

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Кафедра патологической анатомии с судебной медициной

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
к практическим занятиям для аспирантов**

образовательная программа подготовки научно-педагогических кадров в
аспирантуре по направлению подготовки 06.06.01 биологические науки по
специальности 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология

Владикавказ, 2017

Методические рекомендации к практическим занятиям для ординаторов, проходящих подготовку по программе ординатуры по специальности 31.08.07 Патологическая анатомия разработаны и утверждены на заседании кафедры патологической анатомии с судебной медициной ФГБОУ ВО СОГМА МЗ РФ от 09.02.2017г протокол № 7

Составители: зав. каф., проф. Козырев К.М.
доцент Габуева А.А.
доцент Гиоева З.В.

Рецензенты:

Зав. кафедрой патофизиологии, профессор

И.Г. Джигоев

Зав. кафедрой нормальной и патологической анатомии животных, ФГБОУ ВПО ГГАУ
Министерства сельского хозяйства РФ,
доктор биологических наук, профессор

С.Г Козырев

Тема занятия: «Основные свойства опухолей. Опухоли из эпителиальной ткани».

I. Цели:

Студент должен знать	• Определение опухолей. • Этиология и теории возникновения опухолей • Морфология опухолей. • Рост опухолей. Виды роста опухолей. • Классификация опухолей • Морфология и разновидности опухолей из эпителиальной ткани.
Студент должен уметь	• Различать доброкачественные и злокачественные опухоли по характеру роста, дифференцировке, степени тканевого и клеточного атипизма • Интерпретировать морфологические изменения при основных эпителиальных опухолях, прогнозировать их исход
Студент должен владеть	• Патологоанатомическими знаниями для понимания морфогенеза, и микроскопической диагностики опухолевого процесса.

II. Необходимый уровень знаний:

а) из смежных дисциплин

1. Гистологическое строение тканей
2. Патолофизиологические аспекты опухолевых процессов .

б) из текущего занятия

- Определение опухолей
- Этиология, рост опухолей
- Классификация опухолей.
- Морфологические характеристики опухолевого процесса.
- III. Объект изучения:

Таблицы

- Папиллома кожи – (бородавка).
- Папиллома мочевого пузыря или гортани.
- Плоскоклеточный рак кожи с ороговением и без ороговения
- Перстневидно-клеточный рак
- Слизистый рак
- Фиброзный рак желудка

Микропрепараты

- Аденокарцинома
- Скиррозный рак желудка
- Плоскоклеточный рак кожи без ороговения

Папиллома кожи

IV. Информационная часть

ЭТИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Агенты, которые вызывают образование опухолей, называются онкогенными. Агенты, вызывающие образование злокачественных опухолей называются канцерогенными.

В настоящее время принято рассматривать четыре группы причин в онкогенезе: это действие химических, физических, вирусных и генетических факторов.

ТЕОРИИ РАЗВИТИЯ ОПУХОЛЕЙ

В настоящее время существуют две основных теории возникновения новообразований – это теория моноклонального происхождения и теория “опухолевого поля”.

Согласно **теории моноклонального происхождения**, первоначальный канцерогенный агент (фактор вызывающий опухоль) вызывает мутации одиночной клетки, при делении которой затем возникает опухолевый клон, составляющий новообразование. Моноклональное происхождение новообразований было доказано на примере опухолей из В-лимфоцитов (В-клеточные лимфомы и плазмоклеточные миеломы), клетки которых синтезируют

иммуноглобулины одного класса, а также на некоторых других типах опухолей. Доказано также, что по мере прогрессирования опухоли из начального клона опухолевых клеток могут развиваться субклоны в результате дополнительных протодолжающихся генетических изменений («многократные толчки»; см. ниже).

Теория “опухолевого поля”: канцерогенный агент, воздействуя на большое количество сходных клеток, может вызывать образование поля потенциально неопластических клеток. Новообразование может затем развиваться в результате размножения одной или большого количества клеток внутри этого поля. Во многих случаях в результате возникает несколько обособленных новообразований, каждое из которых происходит от отдельного клонального предшественника. Образование опухолевого поля может быть расценено как первый из двух или более последовательных этапов, которые ведут к развитию опухоли («многократные толчки»; см. ниже). Эта теория объясняет происхождение некоторых новообразований в коже, эпителии мочевыводящих путей, печени, молочной железе и кишечнике. Признание факта существования опухолевого поля имеет практическое значение, так как наличие одного новообразования в любом из этих органов должно насторожить клинициста в отношении возможности наличия второго подобного новообразования. В молочных железах, например, развитие рака в одной из них является фактором риска возникновения рака в противоположной (по статистике риск повышается приблизительно в 10 раз по сравнению с общей заболеваемостью раком молочной железы).

Теория генетических мутаций. Нарушения в геноме, обусловленные наследственностью, спонтанными мутациями или действием внешних агентов, могут вызывать неоплазию, если повреждаются регулирующие рост гены. Опухолевая трансформация происходит в результате активации (или дерепрессии) специфических последовательностей ДНК, известных как рост-регулирующие гены, или прото-онкогены. Эти гены кодируют ряд факторов роста и рецепторов для факторов роста. Активация – это функциональные изменения, при которых нарушается нормальный механизм регулирования роста в онкогенезе. Активация может происходить несколькими способами: мутация прото-онкогенов; транслокация в более активную часть генома, где регулирующие влияния активируют прото-онкогены; вставка онкогенного вируса в активную часть генома; амплификация (продуцирования многократных копий прото-онкогенов); вставка вирусных онкогенов; дерепрессия (потеря супрессорного контроля). Возникающий функционально активированный ген называется «активированный онкоген» (или мутантный онкоген, если он изменяется структурно), или просто как клеточный онкоген (с-опс). Увеличение продукции стимулирующих факторов роста или их рецепторов, или уменьшение ингибирующих (супрессорных) факторов роста, или продукция функционально ненормальных факторов может привести к неуправляемому росту клеток. Таким образом, на молекулярном уровне неоплазия представляет собой нарушение функции регулирующих рост генов (прото-онкогенов и супрессорных генов опухолей).

