, S.M., Faquin, W.C., & Dayal, Y. (2003). Expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in salivary gland tumors. Frequent expression of androgen receptor in a subset of malignant salivary gland tumors. *Am J Clin Pathol.*, 119(6), 801–806 (in English).
19. Teymoortash A., Lippert, B.M., & Werner, J.A. (2001). Steroid hormone receptors in parotid gland cystadenolymphoma (Warthin's tumour). *Clin Otolaryngol Allied Sci.*, (5), 411–416 (in English).
20. Tarakji, B., Kujan, O. (2012). Expression of oestrogen progesterone and androgen receptors in salivary gland tumours. *A review of literature. Gulf J Oncolog.*, (11), 50–59 (in English).

Стаття надійшла в редакцію 19 червня 2019 року