ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ
ӘЛ-ФАРАБИ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ УНИВЕРСИТЕТІ
БИОЛОГИЯ ЖӘНЕ БИОТЕХНОЛОГИЯ ФАКУЛЬТЕТІ

Эпштейн-Барр (EBV) вирусы

Мамандық аты, шифры: **7М05101 – «Биология»**
Орындаған: **Пангереев Б. С.**
Пән оқытушысы: **б. ғ. к. , Ыргынбаева Ш. М.,**

Алматы 2020 ж.

Жоспар:

Кіріспе

I. Адамдағы ұшық вирусы және оның классификациясы

Негізгі бөлім

I. Эпштейн-Барр вирусына жалпы сипаттама

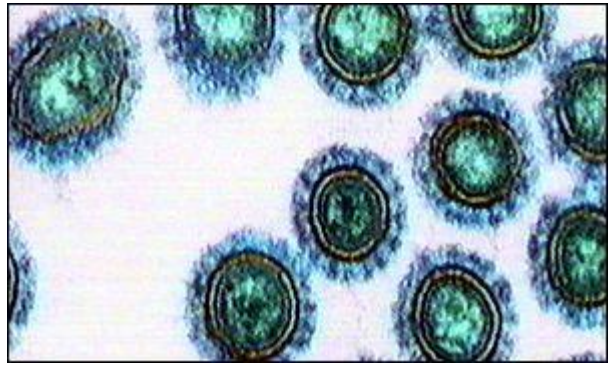
II. Инфекционды монокулеоз

III. Эпштейн-Барр вирусының гендері мен протеиндері

Қорытынды

Пайдаланған әдебиеттер тізімі

Ұшық вирусының таксономиясы

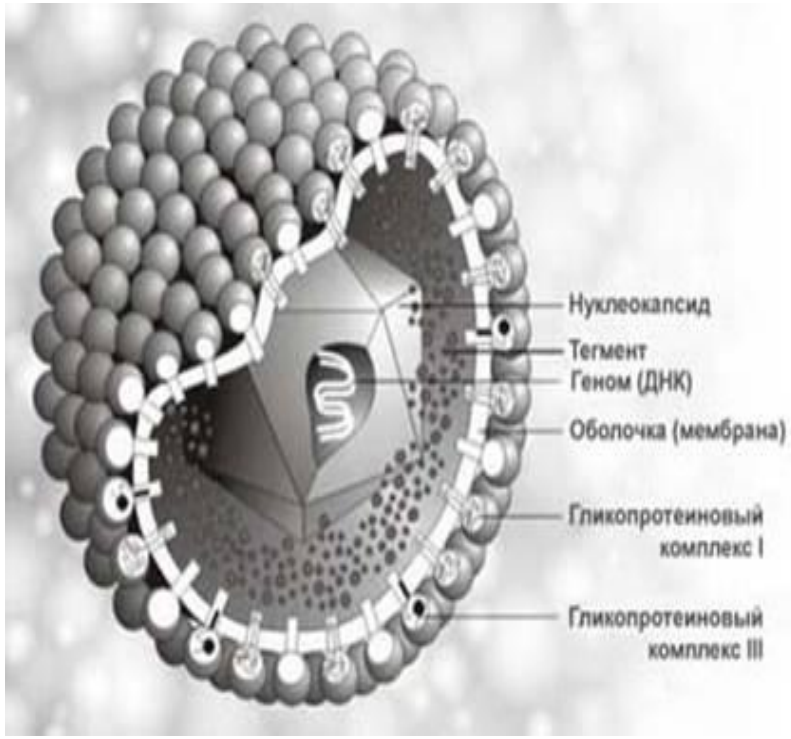


Herpesviridae

- **Alfa-herpesvirinae**
  - **Simplexvirus (ҚҰВ1, ҚҰВ2) Varicellavirus(VZV)**
- **Beta-herpesvirinae**
  - **Cytomegalovirus (ЦМВ) Roseolovirus (ҚҰВ6, ҚҰВ7)**
- **Gamma-herpesvirinae**
  - **Lymphocryptovirus (ВЭБ) Rhadinovirus(ҚҰВ8)**

Морфологиясы

- Вириондардың диаметрі – 100- ден 300-дейін нм;
- Нуклеокапсиді-куб симметриялы, суперкапсид пен нуклеокапсидтің арасында жабынды қабат тегумен, яғни ішкі қабықша орналасқан (tegument);
- нуклеокапсид – 162 капсомерден тұрады;
- Екі жіпшелі сызықша вирустық ДНҚ;
- 70-200 қызметтік және құрылымдық ақуыздардан тұрады



гликопротеидтерден тұрады (шамамен 30):
беткейлік және капсидті;
ДНҚ-полимераза;

ҰШЫҚ ВИРУСЫНЫҢ РЕПРОДУКЦИЯСЫ

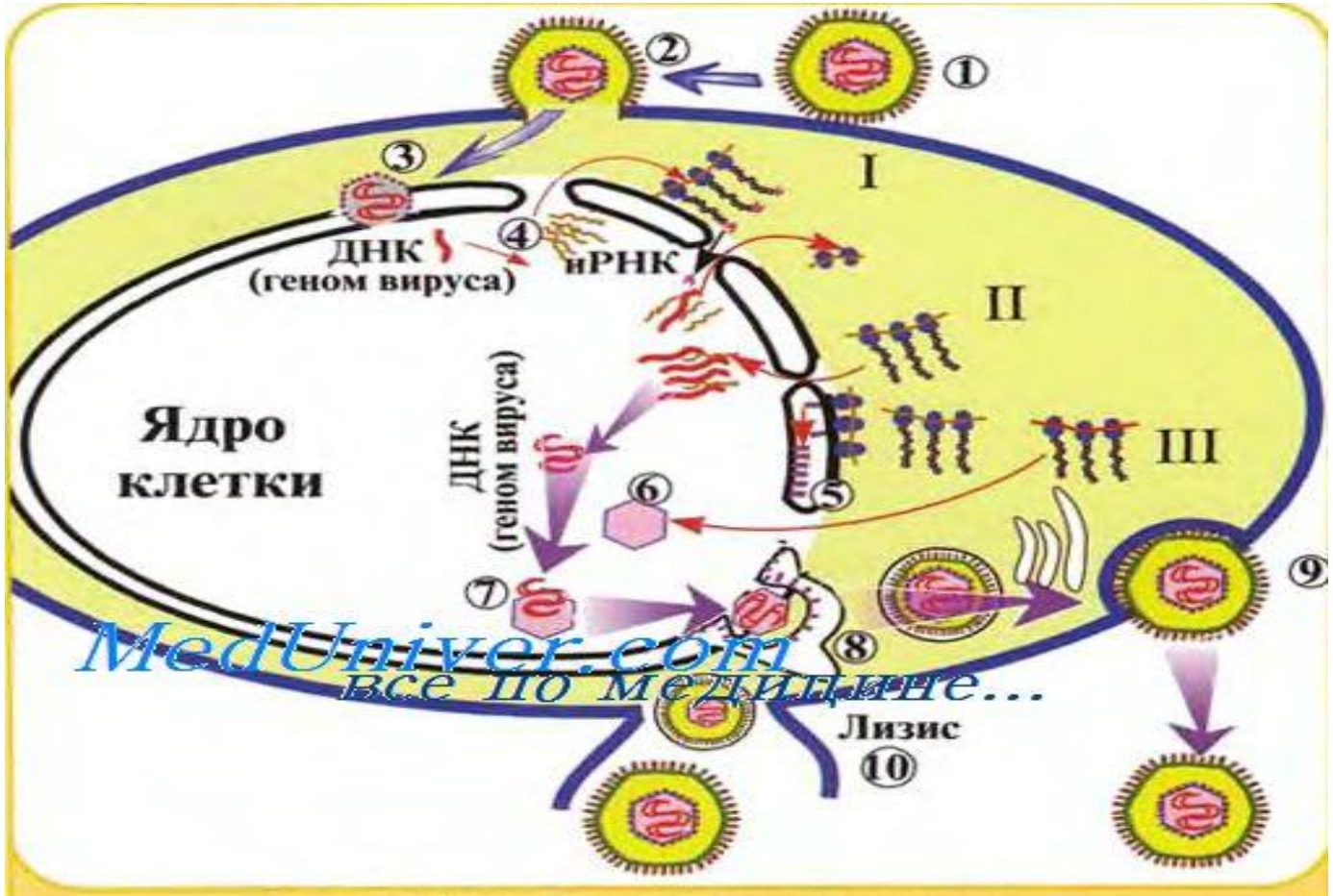
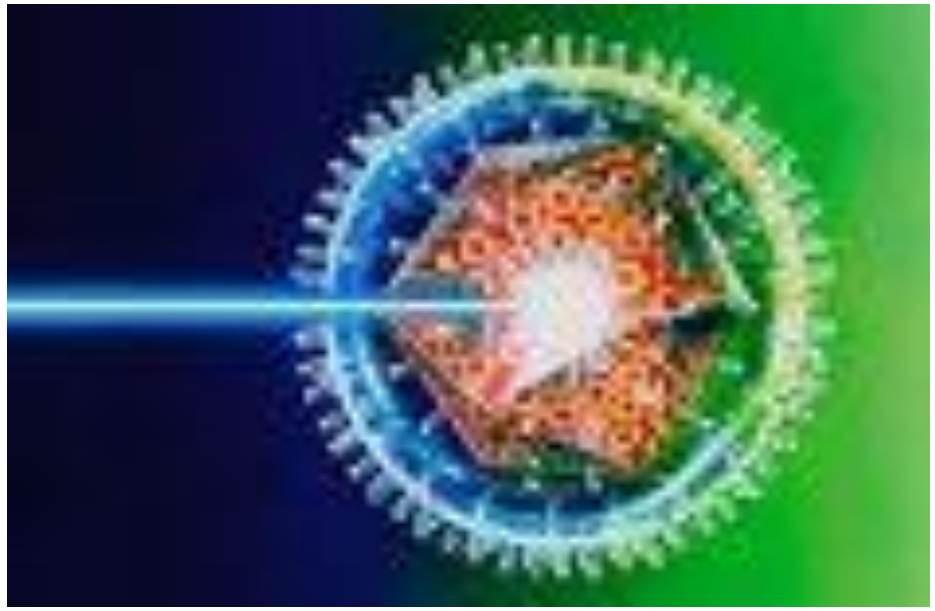


Рис. 4.28 Репродукция герпесвируса

Антигендік қасиеті

- Сыртқы қабатының гликопротеиндері типтік – спецификалық АГ, нуклеокапсидтің ақуыздары- топтық спецификалық АГ.



Ұшық вирусының инфекциясын емдеу

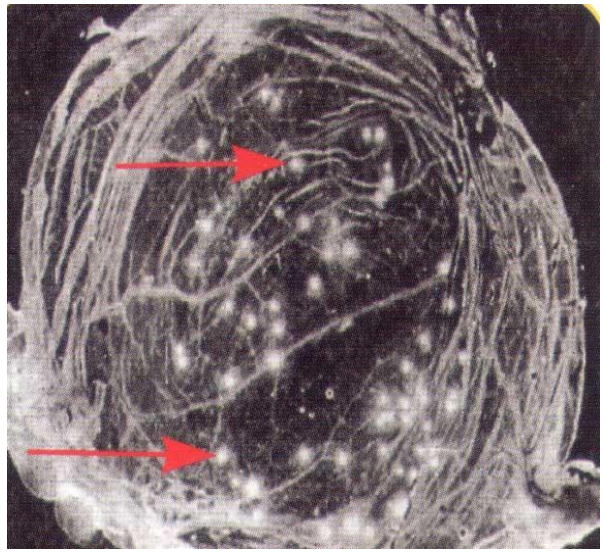
- ацикловир, ганцикловир – ДНК-полимеразаны басады, рибавирин – ферментерді басады, мРНҚ вирустық кэппингін қамтамасыз етеді.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

	ҚҰВ I	ҚҰВ II
Зақымдау	Ерін, көз, мұрынның шырышты қабықшасын	Зәр шығару жүйесін
Инфекция көзі:	Науқас адам ж/е вирусты тасымалдаушы.	
Инфекцияның берілу жолдары:	1.Ауа-тамшы; 2.жыныстық; 3.контакты; 4.вертикальді; 5.трансплацентарлы; 6.Босану жолдары арқылы;	

Қарапайым ұшықтың вирусы (ҚҰВ)

- ҚҰВ-1 (ламбиальды (еріндік) ұшық) және
- ҚҰВ-2 (генитальдық ұшық).
- **Дақылдандыру :**
- Жасуша дақылдарына жұқтыру, ЦПӘ;
- тауық эмбрионы – хорион-аллантоисты қабатына жұқтыру → бляшкалар (ҚҰВ-1 – ұсақ бляшкалар, ҚҰВ-2 – ірі);
- тышқандарға, атжалмандарға, теңіз шошқаларына, қояндарға, иттерге, маймылдарға жұқтыру. Жие қояндарға жұқтырады.



ЭПШТЕЙН БАРР ВИРУСЫ, (ҰШЫҚ ВИРУСЫНЫҢ 4 ТИПІ)

- ҚҰВ-4
- 1964 – Мишель Эпштейн және Эвелина Барр Беркитт лимфомасымен ауырған пациенттердің биоптатынан бөліп алған.
- **Беркитт лимфомасы** - назофарингеальды карциома, шашты лейкоплакия қоздыратын ДНҚ құрамды вирус.

ЭПШТЕЙН БАРР ВИРУСЫ

ЭБВ-нің құрамында бірнеше антигендер болады:

·EB-VCA – вирустық, капсидтік антиген,

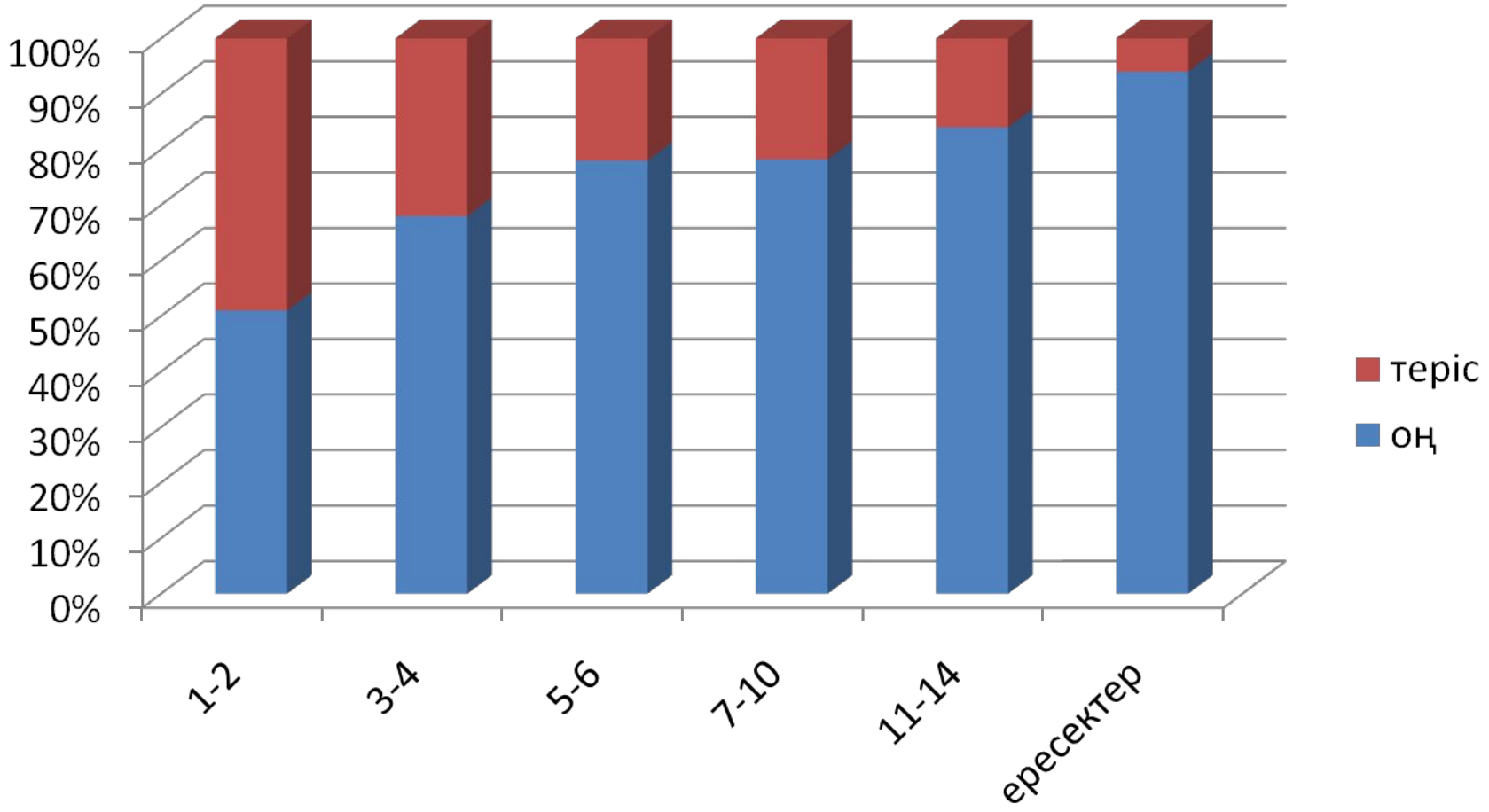
· EBNA – ядролық антиген,

· EB-EA - ертелік антиген,

· EB-MA – мембраналық антиген.