Теория вирусных онкогенов. Некоторые РНК-вирусы содержат последовательности нуклеиновых кислот, которые являются комплементарными к

прото-онкогену и могут (при действии обратной транскриптазы) синтезировать вирусную последовательность ДНК, которая является по существу идентичной. Эти последовательности названы вирусными онкогенами (v-onc). Многие, возможно, все онкогенные РНК-ретровирусы содержат такие последовательности и они найдены в соответствующих новообразованиях. В настоящее время предполагается, что онкогенные РНК-вирусы приобретают v-onc последовательности путем вставки клеточного онкогена из клетки животного или человека с помощью механизма, подобного участвующему в рекомбинации. Онкогенные ДНК-вирусы также содержат последовательности, которые функционируют как онкогены и встраиваются непосредственно в геном клетки.

Эпигенетическая теория. Согласно эпигенетической теории, основное клеточное повреждение происходит не в генетическом аппарате клетки, а в механизме регуляции активности генов, особенно в белках, синтез которых кодируют рост-регулирующие гены. Различные уровни активности генов, которые ответственны за дифференцировку тканей, как предполагается, определяются наследуемыми эпигенетическими механизмами. Основное доказательство роли эпигенетических механизмов в процессах онкогенеза обнаруживается при образовании опухолей под воздействием некоторых химических веществ, которые не оказывают никакого эффекта на генетический аппарат клетки. Действие некоторых из этих веществ состоит в связывании цитоплазматических белков, а изменения в них, как предполагается, способствуют возникновению некоторых новообразований, т.е. эти вещества выступают в роли промоторов.

Теория отказа иммунного надзора. Согласно этой теории неопластические изменения довольно часто происходят в клетках организма. В результате повреждения ДНК неопластические клетки синтезируют новые молекулы (неоантигены, опухолевые антигены). Иммунная система организма распознает эти неоантигены как “чужие”, что приводит к активации цитотоксического иммунного ответа, который уничтожает неопластические клетки. Клинически обнаруживаемые новообразования возникают только в том случае, если они не распознаются и не разрушаются иммунной системой. Доказательством этой теории является то, что большая частота возникновения опухолей наблюдается при иммунодефицитах и у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию после пересадки органов. Объяснением того, что рак в основном является болезнью пожилых, может быть то, что в старости наблюдается прогрессивное снижение иммунной реактивности на фоне увеличения частоты неопластических изменений, возникающих из-за дефектов репарации ДНК, которые наблюдаются при старении.

МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Свойства опухолей, отличающие их от других форм роста и определяющие их сущность – это:

- органоидность;
- атипизм;
- беспредельность роста;
- нецелесообразность
- относительная автономность;
- прогрессия.

Органоидность. Опухоль состоит из паренхимы и стромы. Паренхима – собственная ткань опухоли, составляющая главную ее массу и определяющая ее рост и характер. Строма состоит из соединительной ткани; в ней проходят питающие опухоль сосуды и нервы.

Атипизм – это совокупность биологических свойств, отличающих новообразованную ткань от исходной ткани. Приобретение опухолевой клеткой новых, не присущих нормальной клетке свойств получило название анаплазии (от греч. *ана* –

обратно, *plasis* – образование) или катаплазии (от греч. *kata* – сверху вниз, *plasis* – образование). Термин катаплазия наиболее принят в современной литературе. Различают морфологический, функциональный, антигенный атипизм и атипизм обмена веществ (метаболический).

Морфологический атипизм подразделяют на тканевой и клеточный.

Тканевой атипизм характеризуется нарушением размеров, формы и взаимоотношений тканевых структур. Например, в эпителиальных, в частности, железистых опухолях нарушена величина и форма желез, утрачивается дольчатое строение органа, соотношение паренхимы и стромы широко варьирует – в одних случаях паренхима преобладает над стромой, в других наоборот, строма преобладает над паренхимой. Нарушение взаимоотношения тканевых структур в опухолях из покровного эпителия проявляется в том, что эпителиальный пласт кожи может располагаться в толще дермы, а не на поверхности. В опухолях мезенхимального происхождения (соединительнотканых, мышечных) пучки волокон отличаются длиной, толщиной, хаотичным расположением. Атипизм стромы может проявляться количественными и качественными характеристиками волокнистого компонента, а также соотношением клеточного и волокнистого компонентов. Атипичными могут быть и сосуды. Обычно они тонкостенные, представленные нередко одним слоем эндотелиальных клеток, либо их стенку образуют опухолевые клетки. Просвет их широкий. Атипизм сосудов создает предпосылку для развития вторичных изменений в опухолях, обусловленных расстройствами кровообращения. Тканевой атипизм наиболее характерен для зрелых, доброкачественных опухолей.

Клеточный атипизм на светооптическом уровне выражается в полиморфизме клеток, ядер и ядрышек, полиплоидии, изменении ядерно-цитоплазматического индекса в пользу ядер, появлении множества митозов.

Опухолевые клетки отличаются разнообразием размеров, формы и плотности ядер. Нередко ядра бывают крупные гиперхромные, содержат несколько ядрышек, иногда гипертрофированных. Изменение размеров ядер опухолевых клеток в определенной степени может быть связано со сдвигом в них числа хромосом (количества ДНК). Для опухолевых клеток характерна анеуплоидия, то есть количество ДНК, отличное от диплоидного набора хромосом, при этом чаще всего оно повышено и может соответствовать триплоидному или полиплоидному набору хромосом. Однако необходимо знать, что диплоидное нормальное число хромосом может иногда встречаться и в новообразованиях высокой степени злокачественности. Кроме того, связи между степенью плоидности и гистологическим строением опухоли, ее пролиферативной способностью или другими свойствами новообразования не обнаружено.

В злокачественных новообразованиях нарушения дифференцировки определяются и в цитоплазме, и в ядре клетки. Эти изменения аналогичны таковым при дисплазии, но здесь они более выражены. Они включают плеоморфизм (многообразие форм клеток), увеличение размеров ядра, увеличение ядерно-цитоплазматического отношения, гиперхромную ядра, увеличение ядрышек, нарушение распределения хроматина в ядре, нарушение строения ядерной мембраны и др. Выраженность этих цитологических нарушений увеличивается по мере увеличения степени злокачественности.

Неопластические клетки иногда могут дифференцироваться по иному пути, чем клетки, из которых они развились. Например, в неопластическом железистом эпителии эндометрия иногда образуются и железистые, и ороговевающие эпителиальные клетки (аденосквамозный рак). Для обозначения этого явления используется термин «опухолевая метаплазия».

