

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия»

Минздрава России

Кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии

Реферат на тему:

**«Морфофункциональная характеристика процессов роста и
дифференцировки периода активного функционирования клеток»**

Выполнила:

Студентка 1 курса 8 группы лечебного факультета

Яковлева Софья Дмитриевна

Преподаватель:

Торшилова Ирина Юрьевна

Оглавление

Введение	3
Клеточный цикл (описание G ₀ ,G ₁ ,G ₂ ,S).....	4
Апоптоз.....	7
Митотическая катастрофа	8
Механизм протекания апоптоза.....	9
Морфологические проявления апоптоза	11
Регуляция апоптоза.....	12
Биологическое значение апоптоза.....	14
Заключение.....	16
Список литературы источников.....	17

Введение

Клёточный цикл — период существования клетки от момента её образования путём деления материнской клетки до собственного деления или полного исчезновения. Длительность клеточного цикла у разных клеток разная. Быстро размножающиеся клетки взрослых организмов, такие как кроветворные или базальные клетки эпидермиса и тонкой кишки, могут входить в клеточный цикл каждые 12—36 ч. Короткие клеточные циклы (около 30 мин) наблюдаются при быстром дроблении яиц иглокожих, земноводных и других животных. В экспериментальных условиях короткий клеточный цикл (около 20 ч) имеют многие линии клеточных культур. У большинства активно делящихся клеток длительность периода между митозами составляет примерно 10—24 ч.

Клеточный цикл (описание фаз G₀,G₁,G₂,S)

Рост тела человека обусловлен увеличением размера и количества клеток, при этом последнее обеспечивается процессом деления, или митозом.

Пролиферация клеток происходит под воздействием внеклеточных факторов роста, а сами клетки проходят через повторяющуюся последовательность событий, известную как клеточный цикл. Различают четыре основные фазы клеточного цикла: G₁ (пресинтетическая), S (синтетическая), G₂ (постсинтетическая) и M (митотическая). Затем следует разделение цитоплазмы и плазматической мембраны, в результате чего возникают две одинаковые дочерние клетки. Фазы G₁, S и G₂ входят в состав интерфазы. Репликация хромосом происходит во время синтетической фазы, или S-фазы. Большинство клеток не подвержено активному делению, их митотическая активность подавляется во время фазы G₀, входящей в состав фазы G₁.

Продолжительность M-фазы составляет 30—60 мин, в то время как весь клеточный цикл проходит примерно за 20 ч. В зависимости от возраста нормальные (не опухолевые) клетки человека претерпевают до 80 митотических циклов. Процессы клеточного цикла контролируются последовательно повторяющимися активацией и инактивацией ключевых ферментов, называемых циклин зависимыми протеинкиназами (ЦЗК), а также их кофакторов — циклинов. При этом под воздействием фосфокиназ и фосфатаз происходят фосфорилирование и дефосфорилирование особых циклин-ЦЗК-комплексов, ответственных за начало тех или иных фаз цикла. Кроме того, на соответствующих стадиях подобные ЦЗК-белки вызывают уплотнение хромосом, разрыв ядерной оболочки и реорганизацию микротрубочек цитоскелета в целях формирования веретена деления (митотического веретена).

G₁-фаза клеточного цикла. G₁-фаза — промежуточная стадия между M- и S- фазами, во время которой происходит увеличение количества цитоплазмы. Кроме того, в конце фазы G₁ расположена первая контрольная точка, на

которой происходят репарация ДНК и проверка условий окружающей среды (достаточно ли они благоприятны для перехода к S-фазе). В случае если ядерная ДНК повреждена, усиливается активность белка p53, который стимулирует транскрипцию p21. Последний связывается со специфическим циклин-ЦЗК-комплексом, ответственным за перевод клетки в S-фазу, и тормозит её деление на стадии G1-фазы. Это позволяет репарационным ферментам исправить повреждённые фрагменты ДНК. При возникновении патологий белка p53 репликация дефективной ДНК продолжается, что позволяет делящимся клеткам накапливать мутации и способствует развитию опухолевых процессов. Именно поэтому белок p53 часто называют «стражем генома».