- Антигендердің және оларға қарсы атиденелердің пайда болу мерзімін білу ЭБВ - инфекциясының түрлерін (жедел, латентті, созылмалы) анықтаға мүмкіндік береді.

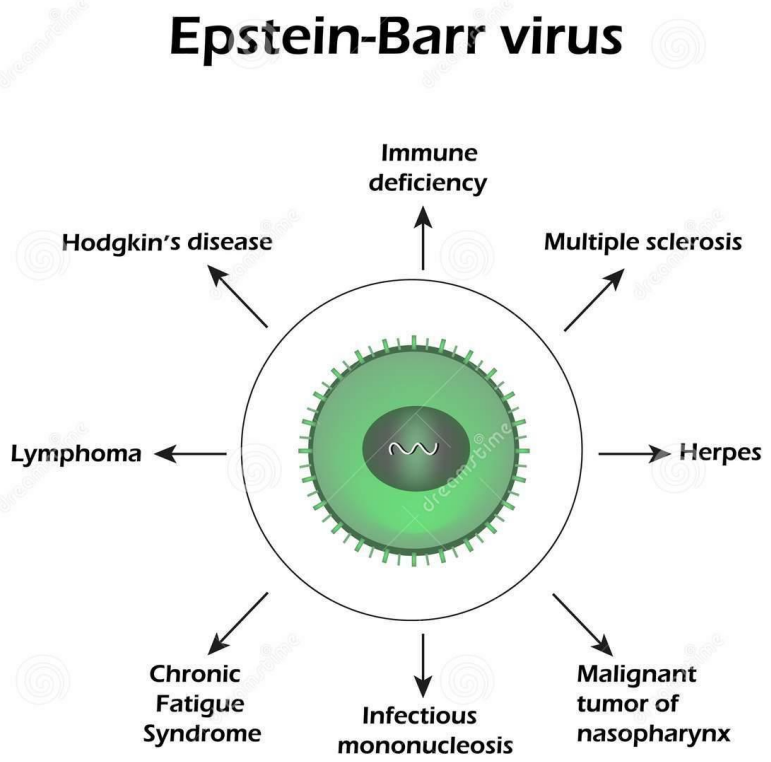
Әр түрлі жастағы топтар аралығындағы ЭБВ-нің таралуы



ЭБВ-инфекциясының патогенезі

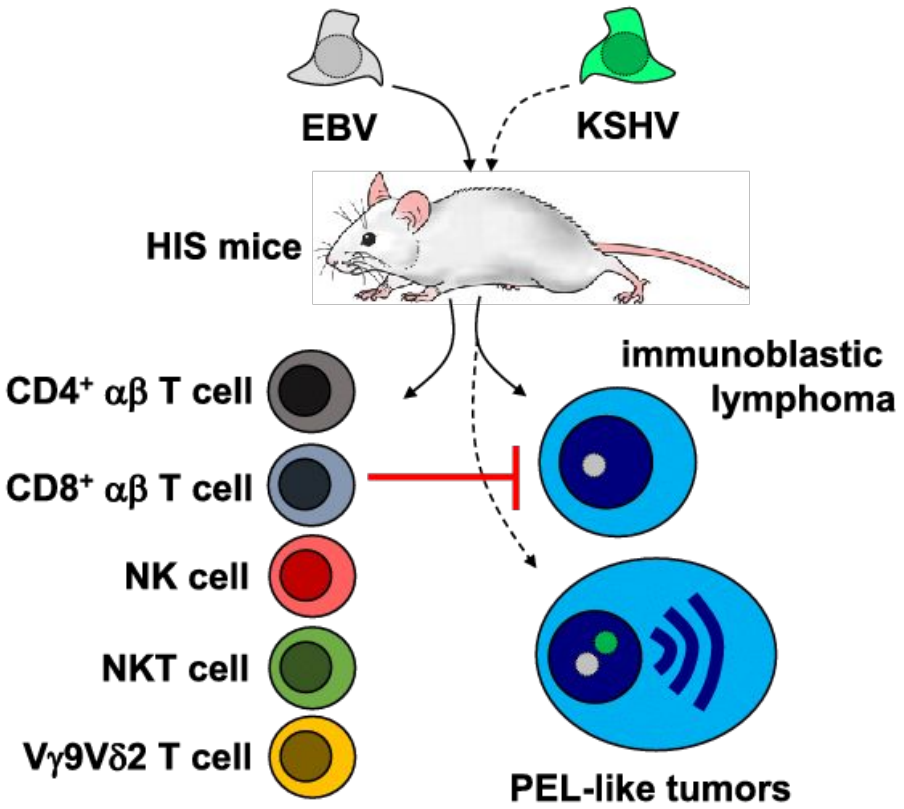
- **Инфекция көзі**– науқас адам.
- **Берілу жолдары:**
  - ауалы-тамшылы;
  - алиментарлық жолмен;
  - контактылы-тұрмыстық;
  - контактылы (жыныстық);
  - трансфузиялық.

- **ЭБВ инфекциясының сатысы:**
- латентті вирустық персистенция;
- литикалық вирустық репликация.



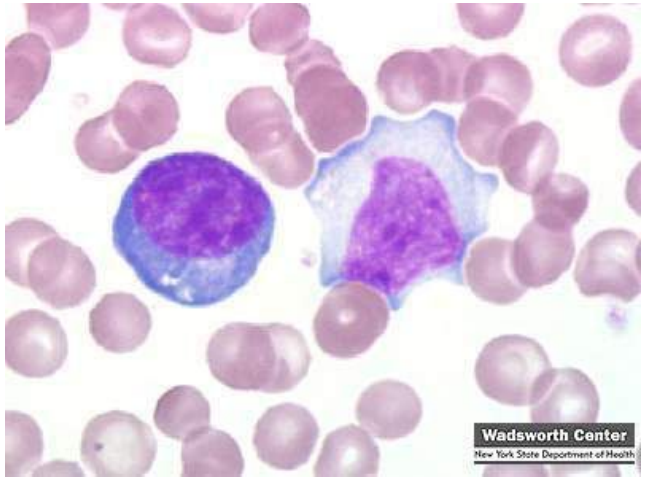
ЭБВ-СЫ ЗАҚЫМДАЙТЫН ЖАСУШАЛАР

- В- және Т-лимфоциттерін;
- жұтқыншақтың эпителиялық жасушасын;
- асқазанның эпителий бездері, сілекей бездерін, қалқаншабездерін.



Инфекционды мононуклеоз

- генерализацияланған лимфоаденопатия;
- қызба;
- тонзилит;
- гепатоспленомегалия;
- гематологиялық өзгерістермен сипатталады (атипиялық мононуклеарлар).



ЭБВ инфекциясын диагностикалаудағы серологиялық әдіс (ИФТ)

ЭБВ-инфекциясының маркерлері

Өткір сатысындағы маркерлер:

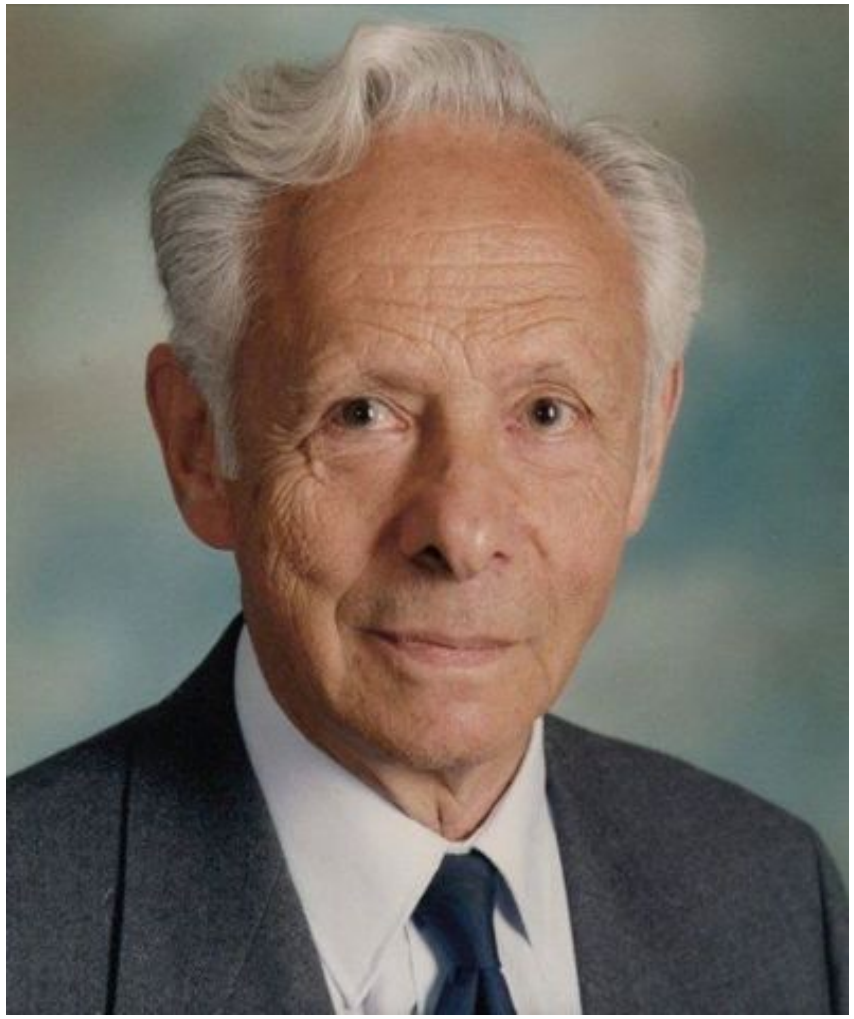
- EA-ға IgG
- VCA- ға IgM

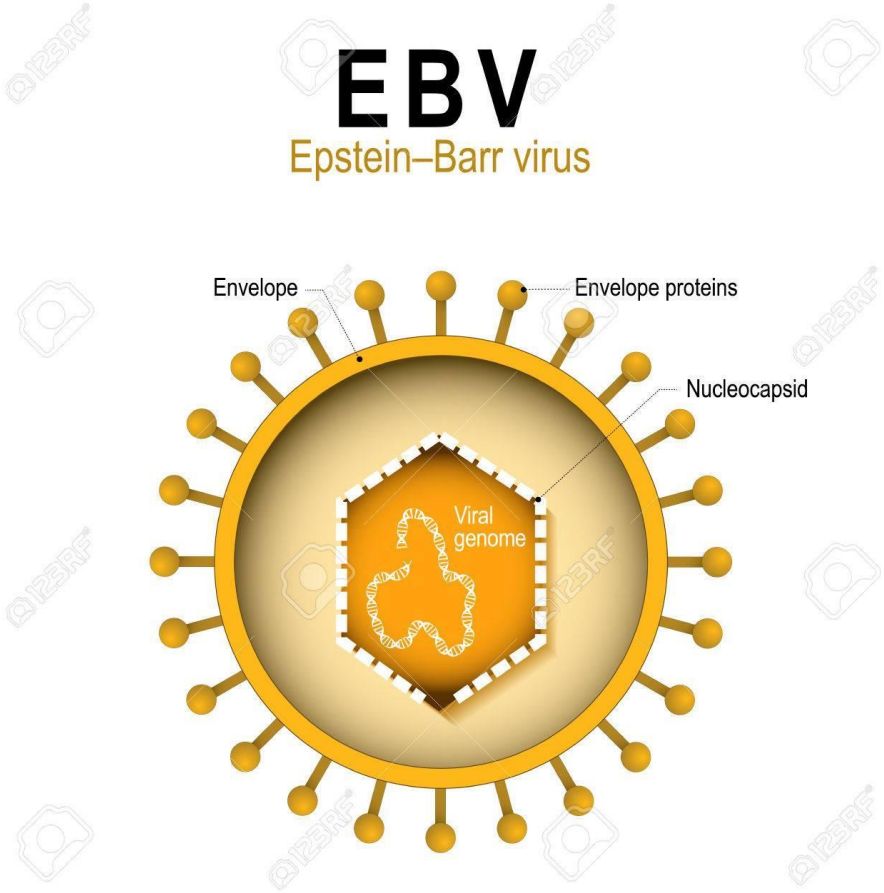
Паст-инфекцияның маркерлері:

- NA-ға IgG

М.Э.Эпштейн және И.Барр

Эпштейн-Барр вирусы (ЭБВ) - HHV 4 атауы ағылшын вирусологы, профессор Сэр Энтони Эпштейн мен Ивон М. Баррдың құрметіне берілген.





- Қоздырғыштың ашылуы профессор ***Д. Беркитттің*** атымен байланысты (жоғарғы фото), ол 1964 жылы Африкада қатерлі лимфоманың нұсқасы сипатталған.
- ***Эпстайн*** зерттеушілерінің тобы (Michael Anthony Epstein, Эпштейн) (төменгі фото), ***Ивондар М. Барри,*** Чонг аурудың дамуына жауапты вирус (1968 ж.) бөлінді (Эпштейн вирусы-Барр, ВЭБ).Кейіннен осы вирустың (қауымдастық) адамның жұқпалы мононуклеозының және бірқатар онкологиялық аурулардың дамуымен байланысы дәлелденді.

Классификация

Human herpesviruses

3 subfamily: a-, β−, γ−

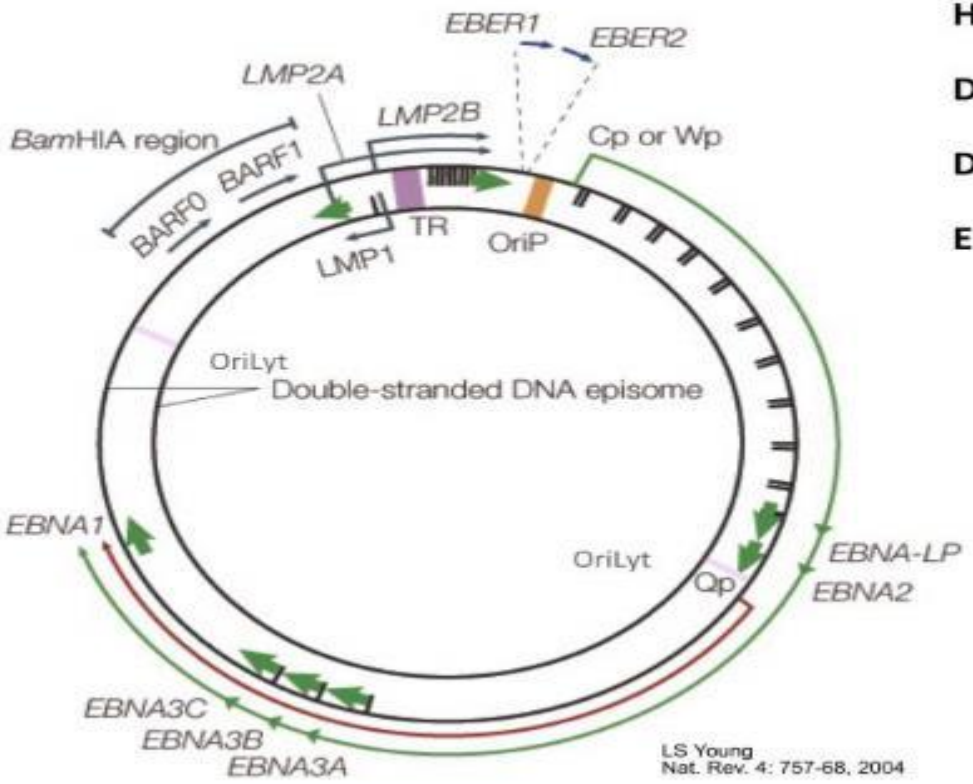
a- herpesviruses:
HHV 1,2,
HHV 3
(varicella zoster)

β- herpesviruses:
HHV-5 (CMV),
HHV-6,
HHV-7

γ− herpesviruses:
HHV-4 (VEB) ,
HHV-8

a-herpesviruses эпителиалды және жүйке жасушаларына троптылар,
β-herpesviruses лимфоциттер, моноциттер және нейтрофилдер,
γ -herpesviruses лимфотропты.