Клеточный атипизм наиболее выражен в незрелых, злокачественных опухолях.

Признаки тканевого и клеточного атипизма очень важны, так как они лежат в основе морфологической диагностики опухолей, установления их степени зрелости, или злокачественности.

Атипизм обмена веществ (метаболический) опухолевой ткани выражается в избыточном количестве нуклеиновых кислот, холестерина, гликогена. В опухолевой ткани гликолитические процессы преобладают над окислительными, содержится мало аэробных ферментных систем, то есть цитохромоксидазы, каталазы. Гликолиз сопровождается накоплением в тканях молочной кислоты. Это своеобразие обмена опухоли усиливает ее сходство с эмбриональной тканью, в которой также преобладают явления анаэробного гликолиза.

Антигенный атипизм. В настоящее время установлено, что опухоли значительно отличаются от исходных нормальных тканей по своей антигенной структуре. Антигенная характеристика опухоли включает в той или иной степени три признака:

- утрату некоторых антигенов, свойственных нормальной исходной ткани;
- появление специфических опухолевых антигенов;
- сохранение некоторых антигенов исходной ткани.

Функциональный атипизм. Ряд опухолей, особенно зрелые (дифференцированные), могут сохранять функциональные особенности клеток исходной ткани. Например, опухоли, исходящие из клеток островкового аппарата поджелудочной железы, выделяют инсулин; опухоли надпочечников, передней доли гипофиза выделяют большое количество соответствующих гормонов и дают характерные клинические синдромы, позволяющие диагностировать в клинике эти новообразования. Опухоли из печеночных клеток выделяют билирубин и бывают нередко окрашены в зеленый цвет. Незрелые (недифференцированные) клетки опухоли могут терять способность выполнять функцию исходной ткани (органа), в то же время слизееобразование иногда сохраняется в резко анаплазированных раковых клетках (например, желудка).

Относительная автономность. Автономность – это самостоятельный, независимый от организма рост опухоли. Несмотря на то, что опухоль кровоснабжается из общего круга кровообращения, иннервируется ЦНС, подвержена гормональным влияниям, наблюдается ее независимость от многих факторов, оказывающих в норме регулирующее воздействие на процессы роста. Примером автономности новообразований может служить сохранение опухолей жировой ткани даже в случаях развития кахексии организма-опухоленосителя. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что автономность опухоли является относительной, поскольку дистресс-синдром и такой физиологический фактор как беременность вызывают ускорение роста новообразований.

Гормональная зависимость новообразований: многие новообразования, которые не вызваны гормонами, тем не менее имеют гормональную зависимость роста. Клетки таких новообразований, как предполагается, имеют рецепторы на мембранах для связывания гормонов; когда действие гормона ограничивается, рост часто замедляется, но не останавливается. Эти свойства используются для лечения некоторых опухолей.

Нарушение роста клеток – один из главных признаков опухоли; он используется для определения доброкачественности или злокачественности новообразований.

Чрезмерная пролиферация клеток: неопластические клетки могут делиться более быстро, чем нормальные клетки. Возникающее в результате этого скопление клеток в тканях обычно принимает определенную форму, однако при лейкемии опухолевые клетки распределяются в костном мозге и крови и не формируют ограниченную массу. Важно понимать, что общее число неопластических клеток может увеличиваться, даже если скорость роста низкая; например, при хронической лимфоцитарной лейкемии накопление неопластических клеток возникает из-за

нарушения их дифференцировки. При этом нарушается нормальный клеточный цикл, т.к. клетка не созревает и не погибает в сроки, в которые обычно погибают нормальные клетки.

Нецелесообразность. Опухолевый рост, не приносящий никакой пользы для организма, а наоборот, угнетающий все защитно-приспособительные его системы, является абсолютно нецелесообразным в Дарвиновском понимании.

Прогрессия опухолей. Под прогрессией опухоли понимают стойкое необратимое качественное изменение одного или нескольких свойств опухоли. Согласно теории прогрессии опухолей отдельные свойства злокачественных опухолей могут значительно варьировать, появляться независимо друг от друга и комбинироваться, что составляет основу независимой прогрессии различных признаков опухоли. В соответствии с теорией прогрессии доброкачественные опухоли представляют собой одну из стадий прогрессии, не всегда реализующуюся в виде злокачественной опухоли. Поэтому доброкачественные новообразования разделяют на опухоли с высоким и минимальным риском малигнизации. Независимость прогрессии отдельных свойств опухоли определяет непредсказуемость ее поведения. Примерами прогрессии опухолей служат переход доброкачественной опухоли в злокачественную (малигнизация), превращение опухоли из гормонально-неактивной в гормонально-активную, развитие метастазов и т.п.

Метастазирование – образование вторичных очагов опухолевого роста (метастазов) в результате распространения клеток из первичного очага в другие ткани. Метастазы возникают только из злокачественных новообразований.

К числу факторов, способствующих развитию метастазов, относятся слабые межклеточные контакты, высокая подвижность опухолевых клеток, более высокое гидростатическое давление в опухолевом узле по сравнению с окружающими тканями, более низкие значения pH в опухолевой ткани (закисленная среда) по сравнению с окружающими тканями (движение клеток осуществляется по градиенту pH), выделение опухолевыми клетками многочисленных протеаз, например, коллагеназы.

Метастазирование складывается из 4 этапов: 1) проникновение опухолевых клеток в просвет кровеносного или лимфатического сосуда; 2) перенос опухолевых клеток током крови или лимфы; 3) остановка опухолевых клеток на новом месте (метастаз – от греч. *meta stateo* – иначе стою); 4) выход опухолевых в периваскулярную ткань; 5) рост метастаза.

Основные виды метастазов, исходя из путей метастазирования, следующие: лимфогенные, гематогенные, имплантационные и смешанные. Для одних гистогенетических групп опухолей (например, сарком) характерны гематогенные метастазы, для других (например, рака) – лимфогенные. Метастазы, как правило, растут быстрее, чем основная опухоль, и поэтому нередко крупнее ее. Время, необходимое для развития метастазов, различно. В одних случаях метастазы появляются очень быстро, вслед за возникновением первичного узла, в других – они развиваются через несколько лет после его появления. Встречаются также так называемые латентные, или дремлющие метастазы, которые могут развиваться через 7-10 лет после радикального удаления первичной опухоли.