G0-фаза клеточного цикла. Пролиферация клеток у млекопитающих возможна только при участии секретируемых другими клетками внеклеточных факторов роста, которые оказывают своё воздействие через каскадную сигнальную трансдукцию протоонкогенов. Если во время фазы G1 клетка не получает соответствующих сигналов, то она выходит из клеточного цикла и переходит в состояние G0, в котором может находиться несколько лет. Блок G0 происходит при помощи белков — супрессоров митоза, один из которых — ретинобластомный белок (Rb-белок), кодируемый нормальными аллелями гена ретинобластомы. Данный белок прикрепляется кособым регуляторным протеинам, блокируя стимуляцию транскрипции генов, необходимых для пролиферации клеток. Внеклеточные факторы роста разрушают блок путём активации G1-специфических циклин-ЦЗК-комплексов, которые фосфорилируют Rb-белок и изменяют его конформацию, в результате чего разрывается связь с регуляторными белками. При этом последние активируют транскрипцию кодируемых ими генов, которые запускают процесс пролиферации.

S-фаза клеточного цикла. Стандартное количество двойных спиралей ДНК в каждой клетке, соответствующее диплоидному набору одноцепочечных

хромосом, принято обозначать как 2С. Набор 2С сохраняется на протяжении фазы G1 и удваивается (4С) во время S-фазы, когда синтезируется новая хромосомная ДНК. Начиная с конца S-фазы и до М-фазы (включая фазу G2) каждая видимая хромосома содержит две плотно связанные друг с другом молекулы ДНК, называемые сестринскими хроматидами. Таким образом, в клетках человека начиная с конца S-фазы и до середины М-фазы присутствуют 23 пары хромосом (46 видимых единиц), но 4С (92) двойные спирали ядерной ДНК. В процессе митоза происходит распределение одинаковых наборов хромосом по двум дочерним клеткам таким образом, чтобы в каждой из них содержалось по 23 пары 2С-молекул ДНК. Следует отметить, что фазы G1 и G0 — единственные фазы клеточного цикла, во время которых в клетках 46 хромосомам соответствует 2С-набор молекул ДНК.

G2-фаза клеточного цикла. Вторая контрольная точка, на которой проверяется размер клетки, находится в конце фазы G2, расположенной между S-фазой и митозом. Кроме того, на данной стадии, прежде чем перейти к митозу, происходит проверка полноты репликации и целостности ДНК.

Митоз (М-фаза)

1. Профаза. Хромосомы, каждая из которых состоит из двух одинаковых хроматид, начинают уплотняться и становятся видимыми внутри ядра. На противоположных полюсах клетки вокруг двух centrosом из волокон тубулина начинает образовываться веретеноподобный аппарат.
2. Прометафаза. Происходит разделение мембраны ядра. Вокруг centrosом формируются кинетохоры. Волокна тубулина проникают внутрь ядра и концентрируются вблизи кинетохор, соединяя их с волокнами, исходящими из centrosом.
3. Метафаза. Натяжение волокон заставляет хромосомы выстраиваться посередине в линию между полюсами веретена, формируя тем самым метафазную пластинку.

4. Анафаза. ДНК центромер, разделённая между сестринскими хроматидами, дублируется, хроматиды разделяются и расходятся ближе к полюсам.

5. Телофаза. Разделённые сестринские хроматиды (которые с этого момента считают хромосомами) достигают полюсов. Вокруг каждой из групп возникает ядерная мембрана. Уплотнённый хроматин рассеивается и происходит формирование ядрышек.

6. Цитокинез. Клеточная мембрана сокращается и посередине между полюсами образуется борозда дробления, которая со временем разделяет две дочерние клетки.

Цикл centrosомы. Во время фазы G1 происходит разделение пары центриолей, сцепленных с каждой centrosомой. На протяжении S- и G2-фаз справа от старых центриолей формируется новая дочерняя центриоль. В начале M-фазы centrosома разделяется, две дочерние centrosомы расходятся к полюсам клетки.

Апоптоз - физиологическая смерть клетки, представляющая собой своеобразную генетически запрограммированную самоликвидацию. Термин «апоптоз» в переводе с греческого означает «падающий». Авторы термина дали такое название процессу запрограммированной смерти клеток потому, что именно с ним связано осеннее опадание увядших листьев. Кроме того, само название характеризует процесс как физиологический, постепенный и абсолютно безболезненный. Явление генетически запрограммированной гибели клеток встречается у всех эукариотов (организмов, клетки которых имеют ядро). Прокариоты же (бактерии) имеют своеобразный аналог апоптоза. Можно сказать, что данный феномен характерен для всего живого, за исключением таких особых доклеточных форм жизни, как вирусы. Апоптозу могут подвергаться как отдельные клетки (как правило, дефектные), так и целые конгломераты. Последнее особенно характерно для эмбриогенеза.