Epstein-Barr Virus (EBV)



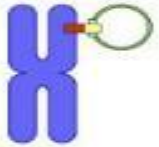
EBV genome and latent genes

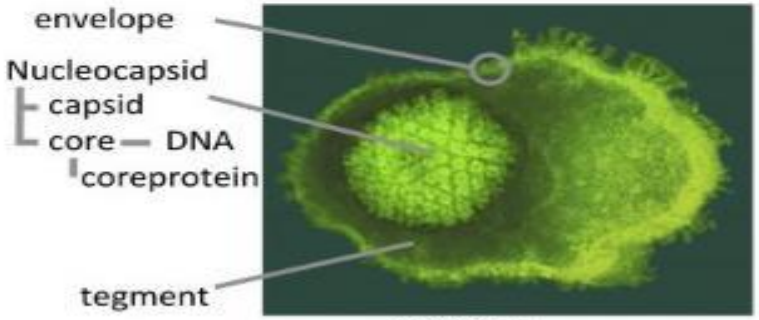
Human tumor virus

Double stranded DNA virus (180 kb in size)

Different types of replication origin (oriP, oriLyt)

EBV genome binds to host chromosomes



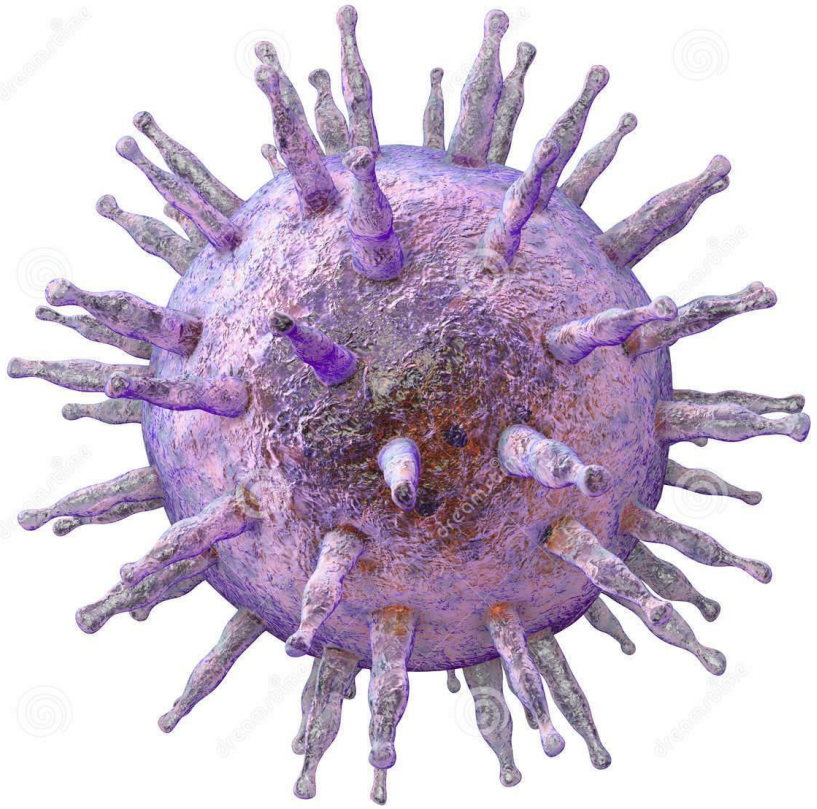


Linda Stannard
Department of Medical Microbiology
University of Cape Town

Virion of herpes virus

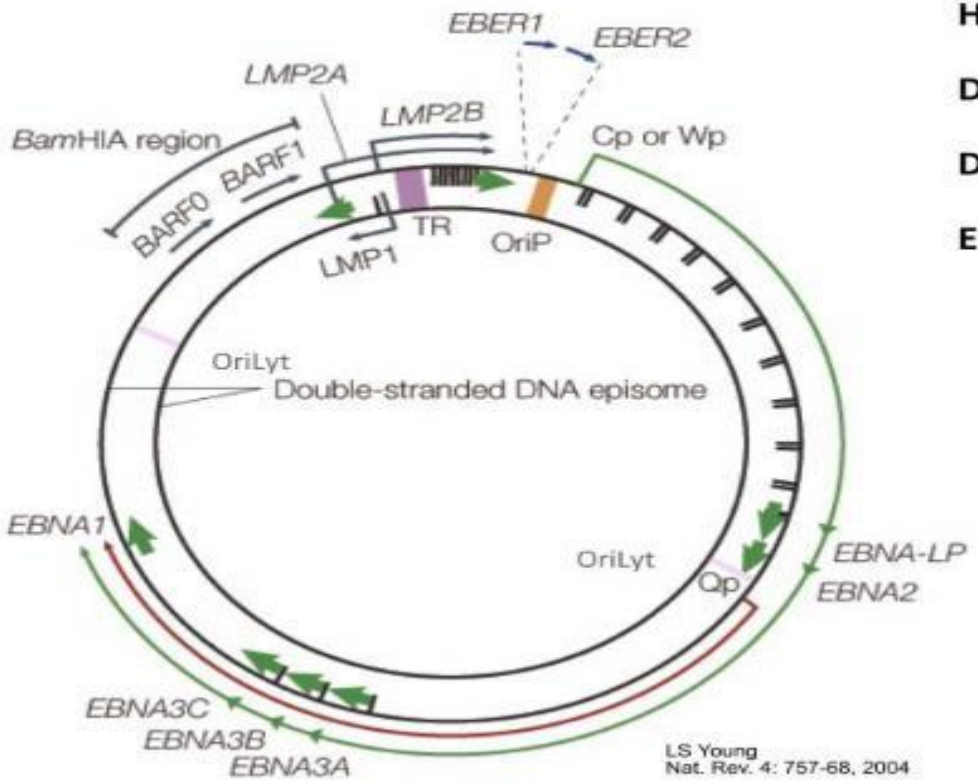
Классификация

Эпштейн – Барр вирусы - 4 типті адамның герпес вирусы. Вирус ***Herpesviridae*** тұқымдасына, ***Gammaherpesviridae*** тұқымдас астына, ***Limphocryptovirus*** туысына жатады.



Эпштейн – Барр вирусы (ЭБВ)

Epstein-Barr Virus (EBV)



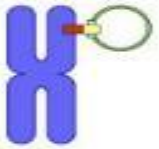
EBV genome and latent genes

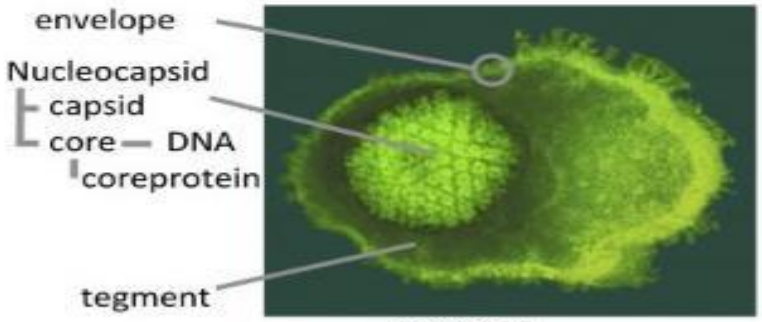
Human tumor virus

Double stranded DNA virus (180 kb in size)

Different types of replication origin (oriP, oriLyt)

EBV genome binds to host chromosomes



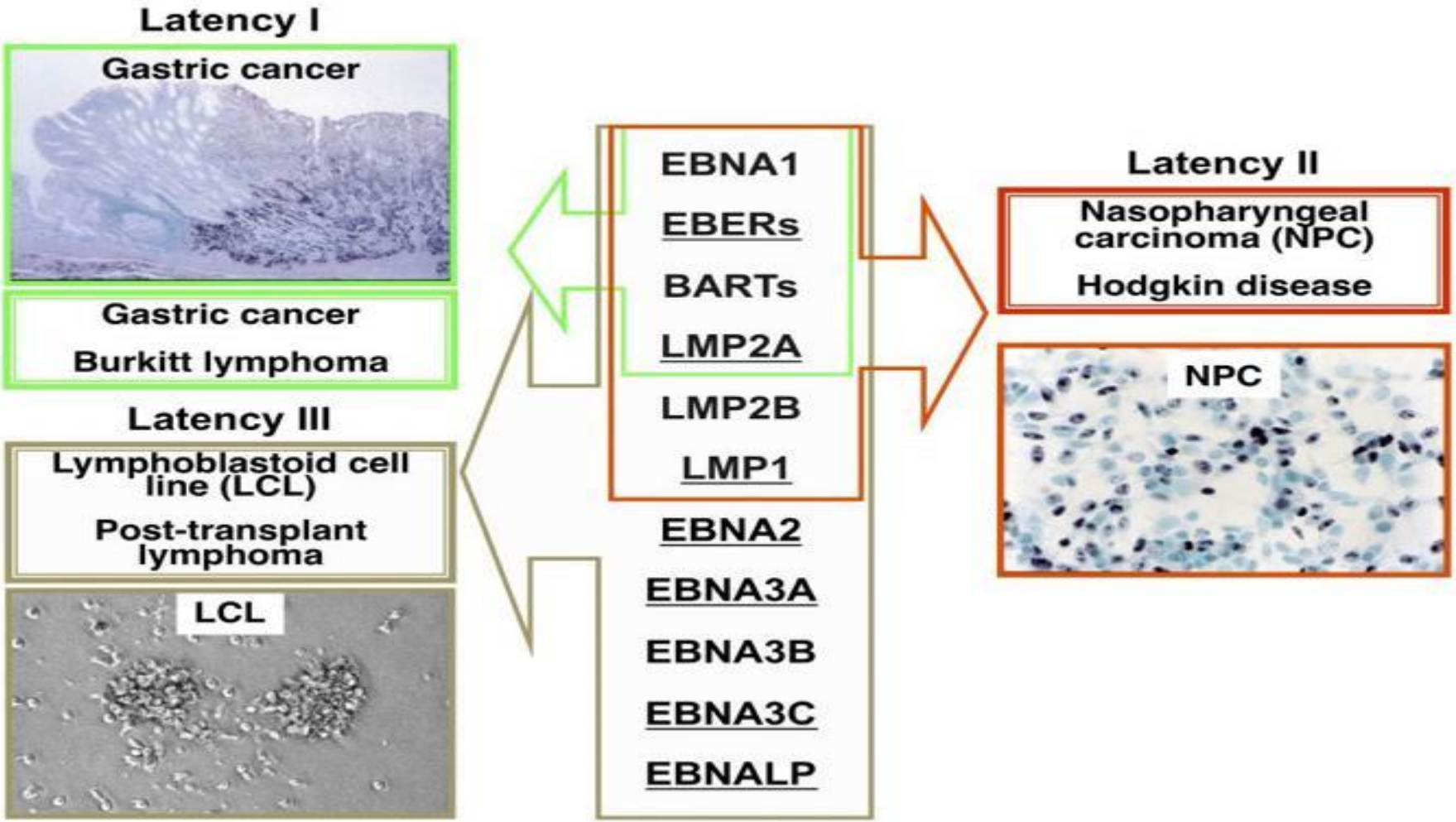


Linda Stannard
Department of Medical Microbiology
University of Cape Town

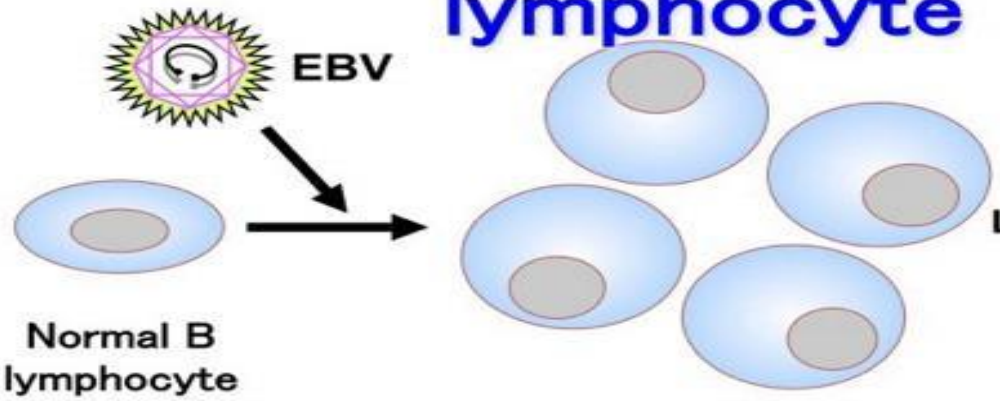
Virion of herpes virus

- Адам популяциясында кеңінен таралған Эпштейн–Барр вирусы да қатерлі ісіктердің кең спектрі үшін этиологиялық агент болып табылатыны белгілі. ЭБВ-мен ассоциацияланған ісіктердің ерекшелігі олардың әртүрлі географиялық аймақтардағы аурушаңдық деңгейі болып табылады. ЭБВ-ассоциацияланған патологиялармен сырқаттанушылық деңгейіне вирус геномының көптеген локустарының және оның онкоген — 1 (LMP1) латентті мембраналық ақуызының вариабельділігі әсер етеді, онымен вирустың трансформацияланатын әлеуеті байланысты. Ресей халқының көп ұлтты құрамын, географиялық аймақтардың әртүрлілігін және оның өмір сүру жағдайларын ескере отырып, елдің әртүрлі географиялық аймақтарынан келген тұрғындар арасында олардың ВЭБ-мен өзара қарым-қатынасының сипатын зерделеу өзекті болып табылды.

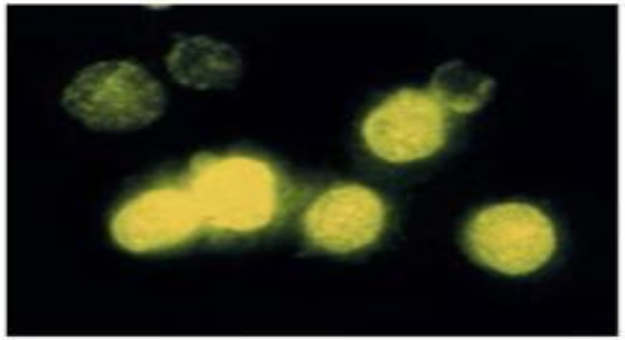
EBV associated cancers & types of latency