Рост опухоли. Различают три вида роста опухоли:

- экспансивный;
- инфильтративный;
- аппозиционный.

При **экспансивном** росте опухоль растет, отодвигая окружающие ткани. Окружающие опухоль ткани атрофируются, замещаются соединительной тканью и опухоль окружается как бы капсулой (псевдокапсула). Экспансивный рост опухоли обычно медленный, характерен для зрелых доброкачественных опухолей. Однако

некоторые злокачественные опухоли, например фибросаркома, рак почки, могут расти экспансивно.

При **инфильтративном росте** клетки опухоли врастают в окружающие ткани и разрушают их. Границы опухоли при инфильтративном росте четко не определяются. Инфильтративный рост опухоли обычно быстрый и характерен для незрелых, злокачественных опухолей. Злокачественные новообразования проникают в нормальную ткань и формируют выросты из неопластических клеток, простирающиеся во все стороны. Злокачественные новообразования обычно не формируют капсулы. Раки и саркомы имеют сходный характер инвазии, несмотря на различия в их гистогенезе. Прорастание базальной мембраны отличает инвазивный рак от внутриэпителиального (или *in situ*) рака. После проникновения через базальную мембрану злокачественные клетки могут прорасти лимфатические и кровеносные сосуды, что является первым шагом к системному распространению. Инфильтрирующие неопластические клетки имеют тенденцию распространяться по пути наименьшего сопротивления; в конечном счете, происходит разрушение ткани. Механизмы, участвующие в инвазии, еще недостаточно изучены. К ним предположительно относятся синтез протеаз, потеря контактного ингибирования и уменьшение адгезивных свойств клеток. Размер поля инфильтрации сильно варьирует; например, при раке желудка резецируется больший объем тканей, чем при лейомиосаркоме, т.к. эпителиальные раковые клетки обладают большим инфильтрирующим потенциалом, чем опухолевые гладкие миоциты.

Аппозиционный рост опухоли происходит за счет неопластической трансформации нормальных клеток в опухолевые, что наблюдается в опухолевом поле. Примером такого роста могут служить десмоиды передней брюшной стенки.

По отношению к просвету полого органа различают эндофитный и экзофитный рост опухоли. Эндофитный рост – это инфильтративный рост опухоли в глубь стенки органа. Экзофитный рост – это экспансивный рост опухоли в полость органа.

Внешний вид опухоли. Различают четыре основных вида опухоли по макроскопической картине:

- узел;
- инфильтрат;
- язва;
- киста.

Узел представляет собой компактное новообразование с четкими границами. Узел может иметь вид шляпки гриба на широкой ножке, полипа. Поверхность его может быть гладкой, бугристой или сосочковой и напоминать цветную капусту.

Инфильтрат – это компактное новообразование без четких границ.

Язва – макроскопический вид опухоли в виде дефекта ткани с валовидными краями, бугристым дном и инфильтрирующим ростом.

Киста – новообразование с четкими границами, имеющее полость.

По внешнему виду опухоли нельзя определить степень ее зрелости, хотя, несомненно, что доброкачественные опухоли чаще растут в виде узла или кисты, а злокачественные – в виде инфильтрата или язвы, однако строгой однозначной зависимости не существует.

Размеры опухоли. Величина опухоли может варьировать от нескольких миллиметров до десятков сантиметров. Также разнообразна может быть и ее масса – в литературе описана опухоль из жировой ткани – липома – весом более 100 кг. Размеры опухоли определяются скоростью ее роста, продолжительностью существования, локализацией. По размерам опухоли нельзя судить о степени ее злокачественности, потому что очень маленькие опухоли (например, маленький рак легкого – рак Пенкоста, размерами с вишневую косточку) могут быть злокачественными и впервые проявляться в клинике своими метастазами.

Кровоснабжение опухоли. Кровоснабжение опухоли осуществляется из кровеносного русла организма посредством предсуществующих в окружающей ткани сосудов. Кроме того, под воздействием продуцируемого опухолями вещества белковой природы – ангиогенина – происходит новообразование капиллярной сети стромы опухоли. Сосуды опухоли также характеризуются атипизмом. Наиболее часто они представлены сосудами синусоидного типа с тонкими стенками и широким просветом; стенка опухолевых сосудов зачастую представлена одним слоем эндотелиальных клеток, располагающихся непосредственно на ткани новообразования, либо составлена клетками самой опухоли (незамкнутая система кровообращения в опухоли). Отмечается также выраженная неравномерность распределения сосудов в опухолевой ткани.

Отмеченные особенности кровоснабжения опухолей предрасполагают к трофическим нарушениям и развитию в ткани новообразований вторичных изменений в виде кровоизлияний, венозного застоя, отека, тромбоза сосудов, некрозов, различных видов дистрофий, воспаления.

Номенклатура опухолей. Название доброкачественной опухоли в большинстве случаев образуется путем сложения латинского или греческого наименования ткани с окончанием -ома. Например, фиброма, папиллома, лейомиома, аденома. Название злокачественных опухолей из эпителиальной ткани формируется путем прибавления к латинскому или греческому названию ткани слова карцинома (канцер, или рак). Например, аденокарцинома, плоскоклеточный рак. Для злокачественных неэпителиальных опухолей вторым словообразующим элементом служит термин саркома или бластома. Например, липосаркома, ганглионейробластома.

Принципы классификации опухолей

1. По клиническому течению все опухоли делятся на **доброкачественные и злокачественные**. Доброкачественные опухоли – зрелые, они растут экспансивно, не инфильтрируют окружающую ткань, формируя псевдокапсулу из сдавленной нормальной ткани и коллагена, в них преобладает тканевой атипизм, не метастазируют. Злокачественные опухоли – незрелые, растут инфильтративно, преобладает клеточный атипизм, метастазируют.
2. **Гистогенетический** – основан на определении принадлежности опухоли к определенному тканевому источнику развития. В соответствии с этим принципом различают опухоли:
 - о эпителиальной ткани;
 - о соединительной ткани;
 - о мышечной ткани;
 - о сосудов;
 - о меланинообразующей ткани;
 - о нервной системы и оболочек мозга;
 - о системы крови;
 - о тератомах.
3. **Гистологический по степени зрелости** (согласно классификациям ВОЗ) – в основу классификации положен принцип выраженности атипии. Зрелые опухоли характеризуются **преобладанием** тканевого атипизма, незрелые – клеточного.
4. **Онкоонкологический** – согласно Международной классификации болезней.