Митотическая катастрофа. Понятие «митотической катастрофы» было введено для обозначения гибели клеток, в которых проявлялись признаки патологии митоза. В последние годы дискутируется вопрос о том, что следует называть митотической катастрофой. Согласно одним представлениям, митотическая катастрофа - это реализация апоптотической программы собственно в процессе митоза (Castedo et al., 2004). При этом сегрегация хромосом отсутствует, и клетка блокируется в одной из фаз митоза. Как правило, блок происходит в так называемом К-митозе (колхицино-подобном митозе), когда в митотической клетке нарушены организация веретена и выстраивание хромосом в виде метафазной пластинки. Далее происходит активация каспаз и последующие деструктивные события по типу апоптотических. Митохондриальный путь активации программы апоптоза считают преобладающим при гибели клеток собственно в митозе. Завершается апоптоз образованием апоптотических телец и их фагоцитозом.

Вторым подтипом митотической катастрофы является гибель клеток, перешедших после аномального митоза в следующую G1-фазу без нормальной сегрегации хромосом и образования дочерних клеток (Roninson et al., 2001), т.е. постмитотическая гибель полиплоидных клеток. При общей эуплоидности полиплоидной клетки ее отдельные ядра являются в основном анеуплоидными. Данный подтип митотической катастрофы может быть назван апоптозом клетки, прошедшей полиплоидизирующий митоз.

Причиной митотической катастрофы считают нарушение процессов контроля в клетках, в которых могли произойти повреждения ДНК или нарушения сборки веретена (Castedo et al., 2004). Ключевым моментом в блокировании клеточного цикла и в индукции в этих клетках апоптоза является экспрессия p53, который служит фактором транскрипции для p21 – ингибитора G1–фазы клеточного цикла и для ряда проапоптотических белков.

Митотическая катастрофа принципиально отличается от апоптоза одноядерных клеток и аутофагической гибели тем, что нарушение ее программы может существенно повлиять на хромосомный состав клеток. Если в тетраплоидной клетке, возникшей в результате нарушения сегрегации хромосом, неактивны механизмы, ведущие к апоптозу или действующие в пункте проверки G1–фазы, то такая клетка может пройти очередной клеточный цикл и митоз. Как известно, деление полиплоидных клеток часто сопровождается многополюсностью веретена, в результате чего после сегрегации хромосом могут возникать анеуплоидные клетки. Анеуплоидия может вести в свою очередь к отсутствию пунктов контроля пролиферации и нарушению механизмов гибели клеток. Клоны потомков таких клеток могут служить основой для трансформации клеток и роста опухолей (Castedo et al., 2004). Недавно появились данные о том, что изменение хромосомного состава диплоидных клеток действительно может влиять на их способность вступать в апоптоз. Обнаружено, что если сестринские клетки, образовавшиеся в результате многополюсного митоза и являющиеся анеуплоидными, подвергнуть апоптотическому воздействию, погибает лишь часть таких клеток. Другие же сестринские клетки остаются жизнеспособными (Александрова, Онищенко, 2004). Пока остается неясным, как долго эти клетки продолжают жить. Но такие жизнеспособные анеуплоидные клетки можно, безусловно, рассматривать в качестве одного из этапов озлокачивания опухолей.

Механизм протекания апоптоза

В запуске апоптоза участвуют различные органеллы, но прежде всего это плазматическая мембрана и митохондрии .

Внешний путь – Fas, TNF-рецептор (фактор некроза опухоли) и др.

Связываются с лигандом (например, на поверхности другой клетки) и через каскад реакций активируют каспазу 8.

Внутренний путь – формирование поры во внешней мембране митохондрий, формирование комплекса цитохром с - Араф 1 (1 -й фактор активации ферментов апоптоза) и активация каспазы 9 в результате разрушения комплекса. Внутренний путь может запускаться относительно специфическими сигналами (например, через олигомеризацию митохондриальных белков Bak/Bax). Ключевая стадия – пермеабиллизация наружной мембраны митохондрий, а затем – исполнительных каспаз. Запуск митохондриальной фазы апоптоза регулируется балансом активностей проапоптотических (Bax и др.) и антиапоптотических (Bcl-2 и др.) белков, регулирующих проницаемость наружной митохондриальной мембраны. Прямой путь апоптоза – активация каспаз с помощью перфорина и гранзима В (лимфоциты-киллеры).