EBV infection immortalizes B lymphocyte



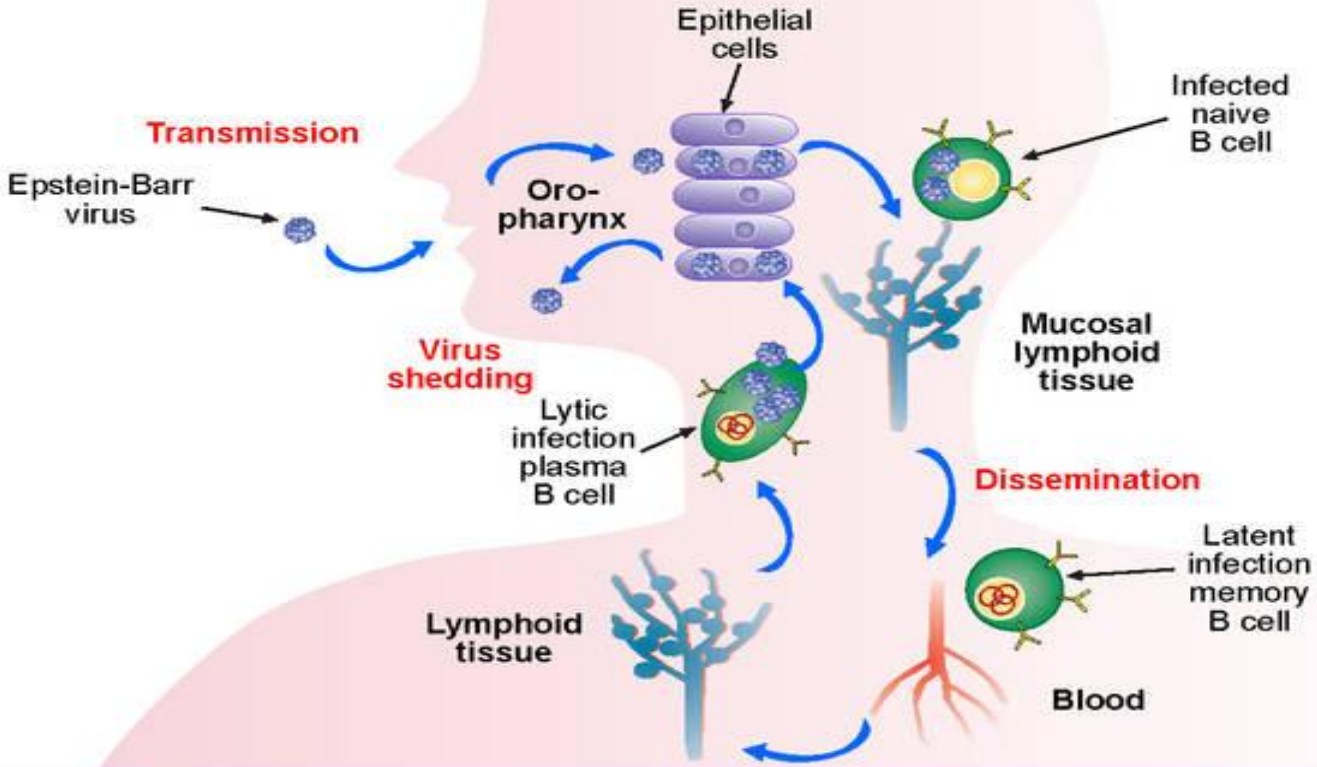
LCL（EBNA1 + ）



EBV latent genes

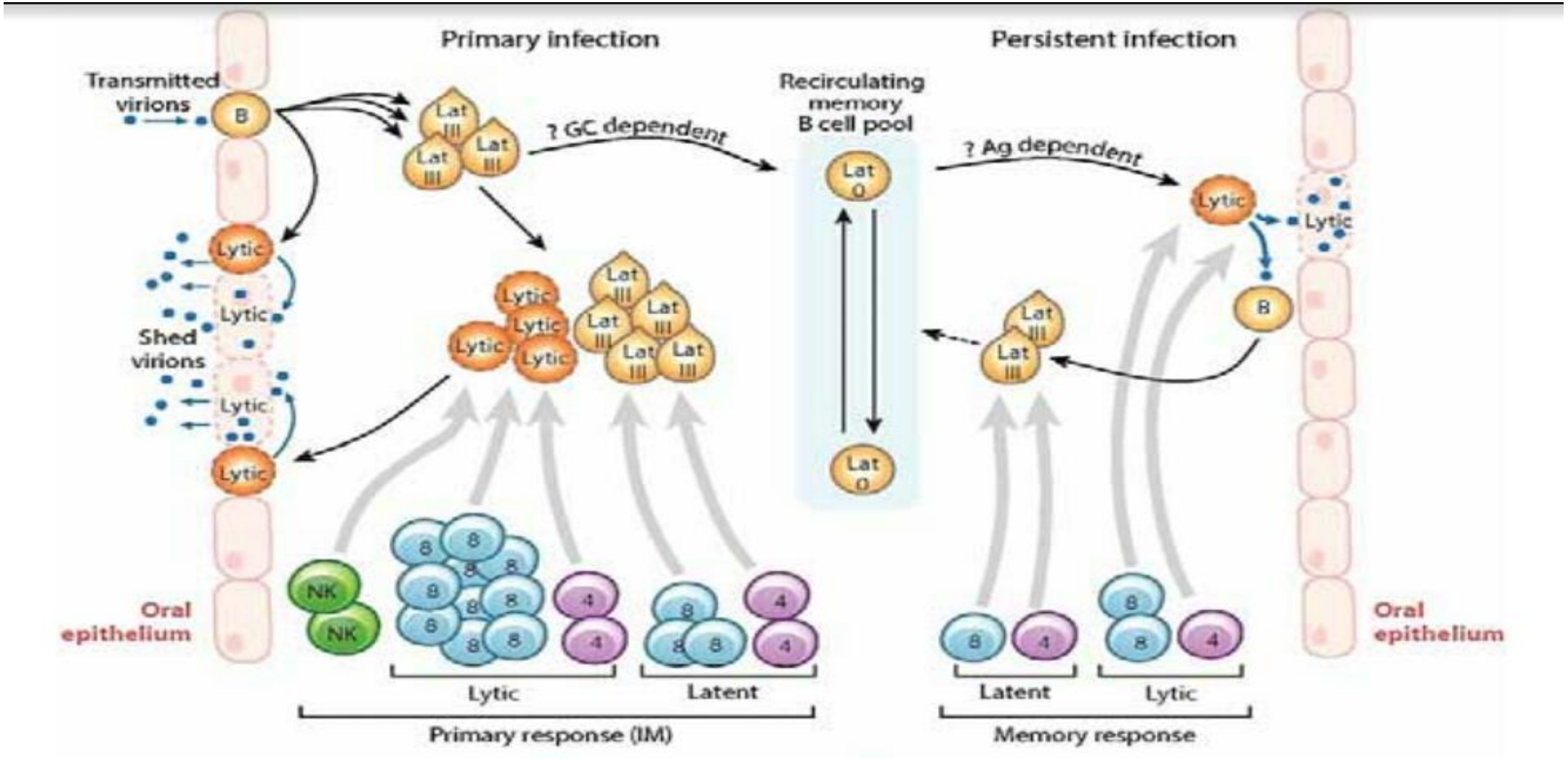
- 6 EBV nuclear antigens
  (EBNAs 1, 2, 3A, 3B, 3C and LP)
- 3 latent membrane proteins
  (LMPs 1, 2A and 2B)
- untranslated RNAs
  (EBER 1, EBER 2, BART miRNAs)
- Others
  (BHRF1, BARF1)

Epstein-Barr virus infection cycle.



Human herpesvirus-4 or Epstein-Barr virus (EBV) is transmitted between humans by contact with saliva. The main target cells are B cells that express CD21 which serves as a primary entry receptor as well as HLA class II molecules that serve as a co-receptor. The virus can also infect epithelial cells and may initially replicate in the oro-pharynx before infection of B cells. Naive B cells become infected in the mucosal lymphoid tissues, particularly the tonsils and establish pools of latently infected memory B cells that recirculate to other lymphoid tissues. Periodic reactivation of latently infected memory B cells are thought to facilitate infection of epithelial cells in the oro-pharynx that permits shedding of virus into saliva necessary for transmission to new hosts. Latently infected memory B cells are long-lived and due to low levels of expression of viral proteins they escape detection by CD8+ cytotoxic T cells. Therefore persistence of EBV in the body is lifelong.

immunopaedia.org


Primary infection
Persistent infection
Transmitted virions
B
Lat III
? GC dependent
Recirculating memory B cell pool
Lat 0
? Ag dependent
Lytic
Shed virions
NK
8
4
Oral epithelium
Lytic
Latent
Primary response (IM)
Memory response

Латентті инфекция

- Вирустың персистенциясы
- Жасушаның өсуі мен пролиферациясын бұзатын вирустың шектеулі экспрессиясы
- Вирустың реактивациясы мен литикалық репликациясы үшін потенциалы сақталады

ВЕБ гендері және протеиндер

- GP350-сыртқы гликопротеин C3D компонентіне CD21 – рецептормен байланыстыру үшін қажет. EBNA - 2 - коактиватормен бірге-ZEBRA-LP (5) иммортизация және 3 латентті инфекция паттернасын қолдау бағдарламасын іске қосады. EBNA-1,3 және LMP экспрессиясын бастау үшін қажет. CD23 экспрессиясын ерекше белсендіреді (белсенділік). Бірақ ДНҚ тікелей байланыспайды. LMP-1-толық экспрессия кезінде зақымдалған жасушалар үшін белсенді рецептор және негізгі трансформатор болып табылады. NF-kB, АРК, PI3K, JAK/STAT, IRF7 сигнал жолдарын TNF карбоксильді ұшымен (CD40 белсендіру сияқты) байланыстыру арқылы іске қосады. Сондай-ақ, BCL-2 индукциясына ықпал етеді, бұл апоптозға кедергі келтіреді. Терминалды дифференциацияны бұғаттайды.

ВЕБ гендері және протеиндер

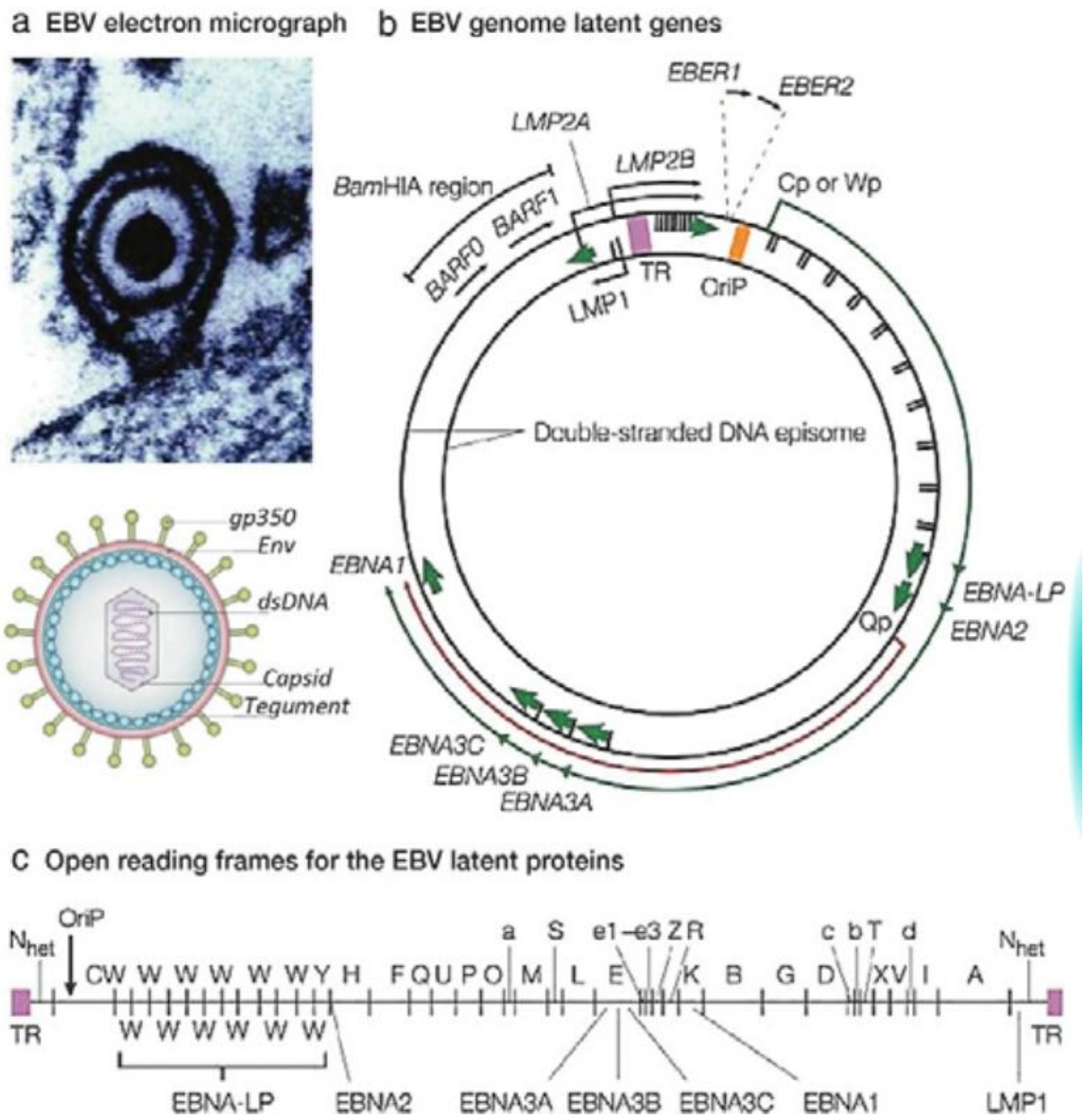
- LMP2-көптеген тирозинді амин қышқылдары бар ақуыз, ITEM және дабыл жолдарының ақуыздарымен өзара әрекеттесетін пралинді аминқышқылдары бар.
- LMP-2A BCR-дан сигнал жасайды, терминалдық дифференцирлеуді бұғаттайды.EBNA-1-эписпен репликация және вирустық геномды сақтау.
- EBER-1,2-РНК, латенттік инфекция кезінде және литвалық инфекция бағдарламасы кезінде де экспрессияланады. Мүмкін, ИФНС-1 реттелуіне қатысы бар.

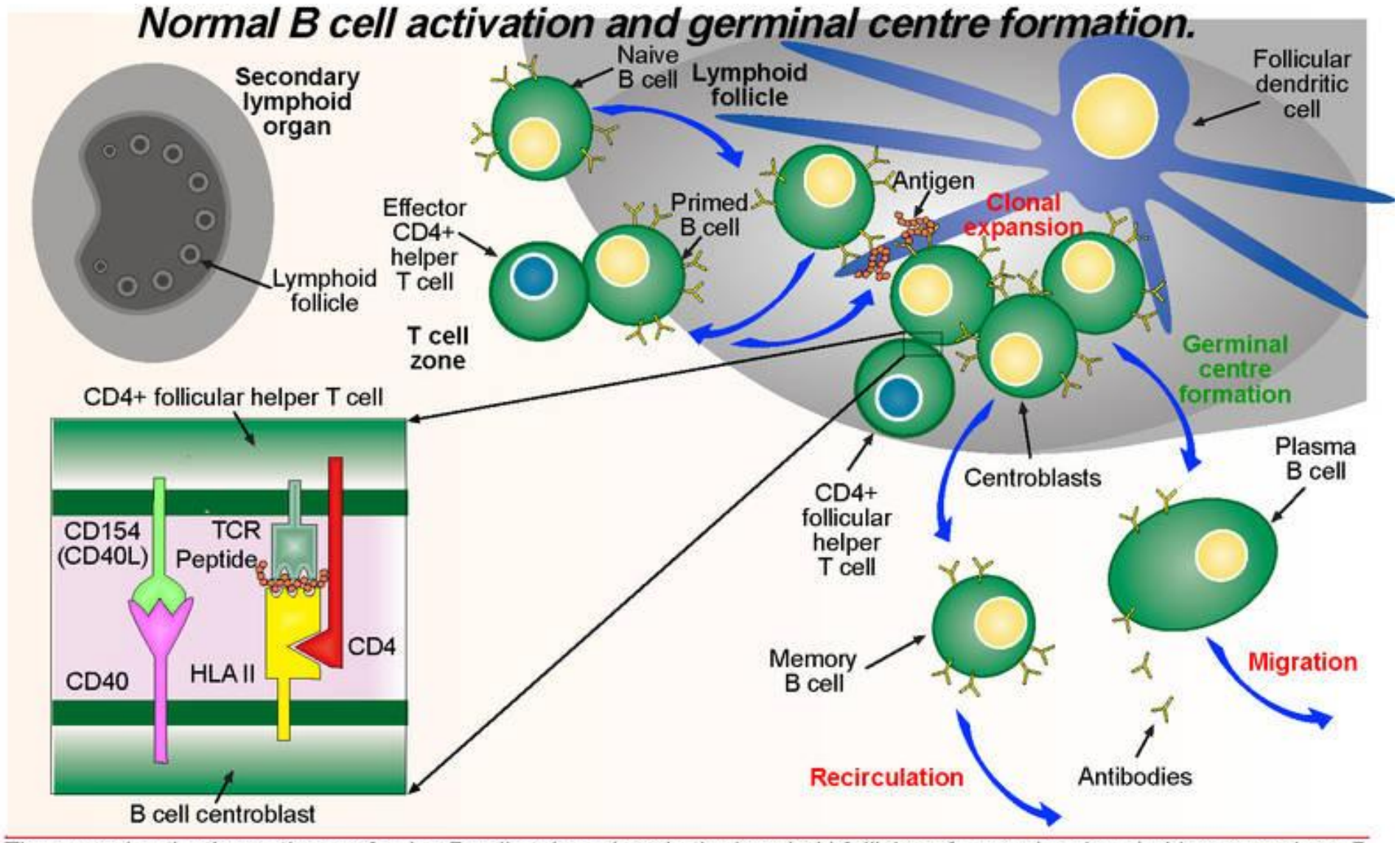
Негізгі түрлері: ЭБВ 1 (А) және ЭБВ 2 (В))

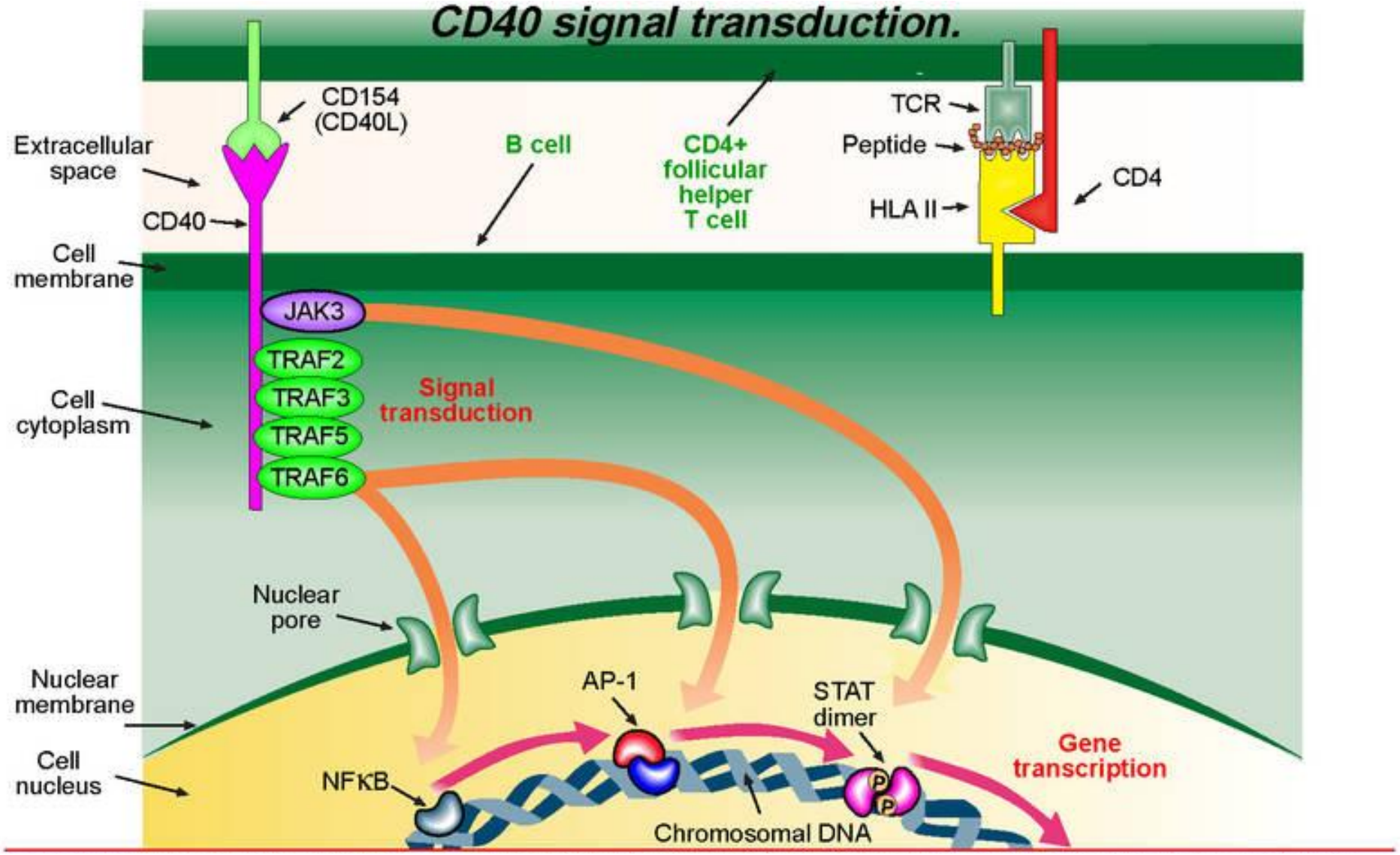
Америка, Еуропа, Азия - **ЭБВ 1 (А) : ЭБВ 2 (В)** (10:1)