По **распространенности процесса** – международная система TNM, где Т (tumor) – характеристика опухоли, N (nodus) – наличие метастазов в лимфатические узлы, М (metastasis) – наличие отдаленных метастазов.

Морфология и разновидности опухолей из эпителиальной ткани.

Эпителиальные опухоли могут развиваться из **покровного** и **железистого** эпителия.

Зрелая доброкачественная опухоль из **покровного** эпителия называется **папиллома**. Зрелая доброкачественная опухоль из **железистого** эпителия называется **аденома**.

Незрелые злокачественные эпителиальные (и из железистого, и из покровного эпителия) опухоли называют **карцинома** или **рак**.

ПАПИЛЛОМА

Папиллома (от лат. *papilla* – сосочек) макроскопически имеет **вид узла** с сосочковой поверхностью, напоминающей цветную капусту (например, в коже), либо кораллы, поросшие морскими водорослями (например, в мочевом пузыре). Консистенция узла может быть плотной или мягкой. В **плотных папилломах** хорошо выражена строма, представленная плотной волокнистой соединительной тканью. Кроме того, плотность папилломе может придавать характер строения паренхимы, например, папилломы, в которых паренхима имеет строение плоскоклеточного ороговевающего эпителия, всегда по консистенции плотные. В **мягких папилломах** преобладает по объему паренхима, строма образована рыхлой волокнистой соединительной тканью, с множеством тонкостенных сосудов. Размеры опухоли, возвышающейся над поверхностью кожи или слизистой, варьируют от нескольких миллиметров до сантиметров.

Микроскопически опухоль состоит из множества сосочков, что служит проявлением **тканевого атипизма**. Принцип формирования сосочка следующий. Периферия сосочка представляет собой паренхиму, сформированную из разрастающегося покровного эпителия, чаще всего с увеличенным числом слоев. В эпителии сохраняется полярность клеток, стратификация, целостность собственной мембраны. Таким образом, **клеточный атипизм выражен слабо**. Строма опухоли расположена в центре. Тканевой атипизм проявляется неравномерным развитием эпителия и стромы и избыточным образованием атипичных мелких кровеносных сосудов.

Локализуются папилломы на коже, слизистых оболочках, выстланных переходным или неороговевающим эпителием (слизистая оболочка полости рта, истинные голосовые связки, лоханки почек, мочеточники, мочевой пузырь). Наибольшее клиническое значение имеют папилломы гортани и мочевого пузыря.

Макроскопически имеют вид бородавчатых образований розовато-красного цвета с мелкозернистой поверхностью на тонкой ножке. Чаще всего – это **мягкие папилломы**.

Микроскопически паренхима этих новообразований образует сосочковые разрастания многослойного плоского неороговевающего, реже с явлениями ороговения эпителия. Иногда паренхима может быть представлена респираторным эпителием и тогда сосочки покрыты кубическим, призматическим и даже мерцательным эпителием. Строма сосочков представлена рыхлой нежно-волокнистой соединительной тканью, хорошо васкуляризирована. Они легко травмируются, кровоточат.

АДЕНОМА

Аденома (от греч. *aden* – железа) – зрелая доброкачественная опухоль из **железистого эпителия**. Растет экспансивно, макроскопически имеет вид хорошо отграниченного узла мягко-эластичной консистенции, розовато-белого цвета. Иногда в опухоли обнаруживаются кисты, в этих случаях говорят о кисто- или цистоаденоме.

Величина аденом различная – от нескольких миллиметров до нескольких десятков сантиметров.

Локализация аденом. Аденомы встречаются во всех железистых органах, а также в слизистых оболочках (например, в желудочно-кишечном тракте, в матке), где они выступают над поверхностью в виде полипа. Их называют аденоматозными

(железистыми) полипами. Аденомы желез внутренней секреции (например, гипофиза, надпочечников, яичников) могут сохранять функциональные особенности клеток исходной ткани и продуцировать в избыточном количестве соответствующие гормоны. Эти гормональноактивные аденомы дают характерные клинические синдромы, позволяющие диагностировать в клинике эти новообразования. Наибольшее значение в клинике имеют аденомы молочной железы и яичника.

Аденома имеет органоидное строение, паренхима состоит чаще всего из клеток призматического или кубического эпителия. Эпителий сохраняет комплексность и полярность, расположен на собственной мембране и формирует железистые структуры. Железистые структуры окружены волокнистой соединительной тканью, в которой расположены сосуды. Вопрос о характере стромального компонента в аденомах остается открытым. Так, например, большинство исследователей полагает, что в фиброаденоме молочной железы только эпителиальный компонент является опухолевым, а волокнистая ткань представляет собой некоторую форму реакции организма на клетки аденомы.

В зависимости от **гистологического строения эпителиального компонента** различают следующие варианты аденом:

- **альвеолярная** (ацинарная), копирующая концевые отделы желез;
- **тубулярная**, сохраняющая протоковый характер эпителиальных структур;
- **трабекулярная**, имеющую балочное строение;
- **солидная**, у которой отсутствует просвет железистых структур;
- **кистозная** с резко выраженной эктазией (раширением) просвета желез и образованием полостей (**цистоаденома**).

По соотношению паренхимы и стромы аденомы делят на:

- **простая аденома** (паренхима преобладает над стромой);
- **фиброаденома** (примерно равное соотношение паренхимы и стромы);
- **аденофиброма** (выраженное преобладание стромы, напоминает по строению фиброму, но содержит единичные железы).

Аденома молочной железы

Простые, тубулярные аденомы в молочной железе встречаются редко. Самой частой опухолью молочных желез является **фиброаденома**.

Фиброаденома встречается в любом возрасте, но чаще от 20 до 50 лет. Макроскопически имеет вид узла с четкими границами, то есть растет экспансивно. Консистенция его плотная. По гистологическому строению это тубулярная фиброаденома. В фиброаденоме выражен тканевой атипизм: железы не строят долек, они разного диаметра и формы. Строма представлена плотной волокнистой соединительной тканью с небольшим количеством щелевидных сосудов (в нормальной молочной железе строма представлена нежноволокнистой, рыхлой соединительной тканью, ее мало, обилие жировой клетчатки). В зависимости от диаметра образующих опухоль протоков, обусловленного взаимоотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов, различают периканаликулярную и интраканаликулярную фиброаденому.