Митохондриальный путь.

1. Выход цитохрома С и smac-Diablo из митохондрий. Первый активирует комплекс Араф-1 (активирует каспазу 9), второй подавляет ингибиторы каспаз (IAPs).

2. Сброс мембранного потенциала на внутренней митохондриальной мембране и остановка работы электронтранспортной цепи. В пределах одной клетки оба события занимают 5 -10 минут.

3. Выход из митохондрий AIF и эндонуклеазы G. Оба белка прочно связаны с внутренней мембраной, выход происходит позднее, чем цитохрома С. Выйдя из митохондрий они попадают в ядро, где расщепляют ДНК сначала на большие фрагменты (50 к. Б), а затем на небольшие (около 200 нуклеотидов и менее – «лестница»). Апоптоз – последовательность событий Сигналы:

продолжительная активация p53 или образование комплекса лиганда с Fas/TNF-рецептором. Съезживание клетки в результате выхода ионов калия и входа ионов натрия; «вскипание» поверхности. Процесс происходит одновременно с МОМР. Появление фосфатидилсерина на поверхности плазмалеммы.

Активация регуляторной каспазы (8 или 9), а затем запуск исполняющих каспаз

(активация каспазы 3 и каспаз 6 и 7). Активация исполняющих каспаз происходит всегда после МОМР, а регуляторных может быть до МОМР. Активация нескольких эндонуклеаз и деградация хроматина с расщеплением ДНК – запускается каспазами, но может происходить независимо от них. Нарушение целостности плазмалеммы или поглощение клетки ее соседями (фагоцитоз). Апоптоз, по-видимому, может быть остановлен до стадии МОМР, но не может быть остановлен после активации исполняющих каспаз.

Каспазы Семейство цистеин-зависимых протеаз с м. в. около 30 к. Д. В апоптозе участвуют каспазы регуляторные (активируются раньше других и дополнительно регулируются ингибиторами) – 2, 8, 9, 10 и исполняющие (активируются позднее и не регулируются) – 3, 6, 7. Все каспазы синтезируются в виде прокаспаз, содержащих три домена – ингибиторный и два каталитических. В нормальной клетке находятся в цитозоле и неактивны. Активируются за счет отщепления ингибиторного домена, перестройки каталитических фрагментов молекул и их последующей олигомеризации. Активные каспазы обладают автокаталитической активностью. В активной форме каспазы расщепляют белки на крупные фрагменты по некоторым остаткам аспарагиновой кислоты. Активность регуляторных каспаз ингибируется в клетке, и они могут в течение продолжительного времени не запускать активацию исполняющих каспаз.

Морфологические проявления апоптоза

Отделение клеток от субстрата и друг от друга. Съезживание клетки (уменьшение объема) без разрушения плазматической мембраны. Потеря (снижение) митохондриального потенциала без значительного набухания митохондрий. Появление аннексина V на поверхности плазматической мембраны Вскипание цитоплазмы (блэббинг) и отделение пузырей. Конденсация хроматина и съезживание ядра.

Регуляция апоптоза

Как уже отмечалось, апоптоз — это генетически контролируемая смерть клетки. В настоящее время выявлено большое число генов, которые кодируют вещества, необходимые для регуляции апоптоза. Многие из этих генов сохранились в ходе эволюции — от круглых червей до насекомых и млекопитающих. Некоторые из них обнаруживаются также в геноме вирусов. Таким образом, основные биохимические процессы апоптоза в разных экспериментальных системах (исследования ведутся на круглых червях и мухах) являются идентичными, поэтому результаты исследований можно прямо переносить на другие системы (например, организм человека).