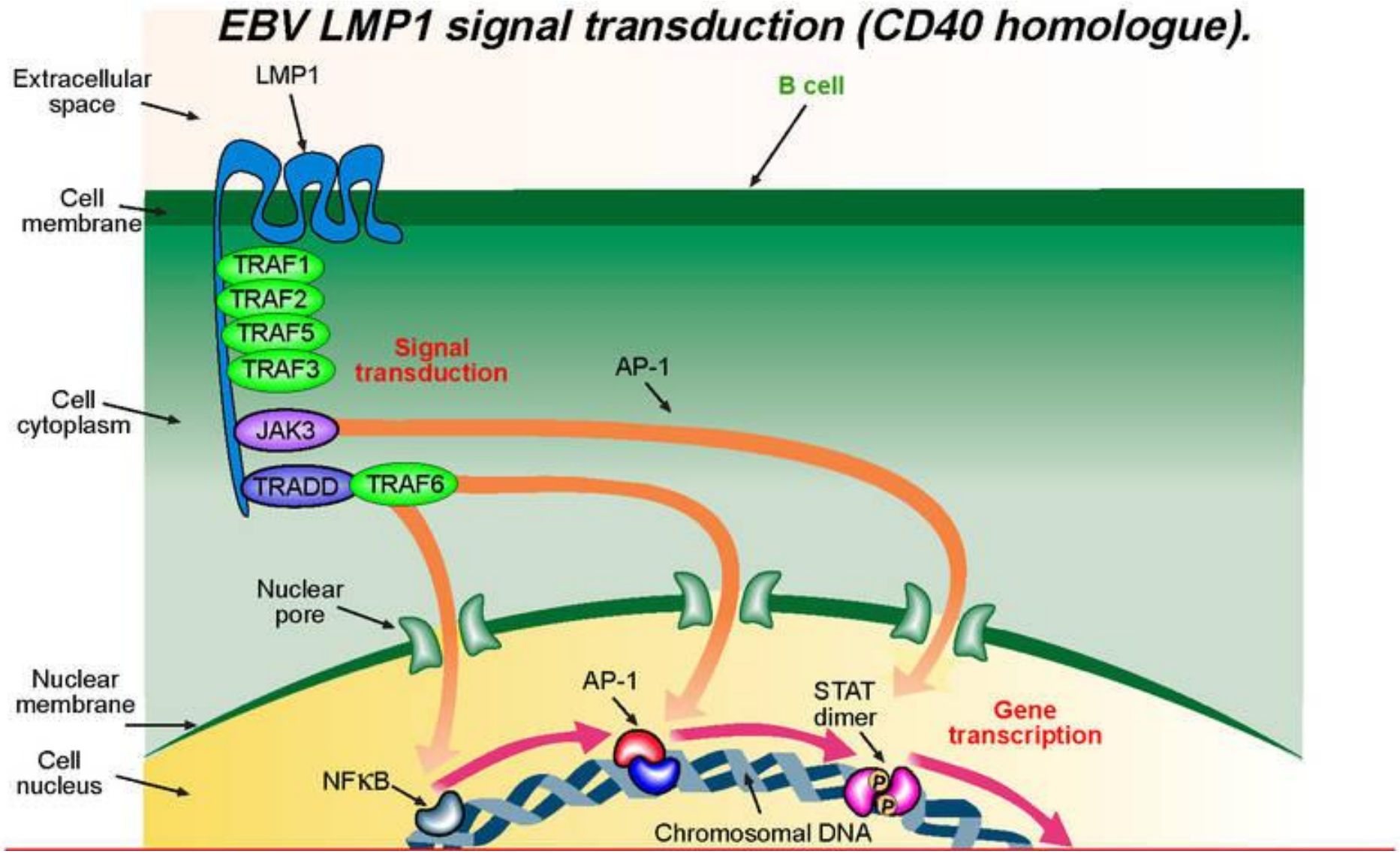
Африка - **ЭБВ 1 (А) : ЭБВ 2 (В)** (1:1)

In vitro **ЭБВ 1 (А)** Б-лимфоциттерді иммортализациялау үлкен тиімділікпен жүреді




Normal B cell activation and germinal centre formation.
Secondary lymphoid organ
Lymphoid follicle
Naive B cell
Lymphoid follicle
Follicular dendritic cell
Antigen
Clonal expansion
Primed B cell
Effector CD4+ helper T cell
T cell zone
Germinal centre formation
CD4+ follicular helper T cell
CD154 (CD40L)
TCR
Peptide
CD4
CD40
HLA II
B cell centroblast
CD4+ follicular helper T cell
Centroblasts
Plasma B cell
Memory B cell
Migration
Recirculation
Antibodies


CD40 signal transduction.
CD154
(CD40L)
Extracellular
space
CD40
Cell
membrane
B cell
CD4+
follicular
helper
T cell
TCR
Peptide
HLA II
CD4
JAK3
TRAF2
TRAF3
TRAF5
TRAF6
Signal
transduction
Cell
cytoplasm
Nuclear
pore
Nuclear
membrane
Cell
nucleus
AP-1
STAT
dimer
NFκB
Chromosomal DNA
Gene
transcription


EBV LMP1 signal transduction (CD40 homologue).
Extracellular space
LMP1
B cell
Cell membrane
TRAF1
TRAF2
TRAF5
TRAF3
Signal transduction
AP-1
Cell cytoplasm
JAK3
TRADD
TRAF6
Nuclear pore
Nuclear membrane
AP-1
STAT dimer
Gene transcription
Cell nucleus
NFκB
P
P
Chromosomal DNA

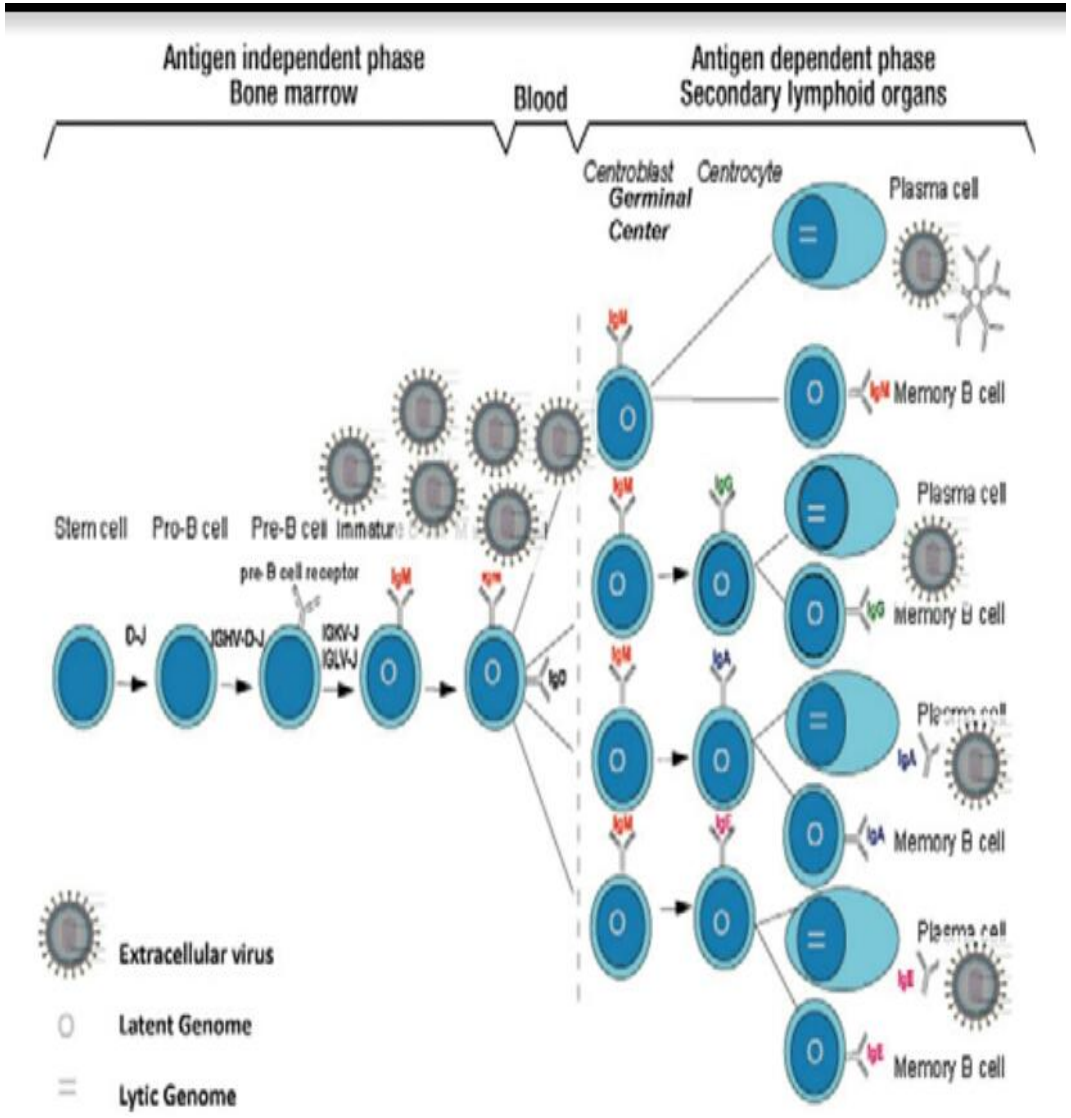
Latency паттерлер

EBV GENE PRODUCT	FUNCTION	Acute Infection	Healthy Carrier	EBV-ASSOCIATED MALIGNANT DISEASES					
				Latency III		Latency II		Latency I	
		IM	*PBB*	*LPD*	*PCNSL*	*HL*	*NPC*	*GC*	*BL*
EBNA1	EBV genome maintenance	+	?	+	+	+	+	+	+
EBNA2	Activates expression of EBV/host genes	+	–	+	+	–	–	–	–
*EBNA3s**	Represses p16/INK4A tumor suppressor expression	+	–	+	+	–	–	–	–
EBNALP	Coactivates with *EBNA2*	+	–	+	+	–	–	–	–
LMP1	Mimics CD40 signaling	+	–	+	+	+	+	–	–
LMP2	Mimics BCR signaling	+	+	+	+	+	+	±	–
miRNAs	Block expression of host RNAs	+	?	+	+	+	+	+	+
EBERs	Noncoding, highly expressed RNAs	+	+	+	+	+	+	+	+

*Includes *EBNA3A*, *EBNA3B*, and *EBNA3C*.

BCR, B-cell receptor; BL, Burkitt's lymphoma; EBERs, EBV-encoded RNAs; EBV, Epstein-Barr virus; GC, gastric cancer; HL, Hodgkin's lymphoma; IM, infectious mononucleosis; LPD, lymphoproliferative disease; NPC, nasopharyngeal carcinoma; PBB, peripheral blood B cell; PCNSL, primary central nervous system lymphoma.

Note: Because EBV-positive gastric cancers sometimes express LMP2 and, rarely, LMP1, these tumors have been classified as latency I or II by different experts.



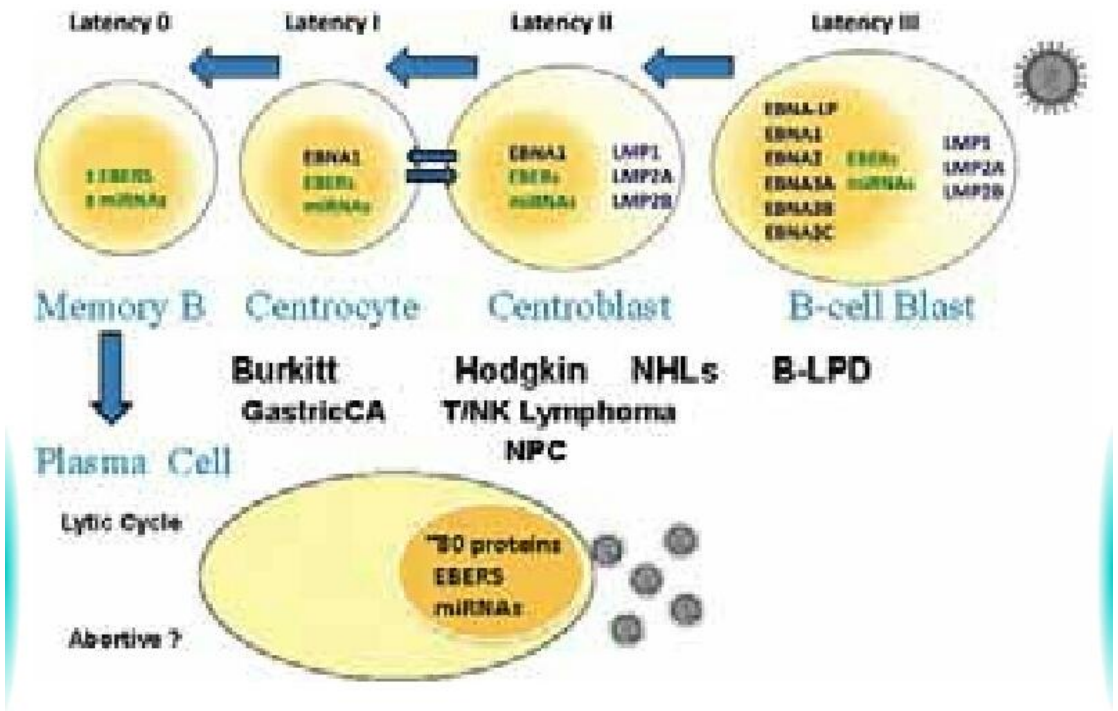
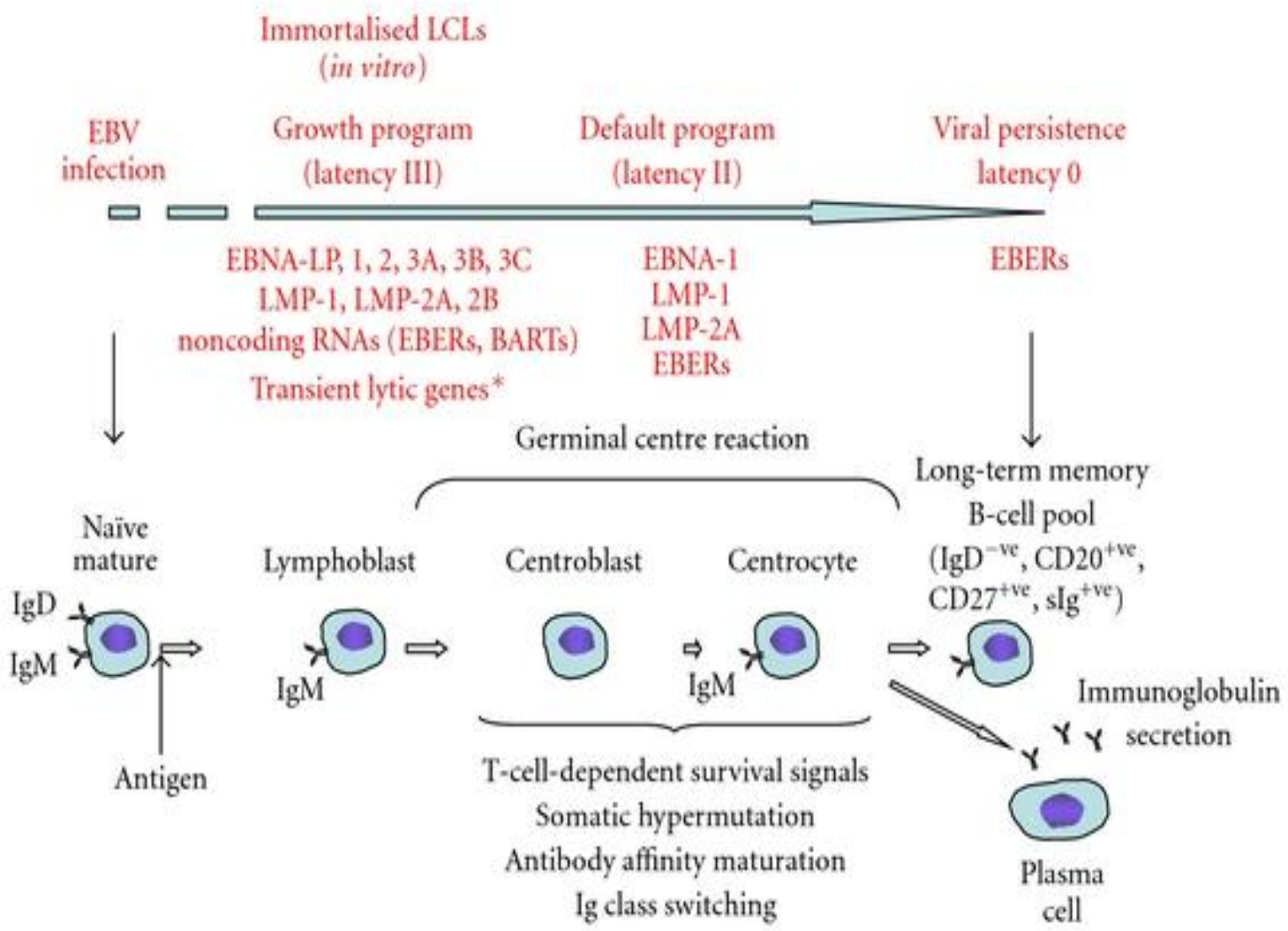
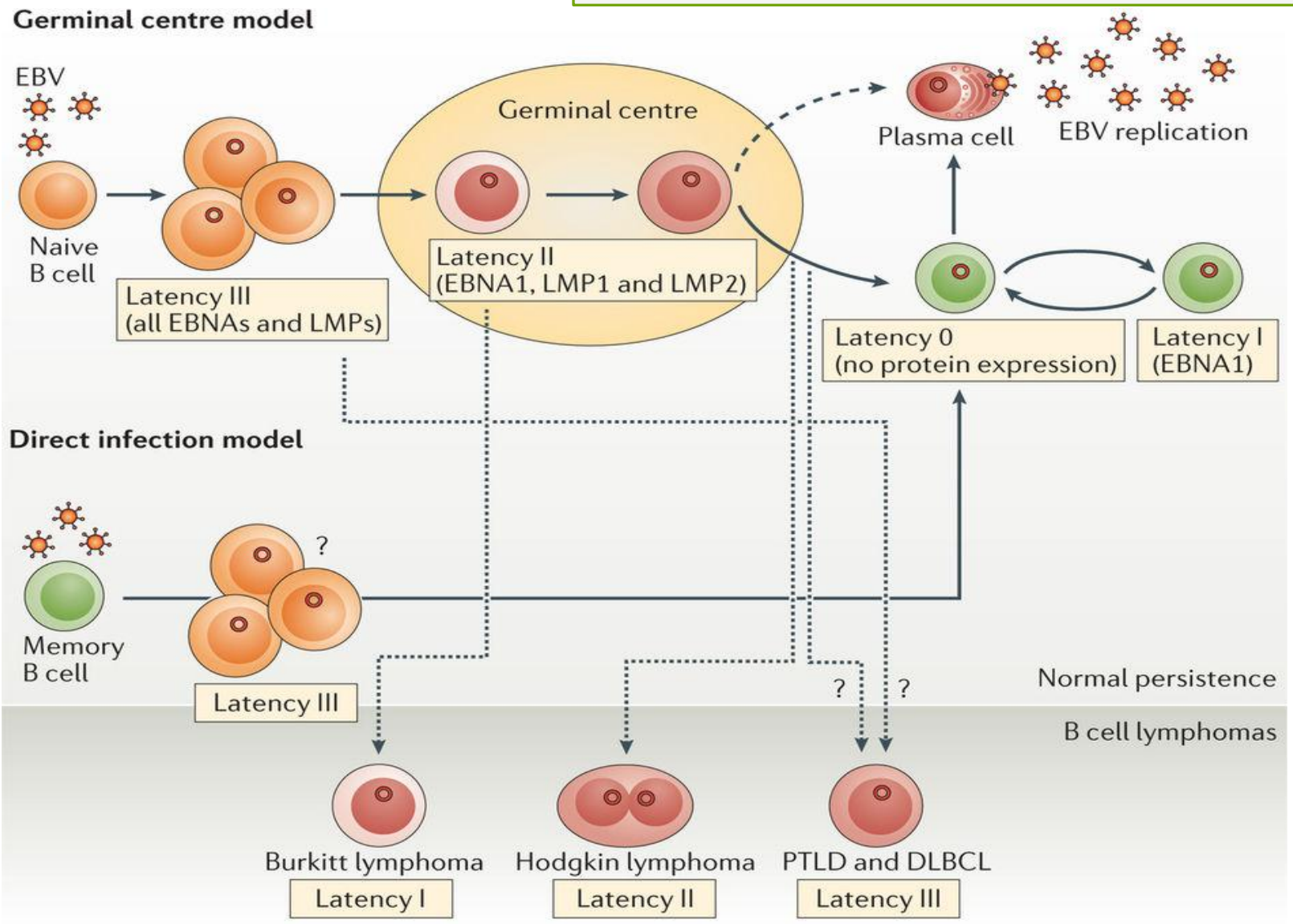