Периканаликулярная фиброаденома характеризуется концентрическим разрастанием соединительной ткани вокруг базальной мембраны протоков. Просвет протоков сужен, но сохранен.

Интраканаликулярная фиброаденома характеризуется удлинением железистых протоков, впячиванием в их просвет пучков коллагеновых волокон, которые расположены перпендикулярно базальной мембране протока, вследствие чего просвет протока становится щелевидным. Некоторые авторы считают, что интраканаликулярная фиброаденома чаще, чем периканаликулярная подвергается малигнизации.

На практике, как правило, встречается смешанный тип тубулярной фиброаденомы с преобладанием в различных участках какого-либо из вариантов.

Иногда в грудной железе может развиваться **листовидная фиброаденома**.

Листовидная фиброаденома (интраканаликулярная фиброаденома с клеточной стромой) встречается чаще у женщин в возрасте 40-50 лет, отдельные наблюдения развития этой опухоли описаны у мужчин. Опухоль может достигать больших размеров (до 20 см и более). Растет быстро. **Макроскопически** узел дольчатого строения с характерным сетевидным рисунком, напоминающим структуру листа (отсюда и название). Видны щелевидные и кистозные полости, очаги некроза и кровоизлияний.

Микроскопически имеет вид интраканаликулярной или смешанной фиброаденомы нередко с кистозно-расширенными протоками, в просвет которых обращены полиповидные соединительнотканые выросты, покрытые одним или несколькими слоями кубического эпителия. Строма многоклеточная с выраженным полиморфизмом клеток, встречаются фигуры митоза, очаги кровоизлияний и некроза.

РАК, или КАРЦИНОМА

Рак – это незрелая, злокачественная опухоль из эпителия. Раки могут развиваться из покровного и из железистого эпителия.

Основная **классификация** раков основана на гистологической картине, которую копирует паренхима опухоли. Различают следующие раки из **покровного эпителия**:

- плоскоклеточный ороговевающий рак;
- плоскоклеточный неороговевающий рак;
- базальноклеточный рак;
- недифференцированный рак (мелкоклеточный, полиморфноклеточный и др.)
- переходноклеточный рак.

Кроме того, встречаются *смешанные* формы рака, состоящие из двух видов эпителия (плоского и цилиндрического), их называют **диморфные раки**.

Классификация раков из **железистого эпителия**:

- аденокарцинома;
- солидный рак;
- слизистый (коллоидный) рак (его разновидность – перстневидноклеточный рак).

Дополнительная классификация раков основана на соотношении паренхиматозного и стромального компонентов опухоли, в связи с чем различают:

- **медуллярный (мозговидный) рак**, который характеризуется преобладанием паренхимы над стромой. Опухоль мягкая, бело-розового цвета, напоминает ткань головного мозга;
- **простой, или вульгарный рак**, который содержит примерно равное количество паренхимы и стромы;
- **скирр, или фиброзный рак**, который отличается явным преобладанием стромы над паренхимой.

Раки из покровного эпителия

Плоскоклеточный ороговевающий рак – это дифференцированный рак из покровного эпителия, паренхима которого формирует комплексы, напоминающие по структуре многослойный плоский эпителий. Эти эпителиальные комплексы врастают в подлежащие ткани и разрушают их. Они окружены стромой, которая представлена волокнистой соединительной тканью с неравномерно расположенными в ней сосудами. В эпителиальных комплексах сохраняется тенденция к созреванию клеток и ороговению. По периферии комплекса клетки менее дифференцированные округлые с узким ободком цитоплазмы и гиперхромными ядрами. В центре они плоские светлые, содержат в избытке кератогиалин. При выраженном ороговении роговые массы накапливаются в центре комплексов в виде ярко-розовых концентрических образований. Эти скопления называются **раковыми жемчужинами**. Свое название они

получили на основании **макроскопической** картины. На разрезе они видны в виде мелких зерен серовато-белого цвета с перламутровым оттенком. Их наличие позволяет ставить диагноз. Отличается относительно медленным ростом.

Плоскоклеточный ороговевающий рак развивается в коже, в слизистых оболочках, покрытых плоским или переходным эпителием (полость рта, пищевод, шейка матки, влагалище и др.). В слизистых оболочках, покрытых призматическим эпителием, плоскоклеточный рак развивается только после предшествующей **метаплазии и дисплазии** эпителия.

Плоскоклеточный неороговевающий рак – отличается от плоскоклеточного ороговевающего рака отсутствием тенденции опухолевых клеток к созреванию и орогованию. В нем отсутствуют “раковые жемчужины”. Для него характерен полиморфизм клеток и ядер, большое количество митозов. При гистохимическом и иммуногистохимическом исследовании в клетках можно выявить кератин. Обнаружение десмосом и тонофибрилл при электронно-микроскопическом исследовании этих опухолей подтверждает их принадлежность к плоскоклеточному раку. По сравнению с ороговевающим раком растет быстро, отличается менее благоприятным прогнозом.

Базальноклеточный рак – характеризуется образованием полиморфных опухолевых эпителиальных комплексов, состоящих из клеток, которые напоминают клетки базального слоя многослойного плоского эпителия. Клетки мелкие, призматической, либо полигональной формы, с гиперхромными ядрами и узким ободком цитоплазмы. Клетки располагаются в виде частокола перпендикулярно к базальной мембране, митозы нередки. При локализации на коже растет медленно, часто изъязвляется с формированием глубокой язвы (*ulcus rodens*). Отличается медленным течением, выраженным деструктивным ростом, поздно дает метастазы. При локализации во внутренних органах прогноз менее благоприятен.

Мелкоклеточный рак – форма недифференцированного рака, который состоит из мономорфных лимфоцитоподобных клеток, не образующих каких-либо структур. Стромы мало. В опухоли много митозов, обширные участки некрозов. Растет быстро, отличается ранним и распространенным метастазированием.

Полиморфноклеточный рак – отличается наличием крупных полиморфных клеток, формирующих псевдожелезистые комплексы, расположенные среди пучков коллагеновых волокон стромы. Полиморфноклеточный рак рассматривают как высокозлокачественную опухоль, при которой наблюдаются распространенные лимфогенные и гематогенные метастазы.