Факторы усиления апоптоза:

Одним из внешних факторов, запускающих в клетке апоптоз, является лиганд белка CD95 (Fas/APO-1) - Fas-лиганд (FasL). Это интегральный белок мембраны, который может выходить во внеклеточную среду и действовать как растворимый цитокин (фактор роста). Существуют и другие, сходные с CD95-L цитокины - индукторы апоптоза - фактор некроза опухолей (TNFальфа), TRAIL и др. Связываясь со своим рецептором, CD95-L (или другой сходный цитокин) включает цепь передачи сигнала, приводящего к апоптозу. Есть данные, показывающие, что система CD95-L/CD95 может иметь отношение к гибели опухолевых клеток под влиянием химиотерапевтических препаратов, а нарушения в функционировании этой системы могут приводить к лекарственной устойчивости. Усиливать апоптоз могут различные метаболиты и гормоны: противовоспалительные цитокины, стероидные гормоны, окись азота (NO) и свободные радикалы. Апоптоз клеток активируется при недостатке кислорода в тканях. Причиной его активации может быть действие свободных радикалов, нарушение энергетически зависимых процессов репарации ДНК и др. Апоптозу подвергаются клетки, утратившие связь с межклеточным матриксом, базальной мембраной или соседними клетками.

Утрата данного механизма апоптоза в опухолевых клетках приводит к появлению способности метастазировать. Некоторые вирусные белки могут индуцировать апоптоз клеток после самосборки вируса в зараженной клетке. Поглощение апоптотических телец соседними клетками ведет к их заражению вирусом. Вирус СПИДа также может активировать апоптоз незараженных клеток, имеющих на своей поверхности CD4-рецептор. Ещё усиливать апоптоз могут ионизирующая радиация и повышенная секреция тироксина.

Факторы угнетения апоптоза

Замедлять апоптоз могут многие метаболиты и гормоны, например, половые гормоны, провоспалительные цитокины. Апоптоз может резко замедляться при дефектах в механизме гибели клетки, например, при мутации в гене p53 или активации генов, тормозящих апоптоз (bcl-2). Bcl-2 ген впервые был описан как ген, который транслоцируется в клетках фолликулярной лимфомы и ингибирует апоптоз. При дальнейших исследованиях оказалось, что Bcl-2 является мультигеном, который обнаруживается даже у круглых червей. Гомологичные гены были также обнаружены в некоторых вирусах. Все вещества, относящиеся к данному классу, делятся на активаторы и ингибиторы апоптоза. К ингибиторам относятся: bcl-2, bcl-xL, Mcl-1, bcl-w, аденовирусный E1B 19K, Эпштейн-Барр-вирусный BHRF1.

К активаторам относятся bax, bak, Nbk/Bik1, Bad, bcl-xS.

Члены этого семейства взаимодействуют друг с другом. Одним из уровней регуляции апоптоза является взаимодействие белок-белок. Белки семейства bcl-2 формируют как гомо- так и гетеродимеры. Например, bcl-2-ингибиторы могут образовывать димеры bcl-2-активаторами. Таким образом, жизнеспособность клеток зависит от соотношения активаторов и ингибиторов апоптоза.

Например, bcl-2 взаимодействует с bax; при преобладании первого жизнеспособность клетки повышается, при избытке второго – уменьшается. К

тому же белки семейства bcl-2 могут взаимодействовать с белками, не относящимися к этой системе. Например, bcl-2 может соединиться с R-ras, который активирует апоптоз. Другой белок, Bag-1, усиливает способность bcl-2 ингибировать апоптоз. Многие вирусы также обладают способностью ингибировать апоптоз после встраивания собственной ДНК в геном клетки на период синтеза собственных структурных белков. При воздействии активаторов или отсутствии ингибиторов происходит активация эндогенных протеаз и эндонуклеаз. Это приводит к разрушению цитоскелета, фрагментации ДНК и нарушению функционирования митохондрий. Клетка сморщивается, но клеточная мембрана остается интактной, однако повреждение ее приводит к активации фагоцитоза. Погибшие клетки распадаются на апоптотические тельца. Воспалительная реакция на апоптотические клетки не возникает.

Биологическое значение апоптоза

При развитии эмбриона различают три категории автономного апоптоза: морфогенетический, гистогенетический и филогенетический.

1. Морфогенетический апоптоз имеет огромное значение в эмбриогенезе (включая имплантацию и органогенез). Нарушение гибели клеток в межпальцевых промежутках может привести к синдактилии, а отсутствие апоптоза избыточного эпителия при слиянии небных отростков или тканей, окружающих нервную трубку, приводит к нарушению слияния тканей с двух сторон, что проявляется расщеплением твердого неба и дефектом в тканях, ограничивающих спинномозговой канал, (spina bifida), соответственно.
2. Гистогенетический апоптоз наблюдается при дифференцировке тканей и органов (при гормонзависимой дифференцировке половых органов из тканевых зачатков). Так, у мужчин клетками Сертоли в яичках плода синтезируется гормон, который вызывает регрессию протоков Мюллера (из которых у

женщин формируются маточные трубы, матка и верхняя часть влагалища) путем апоптоза.