FIGURE 3 Distinct Epstein-Barr virus (EBV) expression programs (latency III, II, I, 0, lytic replication, abortive replication) are linked with defined stages of B lymphocyte maturation. These same latency patterns are detected in the B cell tumors that arise from transformed cells blocked from further differentiation. Major classes of B cell cancers are indicated in bold. Other EBV-associated tumors that share the indicated latency program but are not of B cell origin are shown in plain font.

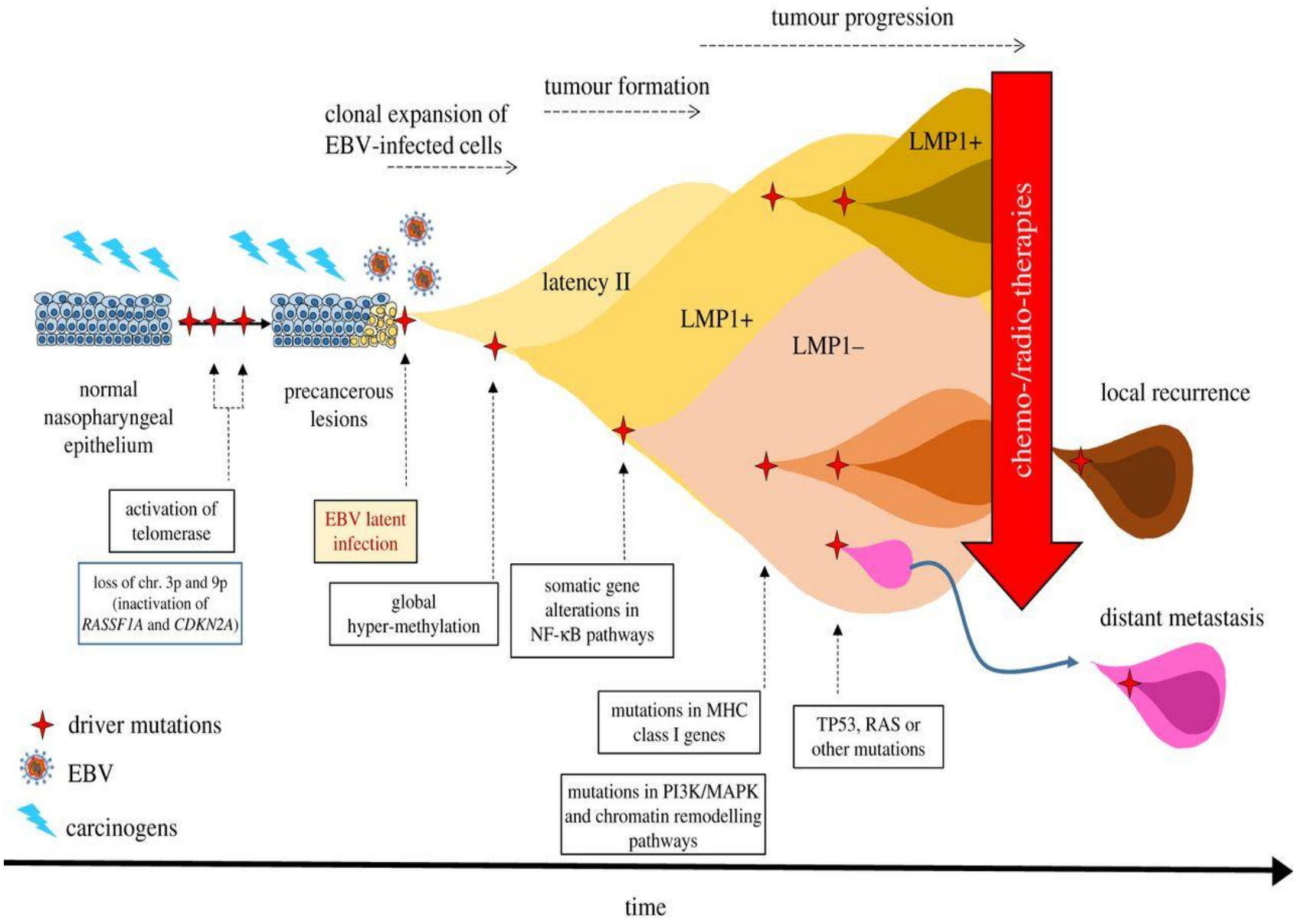

Immortalised LCLs
(in vitro)
EBV
infection
Growth program
(latency III)
Default program
(latency II)
Viral persistence
latency 0
EBNA-LP, 1, 2, 3A, 3B, 3C
LMP-1, LMP-2A, 2B
noncoding RNAs (EBERs, BARTs)
Transient lytic genes*
EBNA-1
LMP-1
LMP-2A
EBERs
EBERs
Germinal centre reaction
Long-term memory
B-cell pool
(IgD−ve, CD20+ve,
CD27+ve, sIg+ve)
Naïve
mature
IgD
IgM
Antigen
Lymphoblast
IgM
Centroblast
Centrocyte
IgM
Immunoglobulin
secretion
T-cell-dependent survival signals
Somatic hypermutation
Antibody affinity maturation
Ig class switching
Plasma
cell



Nature Reviews | Cancer

ЭБВ-қауымдасқан ісіктер

MALIGNANT DISEASE	EBV ASSOCIATION	POPULATION AT RISK	COFACTORS
Lymphoproliferative disease	~90%	Transplantation patients	Immunosuppression
Primary CNS lymphoma	100%	AIDS with very low $CD4^+$ count	Immunosuppression
Hodgkin's lymphoma	~50%, depending on histologic subtype	Children (developing countries) Young adults (western countries)	Unknown
Nasopharyngeal carcinoma	100% undifferentiated	Southern Chinese, Inuit	Genetic predisposition and dietary factors
Gastric cancer	~4%-20% 30%-100% squamous	Unknown	Unknown
Burkitt's lymphoma	>95% endemic ~20% sporadic ~40% HIV associated	African children Independent of $CD4^+$ count	*c-myc* translocations (all) Malaria (endemic only)


tumour progression
tumour formation
clonal expansion of
EBV-infected cells
LMP1+
latency II
LMP1+
LMP1–
chemo-/radio-therapies
local recurrence
distant metastasis
normal
nasopharyngeal
epithelium
precancerous
lesions
activation of
telomerase
loss of chr. 3p and 9p
(inactivation of
RASSF1A and CDKN2A)
EBV latent
infection
global
hyper-methylation
somatic gene
alterations in
NF-κB pathways
mutations in MHC
class I genes
mutations in PI3K/MAPK
and chromatin remodelling
pathways
TP53, RAS or
other mutations
driver mutations
EBV
carcinogens
time

Назофарингеальды карцинома

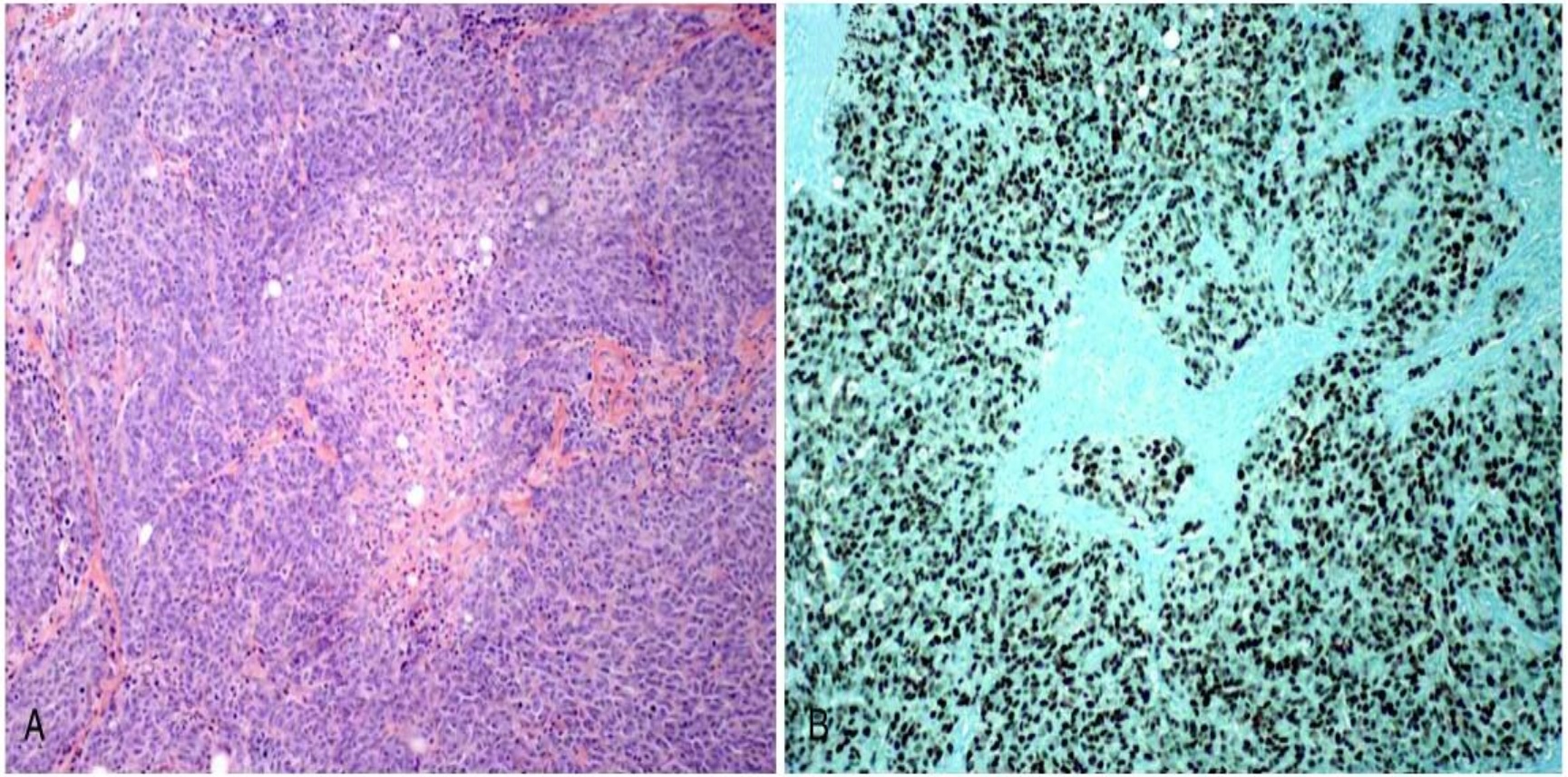


FIGURE 141-4 **Nasopharyngeal carcinoma. A,** Nests of metastatic undifferentiated nasopharyngeal carcinoma in a fibrous stroma in lymph node (hematoxylin and eosin). Metastases often lack infiltrating lymphocytes. **B,** In situ hybridization for Epstein-Barr virus (EBV)–encoded RNA (EBER; *brown*) shows EBV infection in most cells in the same area of tissue. (Magnification, ×100.) *(Courtesy Dr. Miguel Rivera.)*