Переходноклеточный рак – это, как правило, высокодифференцированный рак, по гистологической картине нередко очень трудно отличим от переходноклеточной папилломы. Отличительной чертой является разрушение базальной мембраны и инфильтрация опухолевыми клетками собственного слоя слизистой оболочки. Более выражен клеточный атипизм, многорядность, полная или частичная утрата полярности, наличие патологических форм митозов.

Раки из железистого эпителия

Аденокарцинома – незрелая злокачественная опухоль из призматического эпителия, которая формирует железистые структуры различной формы и величины, врастающие в окружающие ткани и разрушающие их. Она встречается в слизистых оболочках и в железистых органах. В отличие от аденомы, резко выражен клеточный атипизм, который проявляется в полиморфизме клеток, гиперхромии ядер. Базальная мембрана желез разрушена. Железы могут быть сформированы многорядным эпителием, однако просвет их всегда сохранен. Иногда просвет желез расширен и в них имеются сосочковые выпячивания – это **сосочковая, или папиллярная аденокарцинома**. Еще различают ацинарную и тубулярную аденокарциному.

Аденокарцинома имеет разную степень дифференцировки, что может определять ее клиническое течение и прогноз.

Солидный рак (от лат. *solidum* – плотный) – это форма железистого недифференцированного рака. Микроскопически отличается от аденокарциномы тем, что в псевдожелезистых комплексах отсутствуют просветы, которые заполнены пролиферирующими опухолевыми клетками. Выражен клеточный и тканевой атипизм. В клетках опухоли довольно часты митозы. Растет солидный рак быстро и рано дает метастазы.

Слизистый (коллоидный) рак – характеризуется тем, что, помимо морфологического, резко выражен и функциональный атипизм. Раковые клетки продуцируют большое количество слизи. Эта слизь может накапливаться в строме опухоли. В некоторых случаях возможна продукция слизи, которая скапливается преимущественно в цитоплазме с образованием перстневидных клеток. Часто оба вида секреции сочетаются. Опухоли, состоящие преимущественно из перстневидных клеток, называют **перстневидноклеточный рак**.

Локализация рака: Из покровного эпителия чаще раки локализуются на коже, на губах, в бронхах, в пищеводе, во влагалищной порции шейки матки, в мочевом пузыре. Из железистого эпителия наиболее частая локализация рака в желудке, кишечнике, молочной железе, поджелудочной железе, печени, теле матки, бронхах, слюнной железе.

Пути метастазирования рака: Наиболее частые и ранние метастазы при раке осуществляются лимфогенным путем. Первые метастазы выявляются в регионарных лимфатических узлах.

В дальнейшем рак может метастазировать гематогенным путем. Наиболее частые гематогенные метастазы выявляются в печени, легких, изредка – в костном мозге. Некоторые локализации раков могут метастазировать в головной мозг, почки, надпочечники.

VI Контрольные вопросы по изучаемой теме:

- Определение опухолей.
- Этиология и теории возникновения опухолей
- Морфология опухолей.
- Рост опухолей. Виды роста опухолей.
- Классификация опухолей
- Морфология и разновидности опухолей из эпителиальной ткани.

VII Учебные задачи:

Задача № 1. Мужчина 29 лет заметил, что имевшееся много лет пигментное образование кожи спины увеличилось в размерах, появились «корочка» на поверхности, кровоточивость. Произведено иссечение пораженного участка. При патогистологическом исследовании выявлено изъязвление эпидермиса, разрушение базального слоя, замещение его крупными полиморфными клетками, диффузно прорастающими все слои кожи до жировой клетчатки. Клетки опухоли содержат большое количество бурых зерен, во многих клетках определяются патологические митозы.

- 1) Определите вид опухоли.
- 2) Назовите процесс, предшествовавший опухоли (по-латыни).
- 3) Какой тип роста опухоли характерен?
- 4) Укажите пути метастазирования.

Ответ: 1) меланома (меланобластома) 2) naevus pigmentosus 3) инфильтрирующий 4) лимфогенный и гематогенный

Задача № 2. Больной 60 лет обратился к врачу с жалобами на появление крови в моче в конце мочеиспускания. При обследовании в мочевом пузыре обнаружен узел опухоли, имеющей сосочковое строение, кровоточащий. При патогистологическом исследовании биоптата выявлены мелкие сосочковые разрастания, покрытые переходным эпителием, частично некротизированные. Строма сосочков полнокровна, с воспалительным инфильтратом.

- 1) Назовите вид опухоли.
- 2) Определите группу международной классификации, к которой относится опухоль.
- 3) Какие вторичные спонтанные изменения развились в опухолевой ткани?
- 4) Опишите изменения в моче больного.
- 5) Что развивается в организме больного при длительной кровопотере?

Ответ: 1) папиллома 2) эпителиальная органонеспецифическая 3) некроз, воспаление, кровотечение 4) гематурия 5) хроническая анемия

VIII. Контрольные тесты:

1. Развитие опухоли в организме характеризуется:
 - А. Появлением клона опухолевых клеток.
 - Б. Гистоканцерогенезом с иммунной реакцией.
 - В. Морфоканцерогенезом с клинико-лабораторными проявлениями.
 - Г. Все перечисленное верно.
 - Д. Верно Б и В.
2. Процесс гистоканцерогенеза складывается из:
 - А. Замещения нормальных клеток малигнизирующимися элементами.
 - Б. Селекции и размножения онкоцитов.
 - В. Инфильтрирующего роста опухолевой ткани.
 - Г. Все перечисленное верно.
 - Д. Верно А, Б.
3. Понятие морфоканцерогенеза включает в себя:
 - А. Метастазирование опухоли.
 - Б. Прорастание опухолью окружающих тканей.
 - В. Разрастание опухоли в органе.
 - Г. Все перечисленное верно.
 - Д. Верно А, Б.
4. Процесс цитоканцерогенеза складывается из:
 - А. Взаимодействия онкогена с промотором.
 - Б. Появления онкогена.
 - В. Появления новых свойств у дочерних клеток.
 - Г. Все перечисленное верно.
 - Д. Верно Б, В.
5. К признакам экспансивного роста опухоли относится:
 - А. Равномерное оттеснение опухолью соседних тканей.
 - Б. Формирование вокруг опухоли капсулы.
 - В. Прорастание соседних тканей.
 - Г. Верно А, Б.
 - Д. Верно Б, В.
6. К признакам инфильтрирующего роста опухоли относится:
 - А. Прорастание опухолевыми клетками соседних тканей и их разрушение.
 - Б. Прорастание опухолевыми клетками капсул органов и сосудов.
 - В. Петрификация растущей опухоли.
 - Г. Верно А, Б.
 - Д. Верно Б, В.
7. Причина возникновения опухолей объясняется нижеследующими теориями, кроме:
 - А. Вирусно-генетической.
 - Б. Физико-химической.
 - В. Дизонтогенетической.
 - Г. Полиэтиологической.
 - Д. Кортико-висцеральной.
8. Пути метастазирования саркомы:
 - А. Лимфогенный.
 - Б. Гематогенный.
 - В. Периневральный.
 - Г. Все перечисленное.
 - Д. Только А и Б.
9. Пути метастазирования злокачественных эпителиом:
 - А. Лимфогенный.
 - Б. Гематогенный.
 - В. Имплацационный.