3. Филогенетический апоптоз участвует в удалении рудиментарных структур у эмбриона (например, пронефроса).

Также апоптоз играет важную роль в поддержании постоянства клеточного состава, особенно в гормон-чувствительных тканях. Замедление апоптоза приводит к гиперплазии тканей, ускорение – к атрофии. Он принимает участие в отторжении эндометрия во время менструального цикла, атрезии фолликулов в яичниках в менопаузе и регрессии ткани молочной железы после прекращения лактации. В данный момент исследуется огромное количество лекарственных препаратов, направленных на регуляцию апоптоза в определенных тканях. Так, ускорение апоптоза иммунокомпетентных клеток можно использовать для лечения аутоиммунных заболеваний и предотвращения отторжения трансплантата, замедление апоптоза может использоваться для предотвращения апоптоза в тканях, испытывающих ишемию, повышенное внешнее давление или временно бездействующих тканях. Замедление апоптоза при вирусных инфекциях предотвращает распространение инфекции на соседние клетки. Клетка подвергается апоптозу, если в ядре происходит повреждение ДНК, которое не может быть исправлено системой репарации. За данным процессом следит белок, кодируемый геном p53. При невозможности устранения дефекта ДНК под действием p53-протеина активируется программа апоптоза. На многих клетках имеются рецепторы, воздействие на которые вызывает активацию апоптоза. Наиболее изученными являются Fas-рецептор, обнаруженный на лимфоцитах, и рецептор к фактору некроза опухолей-альфа (TNF- α), обнаруженный на многих клетках. Данные рецепторы играют большую роль в удалении аутореактивных лимфоцитов и регуляции постоянства размера клеточной популяции по типу обратной связи.

Заключение

Таким образом, следует признать, что наличие механизма запрограммированной клеточной гибели- обстоятельство не только необходимое, но в конечном итоге крайне благоприятное. Без системы апоптоза мы бы не могли появиться на свет такими, какими рождаемся, а наш организм не смог бы самостоятельно справляться с некоторыми злокачественными новообразованиями. Поэтому поддержание порядка в наших организмах в течение дальнейшей жизни в значительной степени обеспечивается именно способностью наших клеток к программируемой смерти.

Список литературы и источников

1. FASL (CD95L) лиганд Fas [Электронный ресурс] // Биология и медицина URL:<http://medbiol.ru/medbiol/angiogenin/00009455.htm> (дата обращения 29.01.2020)
2. Клеточный цикл- митоз: описание фаз G0, G1,G2,S [Электронный ресурс] //Meduniver.comURL:https://meduniver.com/Medical/genetika/fazi_kletochnogo_cikla.html (дата обращения 01.02.2020)
3. Лекция 12 Митоз Клеточный цикл Апоптоз Четыре [Электронный ресурс] // Present 5 URL :<https://present5.com/lekcija-12-mitoz-kletochnyj-cikl-apoptoz-chetyre/> (дата обращения 05.02.2020)
4. Материал из Википедии- свободной энциклопедии Апоптоз [Электронный ресурс] // Wikipedia.ru URL :<https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%90%D0%BF%D0%BE%D0%BF%D1%82%D0%BE%D0%B7>(дата обращения 04.02.2020)
5. Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца. Лекции по патологической анатомии. Апоптоз[Электронный ресурс] // Stud Files URL :<https://studfile.net/preview/1554565/>(дата обращения 07.02.2020)
6. Гомельский государственный медицинский университет. Патологическая физиология. Повреждения клетки[Электронный ресурс] // Stud Files URL :<https://studfile.net/preview/6885908/page:5/>(дата обращения 07.02.2020)
7. Лекция 1 Тема: Понятие о программируемой гибели клеток. Новый взгляд на классификацию ПКГ. Гордеева А.В., Лабас Ю.А., Звягильская Р.А. Апоптоз одноклеточных организмов: механизмы и эволюция.//Биохимия.- 2004.-Т.69.-С.1301-1313
8. Черешнев В.А., Патология. В 2-х томах. Том 1 [Электронный ресурс] / Под ред. В.А. Черешнева, В.В. Давыдова - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 608 с