ЭБВ-зақымдалған ісік жасушалары

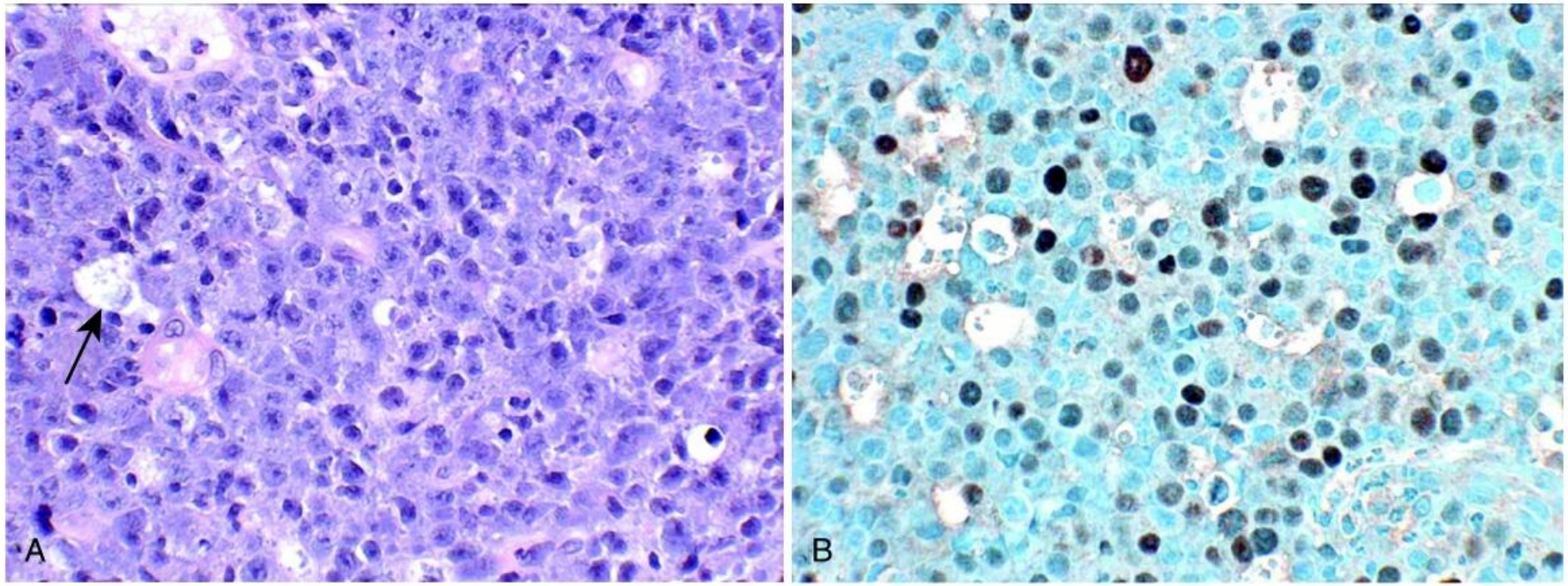


FIGURE 141-2 **Post-transplant lymphoproliferative disease involving the colon. A,** Tumor is composed of large, atypical lymphoid cells (hematoxylin and eosin). Scattered macrophages *(arrow)* are seen, producing "starry-sky" appearance. **B,** In situ hybridization for Epstein-Barr virus (EBV)–encoded RNA (EBER; *brown*) shows variably intense nuclear staining in most tumor cells, indicating EBV infection. (Original magnification, ×400.) *(Courtesy Dr. Jeffery Kutok.)*

1,15x

Ходжкин Лимфомасы

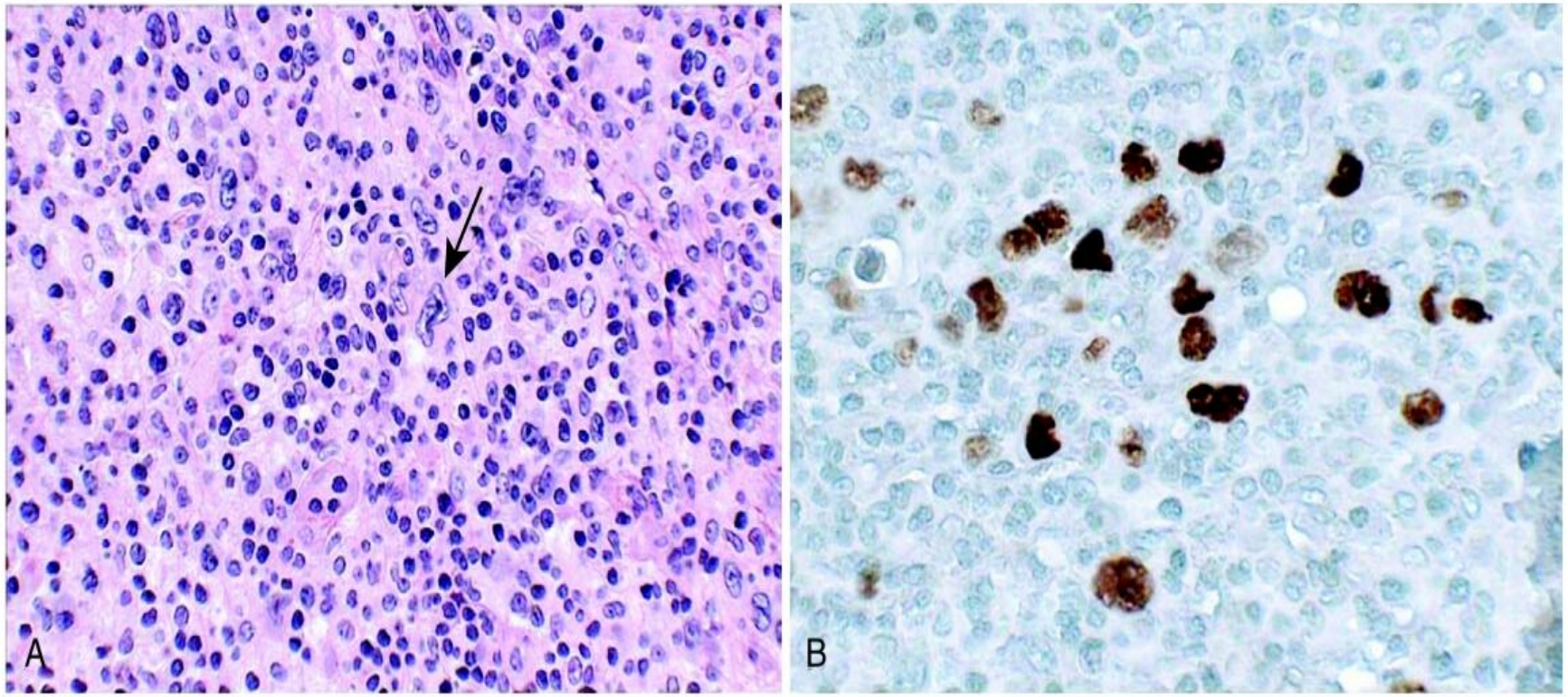
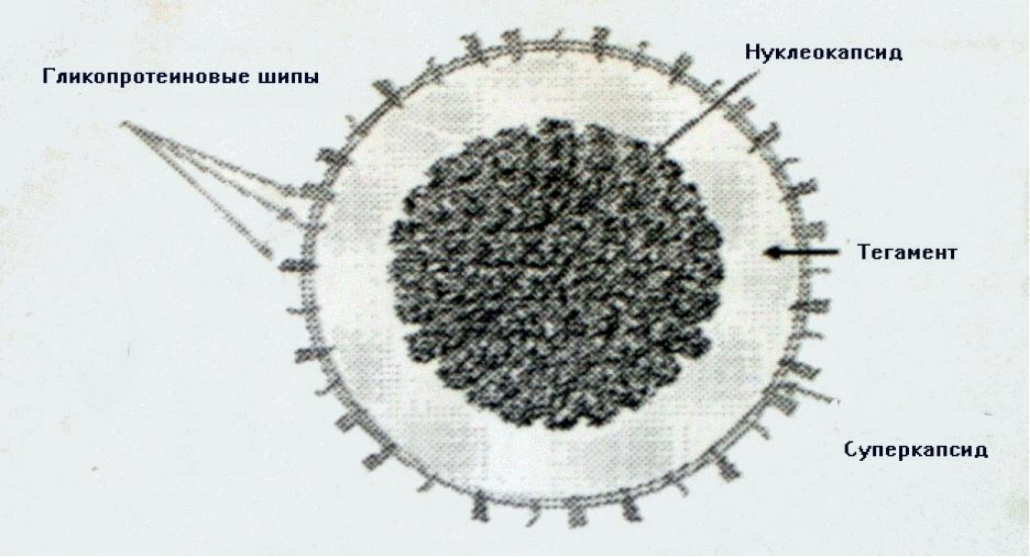


FIGURE 141-3 Mixed cellularity classic Hodgkin's lymphoma. A, Lymph node architecture is effaced by infiltrate composed of small lymphocytes, epithelioid histiocytes, plasma cells, eosinophils, and Hodgkin and Reed-Sternberg cells (*arrow;* hematoxylin and eosin). **B,** In situ hybridization for Epstein-Barr virus (EBV)–encoded RNA (EBER; *brown*) shows EBV infection in malignant Hodgkin and Reed-Sternberg cells. (Original magnification, ×400.) *(Courtesy Dr. Jeffery Kutok.)*

ЭБВ тудыратын аурулар

- Инфекциялық мононуклеоз.
- Созылмалы ЭБВ инфекциясы.
- Лимфопролифертивтік синдром, Х-хромосомасымен тіркескен.

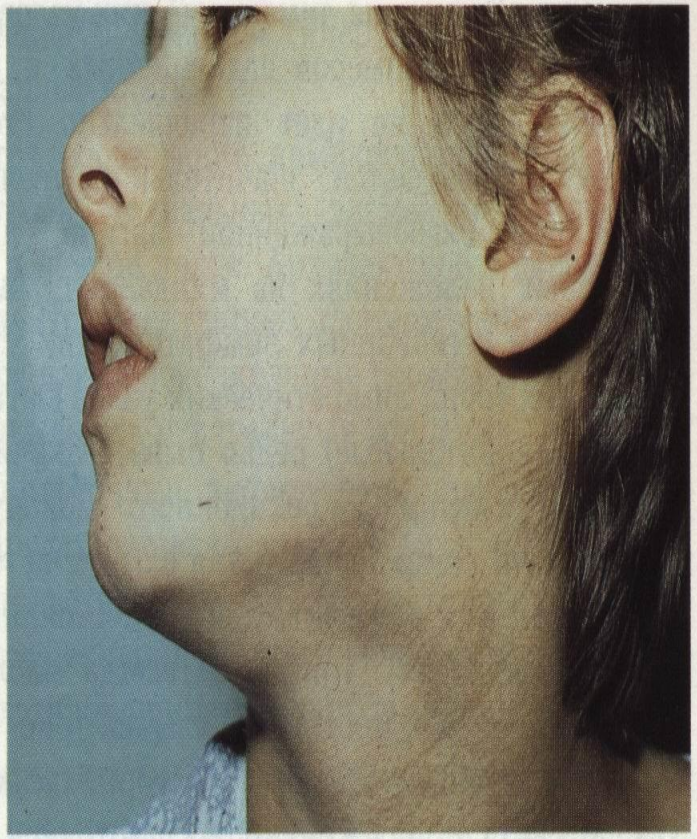
- Лимфома Беркитта.
- Мұрын жұтқыншақ обыры.
- Лимфопролиферативті аурудың.



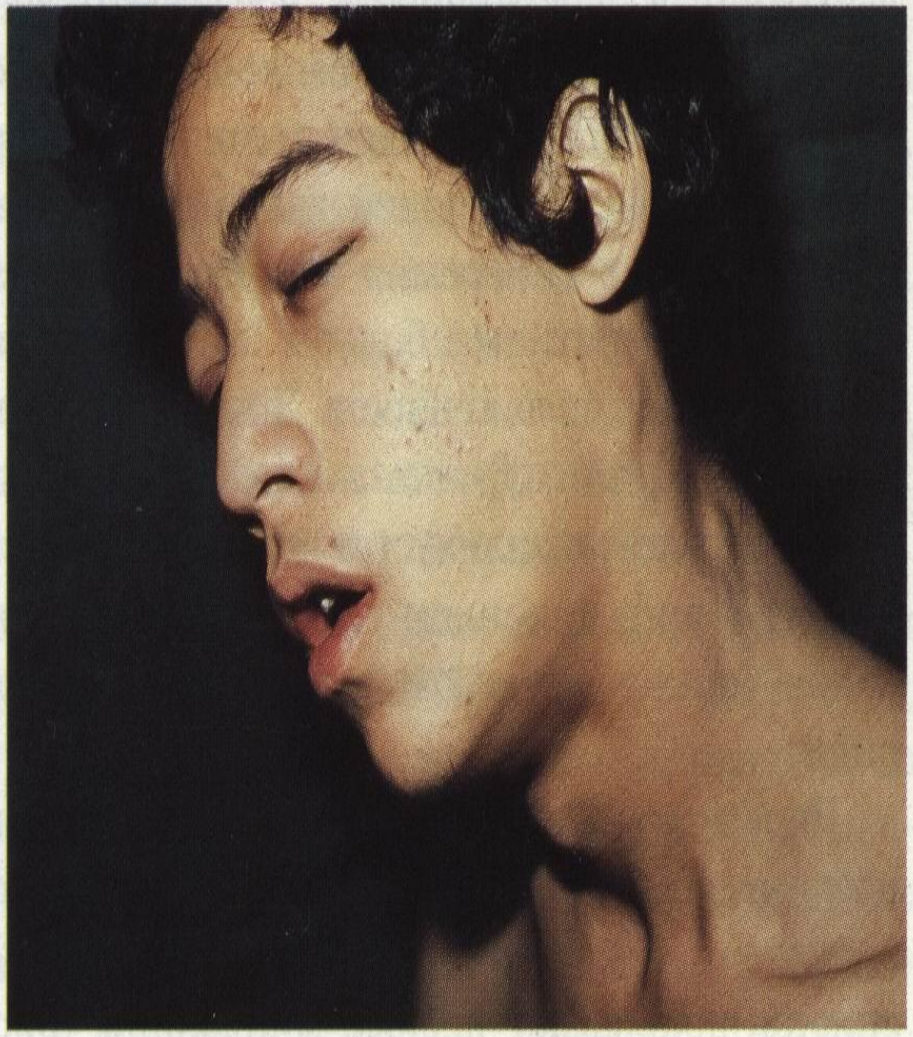
Инфекционды мононуклеоз

- Жұқпалы мононуклеоз (mononucleosis infectiosa, мультигландулярлы аденоз, Филатов ауруы, ангина моноцитарлы, лимфобластоз қатерсіз) (АХЖ-10 бойынша в27) – қызбамен, ауыз жұтқыншағының, лимфа түйіндерінің, бауырдың, көкбауырдың зақымдануымен және Эпштейн-Барр вирусы туындаған қан құрамының өзіндік өзгерістерімен сипатталатын жіті вирустық ауру.

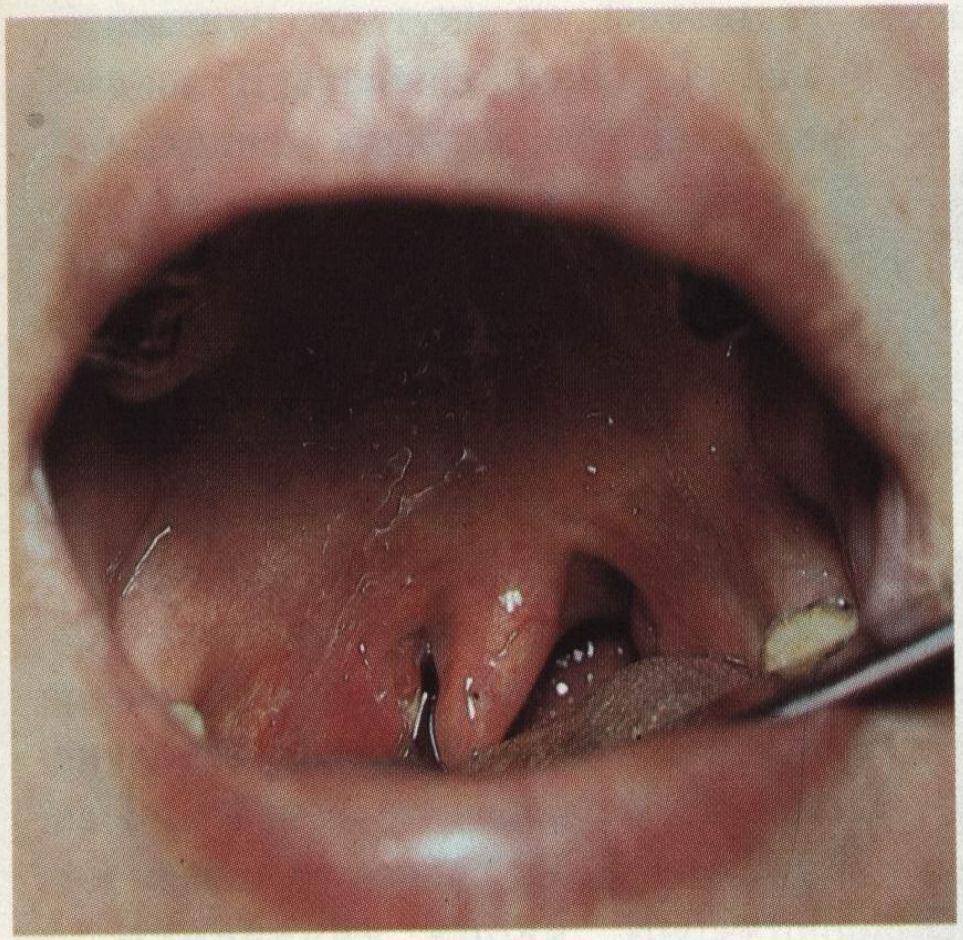
171
Инфекционный мононуклеоз. Увеличенные шейные лимфатические узлы. Дыхание полуоткрытым ртом.