- Г. Все перечисленное.
- Д. Только А и Б.

10. К признакам клеточного атипизма относятся:

- А. Повышенная окрашиваемость ядер.
- Б. Изменение формы и размеров клеток.
- В. Изменение ядерно-цитоплазматического соотношения.
- Г. Все перечисленное.
- Д. Только А и Б.

11. К признакам тканевого атипизма относятся:

- А. Фибриноидное набухание коллагеновых волокон.
- Б. Клеточная инфильтрация окружающих тканей.
- В. Изменение паренхиматозно-стромального соотношения.
- Г. Верно А, Б.
- Д. Верно Б, В.

12. К признакам доброкачественных опухолей относятся все нижеперечисленные, кроме:

- А. Высокой дифференцировки клеток.
- Б. Тканевого атипизма.
- В. Клеточного атипизма.
- Г. Сохранения полярности расположения клеточных элементов.
- Д. Сохранения базальной мембраны.

13. К признакам злокачественных опухолей относятся все нижеперечисленные, кроме:

- А. Метастазирования.
- Б. Инвазивного роста.
- В. Клеточного и тканевого атипизма.
- Г. Высокой дифференцировки клеток.
- Д. Рецидивирования после удаления.

14. Для опухолей характерны следующие типы роста:

- А. Уницентрический.
- Б. Мультицентрический.
- В. Метастатический.
- Г. Верно А, Б.
- Д. Верно Б, В,

15. Для опухолей характерны все нижеследующие типы роста, за исключением:

- А. Экзофитного.
- Б. Унитарного.
- В. Экспансивного.
- Г. Инфильтрирующего.
- Д. Эндофитного.

16. Метастаз – это:

- А. Отделение клеток от опухоли и их перенос с приживанием и развитием злокачественного процесса на новом месте.
- Б. Тромбоэмболия.
- В. Лимфогенная и гематогенная генерализация опухолевого процесса.
- Г. Верно А, Б.
- Д. Верно А, В.

17. Процесс метастазирования складывается из нижеуказанных этапов, кроме:

- А. Отделения опухолевых клеток от опухолевого узла.
- Б. Проникновения отделившихся клеток в лимфатический или кровеносный сосуд.
- В. Выхода клеток из сосудистого русла.
- Г. Приживания опухолевых клеток на новом месте.
- Д. Спонтанного исчезновения опухолевых клеток.

18. Существуют органы и ткани, наиболее предрасположенные к метастазам:

- А. Лимфатические узлы.
- Б. Костный мозг.

- В. Селезенка.
- Г. Верно А, Б.
- Д. Верно Б, В.

19. Существуют органы и ткани, наиболее предрасположенные к метастазам, кроме:

- А. Легких.
- Б. Головного мозга.
- В. Миокарда.
- Г. Жировых депо.
- Д. Почек.

20. Органы, где метастазы развиваются редко:

- А. Селезенка.
- Б. Легкие.
- В. Стенки полых органов.
- Г. Верно А, Б.
- Д. Верно Б, В.

21. Изменения опухолей, являющиеся причиной смерти больного:

- А. Распад опухоли.
- Б. Некроз.
- В. Метоплазия.
- Г. Верно А, Б.
- Д. Верно Б, В.

22. Изменения опухолей, являющиеся причиной смерти больного:

- А. Кровотечение.
- Б. Организация.
- В. Дистрофия (амилоидоз, гиалиноз, слизистая дистрофия).
- Г. Верно А, Б.
- Д. Верно А, В.

23. Доброкачественные опухоли, растущие по типу соединительной ткани:

- А. Липома.
- Б. Фиброма.
- В. Астроцитомы.
- Г. Верно А, Б.
- Д. Верно А, В.

24. Доброкачественные опухоли, растущие по типу соединительной ткани:

- А. Ангиома.
- Б. Остеома.
- В. Невус.
- Г. Верно А, Б.
- Д. Верно А, В.

**IX. ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ ПО ТЕМЕ:
“ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ”**

1 – Г	13 – Г
2 – Г	14 – А
3 – Г	15 – Б
4 – Г	16 – Д
5 – Г	17 – Д
6 – Г	18 – Г
7 – Д	19 – В
8 – Г	20 – Д
9 – Г	21 – Г
10 – Г	22 – Д
11 – Д	23 – Г
12 – В	24 – Г

Х. Литература.

1. А.И.Струков, В.В.Серов. Патологическая анатомия: учебник/ М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014
2. М. А. Пальцев, Н. М. Аничков, М.Г. Рыбакова/ Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии/ М.: Медицина, 2002
3. М.А. Пальцев А.Б.Пономарев/ Атлас по патологической анатомии М.: Медицина, 2005.
4. Практикум по общей патологической анатомии К.М. Козырев, К.Д. Салбиев, А.А.Епхиев Владикавказ: Проект пресс, 2006
5. Г.З. Лекоев. Цикл лекций по патологической анатомии. Владикавказ, 2010
6. Учебник в 2-х томах М.А. Пальцев, Н.М Аничков. Патологическая анатомия М.: Медицина, 2005
7. Электронная библиотека медицинского вуза www.Studmedlib.ru