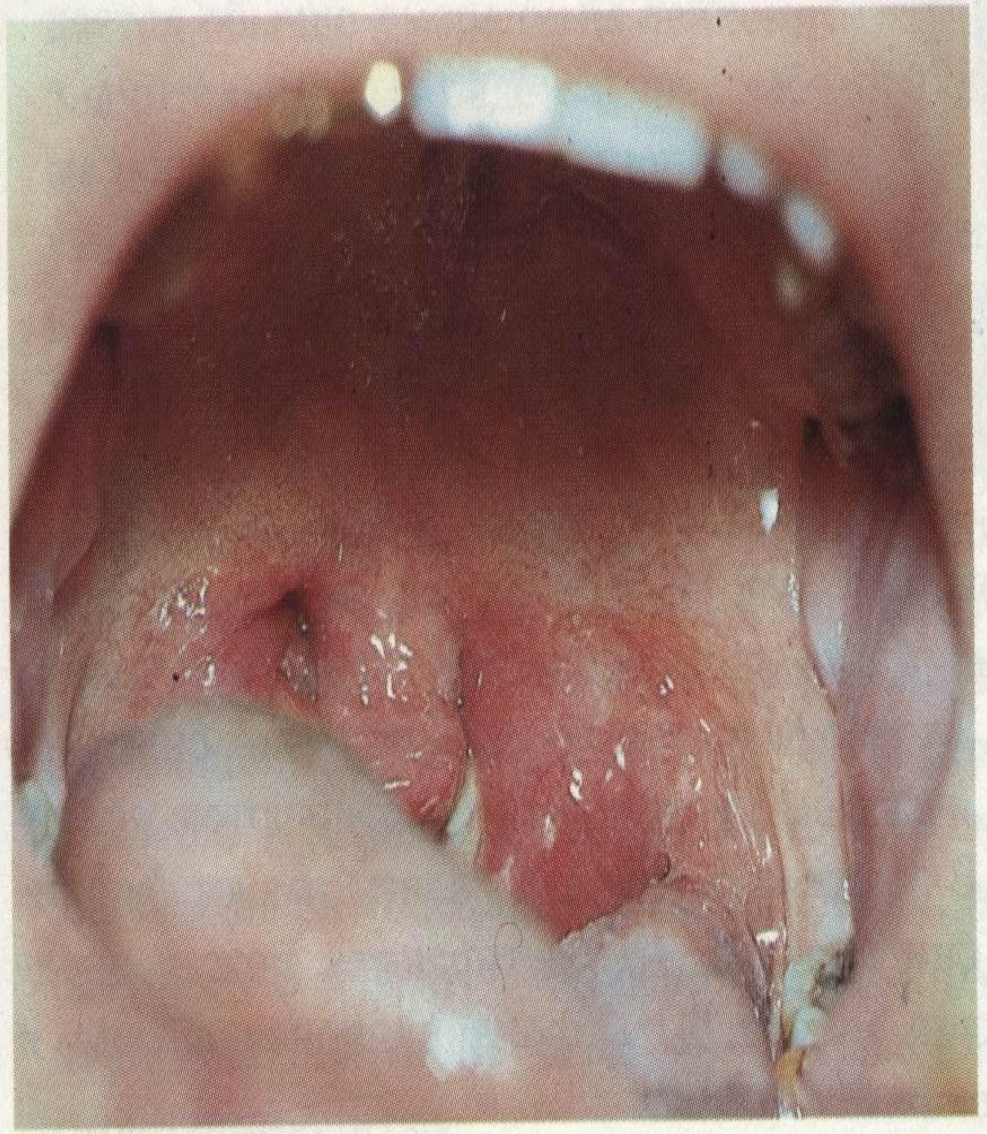
172
Инфекционный мононуклеоз. Увеличенные переднешейные лимфатические узлы.



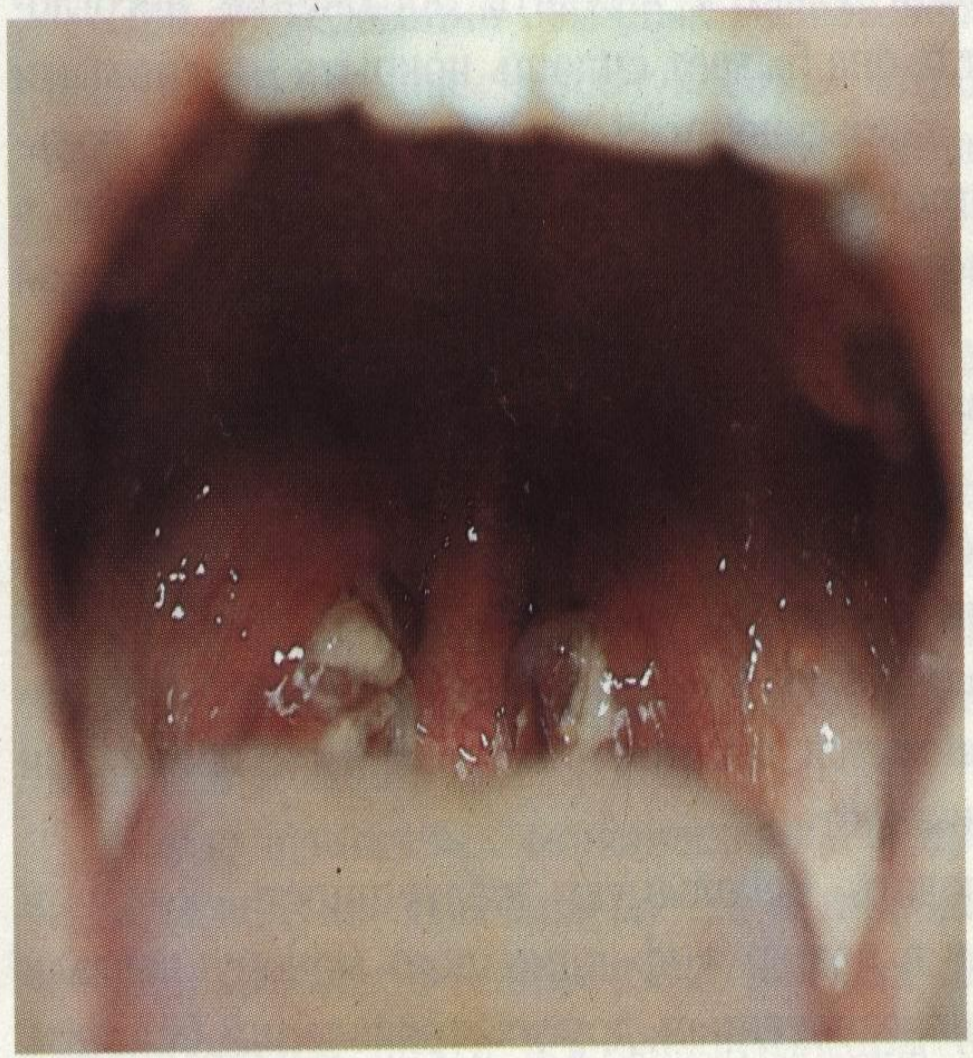
173
Инфекционный мононуклеоз. Увеличенные заднешейные лимфатические узлы. Дыхание полуоткрытым ртом.



174
Инфекционный
мононуклеоз.
Лакунарная ангина.

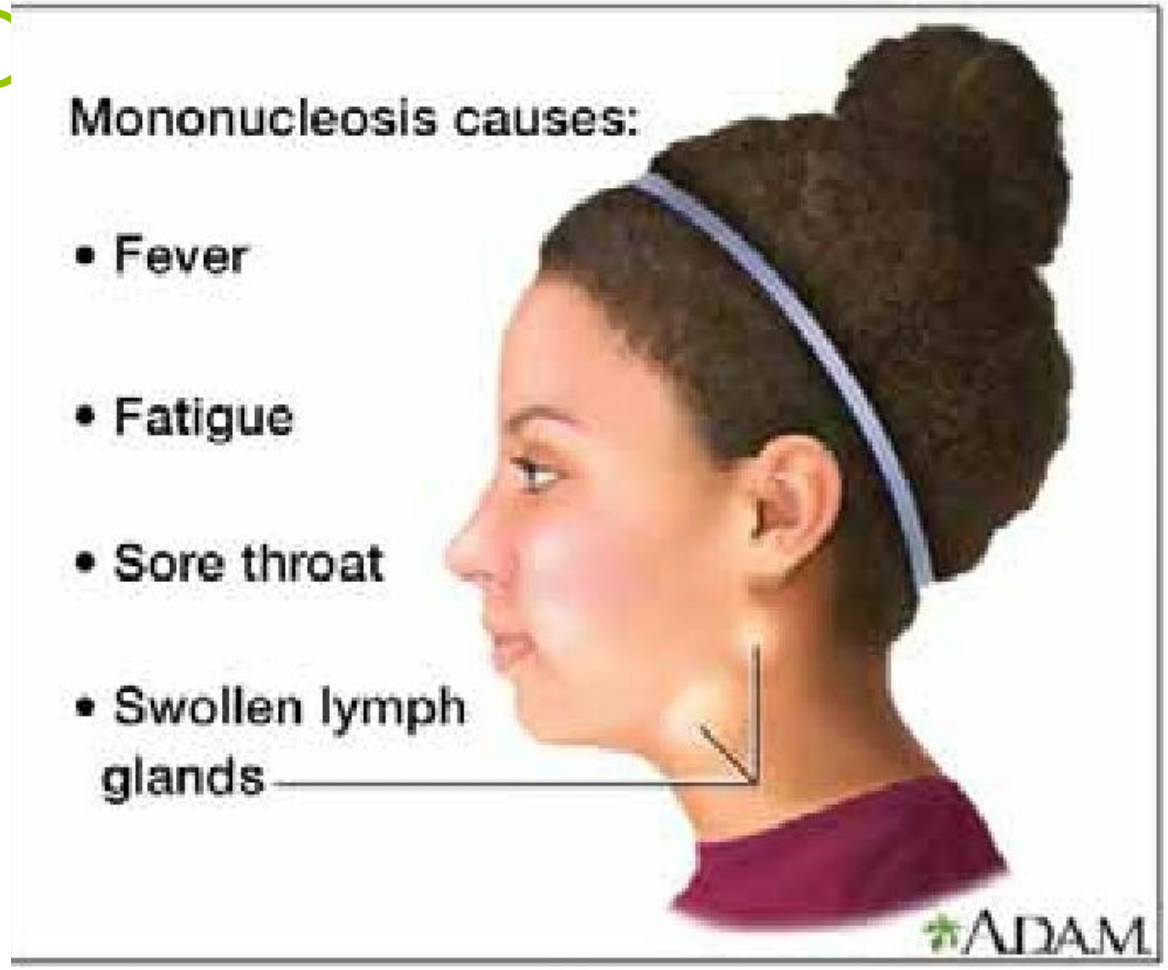


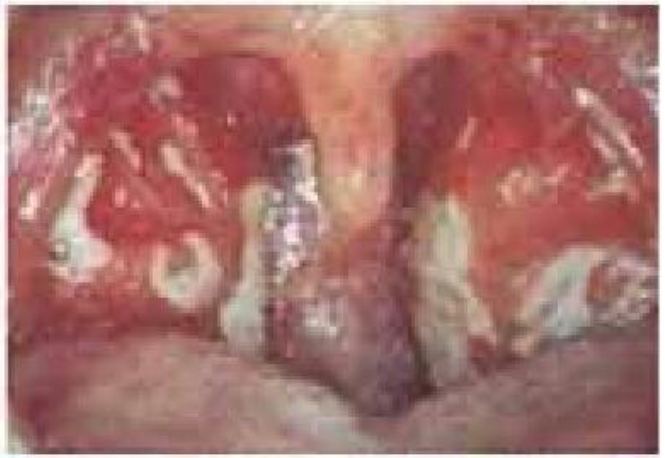
175
Инфекционный мононуклеоз. Отечность миндалин и маленького язычка.

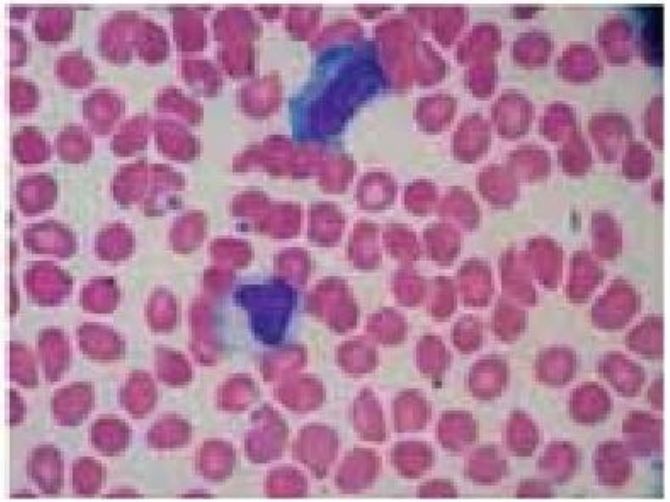


176
Инфекционный мононуклеоз. Типичное поражение зева.

C


Mononucleosis causes:
• Fever
• Fatigue
• Sore throat
• Swollen lymph glands
ADAM

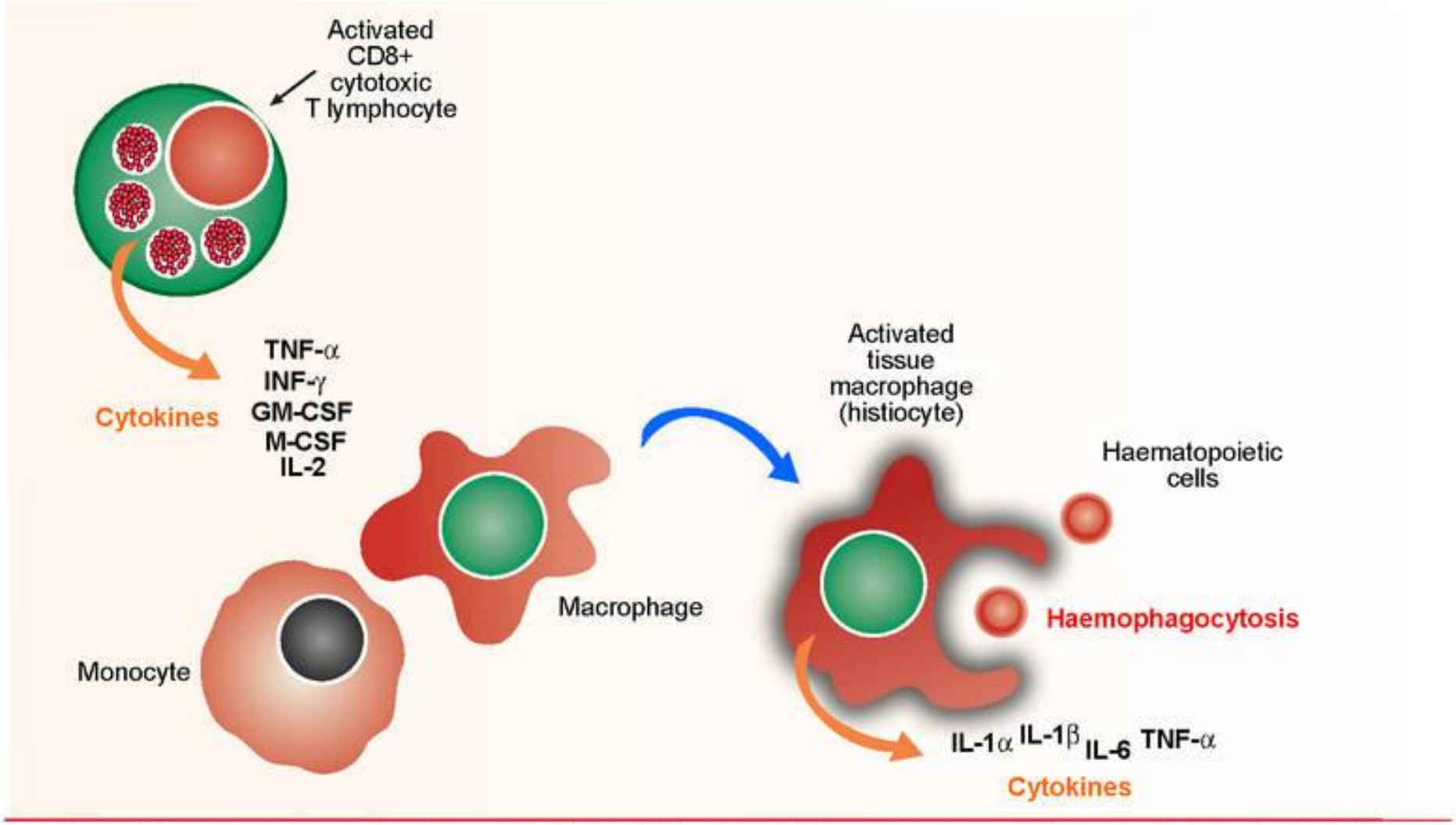




Клиникалық жіктелуі

- **Түрі бойынша:** типтік/атипті
- **Ауырлық:** жеңіл / орташа / ауыр
- **Ағымының сипаты бойынша:** тегіс/ асқынулармен, қайталама инфекцияның қабаттануымен, созылмалы аурулардың асқынуымен, рецидивтермен.
- **Ұзақтығы бойынша:** өткір (3 айға дейін))/ созылмалы (3-6) / созылмалы (6-дан көп)

Cytokine storm associated with infectious mononucleosis



Пайдаланған әдебиеттер тізімі

1. Заридзе Н.Г. Канцерогенез. М., 2004.
2. Б. Альбертс и др. Молекулярная биология клетки. В 3-х томах. М., 1994.
3. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. В 3-х томах. Москва. Мир. 1990.
4. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва. 1997. 288 с.
5. Медицинская генетика. Под ред. Бочкова Н.П. Москва. Изд-во «Мастерство», Высшая школа. 2001. 192 с.
6. Цитологическая классификация опухолей. Сб. под редакцией К.А. Агамовой, Т.А. Лукиной, Н.И. Никитиной, О.В. Чистяковой, Н.А. Шапиро. М. «Медицина», 1997. 89 с.