

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

КАФЕДРА ГІСТОЛОГІЇ І ЕМБРІОЛОГІЇ

**МЕТОДИЧНІ РОЗРОБКИ  
ДО ПРАКТИЧНИХ ЗАНЯТЬ**

для студентів ВМНЗ України  
з вибіркової дисципліни

**«ФУНКЦІОНАЛЬНА ГІСТОЛОГІЯ ТА ЕМБРІОЛОГІЯ  
НЕРВОВОЇ, ЕНДОКРИННОЇ, ІМУННОЇ, ТРАВНОЇ  
ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМ»**

Київ – 2024

Колектив авторів: Грабовий О.М., Яременко Л.М., Хламанова Л.І., Невмержицька Н.М., Ритікова Н.В., Демидчук А.С., Шамало С.М., Чухрай С.М., Кондаурова А.Ю., Ситнік О.І., Раскалей В.Б., Раскалей Т.Я., Савосько С.І.

За редакцією проф. Яременко Л.М.

Затверджено на засіданні кафедри гістології та ембріології 30.08.2023, протокол № 1.

Затверджено на засіданні Циклової методичної комісії з медико-біологічних дисциплін Національного медичного університету імені О.О. Богомольця 31.08.2023, протокол № 1.

Рецензенти:

Дзевульська Ірина Вікторівна, завідувачка кафедри описової та клінічної анатомії НМУ імені О.О.Богомольця, професор, доктор медичних наук.

Геращенко Сергій Борисович, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Івано-Франківського національного медичного університету, доктор медичних наук, професор

Шепітько Володимир Іванович, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології Полтавського державного медичного університету, доктор медичних наук, професор

## ПЕРЕДМОВА

Студенти медичного університету – це особлива каста студентської спільноти, яка докладає максимум зусиль, аби потрапити на навчання в омріяний ВМНЗ. Вони піддаються надзвичайно важким ментальним, моральним і фізичним випробовуванням протягом найтривалішого за терміном серед всіх ВНЗ навчання і по закінченню із захопленням пірнають у вир роботи медичного працівника попри всі складнощі життя і умов праці. Це – реальні герої, які не афішують себе, бо їм ніколи. Вони завжди навчаються!

Програма базової дисципліни «Гістологія, цитологія та ембріологія» включає питання з морфології всіх відомих науці клітин, тканин, органів і систем. Проте щомиті виникає нова інформація, завдяки новітнім досягненням вчених, яка спонукає до пошуку кращих шляхів боротьби з патологічними процесами в організмі людини. Подекуди, нова інформація перебуває ніби на межі різних наук, тому важко інтегрується методично в класичну дисципліну. Але на прохання студентів колектив нашої кафедри зумів знайти вихід аби коректно доповнити основну структурну ланку дисципліни «Гістологія, цитологія та ембріологія» цікавим відгалудженням, у вигляді вибіркової дисципліни «Функціональна гістологія та ембріологія нервової, ендокринної, імунної, травної та серцево-судинної систем».

Тому, дане видання методичних розробок до практичних занять з вибіркової дисципліни «Функціональна гістологія та ембріологія нервової, ендокринної, імунної, травної та серцево-судинної систем» стане у пригоді для засвоєння основних тем вибіркової дисципліни, зорієнтує студентів в основних питаннях, які мають бути засвоєні і допоможе у вирішенні тестових завдань до кожної теми.

Це видання буде корисним, в першу чергу, для студентів-медиків, а також для всіх студентів ВМНЗ України, викладачів, лікарів та співробітників медичних закладів.

*Відповідальна за редакцію,  
професор кафедри гістології та ембріології, д.м.н.  
проф. Яременко Л.М.*

## ЗМІСТ

1	Сучасні уявлення про нейроглию, її класифікація та функціональне значення	5
2	Гістофізіологія ГМЦР головного мозку	11
3	Функціональна значимість тканинних компонентів в ході регенерації периферійних нервів	17
4	Дифузна ендокринна система	24
5	Ренін-ангіотензин-альдостеронова система	31
6	Імуннокомпетентні клітини	38
7	Позакістковомозковий лімфопоез	46
8	Моторико-структурні основи перистальтичної функції	51
9	Гістофізіологія всмоктування	60
10	Провідна система серця	66
11	Реакція стромальних механізмальних клітин на гіпоксію міокарду	72
12	Механізми синтезу гормонів щитоподібно залози та їх порушення	79

## Тема 1.

### Сучасні уявлення про нейроглию, її класифікація та функціональне значення

#### Актуальність теми:

Багато наукових публікацій свідчать про те, що порушення глії має руйнівний вплив на функцію нейронів і приймає участь у проявах невропатології. Тому поглиблене вивчення біології гліальних клітин дозволяє зробити висновок щодо справжнього потенціалу цих клітин як терапевтичних мішеней. Наукові дослідження нейроглії, в останні роки, чітко вказують на підтримку глією функцій мозку. Багато уваги надається астроглії в підтримці фізіологічного гомеостазу головного мозку, регуляції імунної відповіді, мозкового кровотоку та її залучення в реактивний нейрогліоз, що точно адаптоване до характеру патологічного подразника й глибини пошкодження тканин .

#### 1. Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати будову центральної і периферичної нервової системи з огляду на розташування гліальних клітин.
- 1.2. Визначати на гістологічних препаратах відмінності будови клітин нейроглії.
- 1.3. Ідентифікувати на гістологічних препаратах олігодендроцити центральної і периферичної частин нервової системи.
- 1.4. Ідентифікувати на гістологічних препаратах різновиди астроцитів.
- 1.5. Пояснювати участь гліальних клітин в утворенні й функціонуванні гематоенцефалічного бар'єру.

#### 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти мають знати з курсів біології та анатомії розташування та загальний план будови органів нервової системи. Мати уявлення про будову, класифікацію і функції клітин нервової тканини .

#### 3. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття:

##### 3.1. Теоретичні питання до заняття:

- 3.1.1. Ембріональні джерела розвитку нейрогліальних клітин.
- 3.1.2. Класифікація типів нейроглії.
- 3.1.3. Які морфофункціональні особливості макроглії?
- 3.1.4. Які морфофункціональні особливості мікроглії?
- 3.1.5. Яка будова, функція і локалізація епендимоцитів?
- 3.1.6. Яка будова, функція і локалізація плазматичних астроцитів?
- 3.1.7. Яка будова, функція і локалізація волокнистих астроцитів?
- 3.1.8. Яка будова, функція і локалізація олігодендроцитів в центральній нервовій системі?
- 3.1.9. Яка будова, функція і локалізація олігодендроцитів в периферичній нервовій системі?
- 3.1.10. Яка будова, функція і локалізація мікроглії?

##### 3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

- a) астроцити в корі головного мозку; імпрегнація

*азотнокислим сріблом. 06.20, ок.7.*

*б) мієлінізовані нервові волокна; забарвлення осмієвою кислотою. 06.40, ок.7.*

## **ЗМІСТ ТЕМИ**

### **Ембріональний розвиток**

Нервова тканина розвивається із дорзального потовщення зовнішнього зародкового листка – ектодерми шляхом поступового утворення нервової пластинки (нервового гребеня) та нервової трубки в процесі нейроляції.

### **Класифікація нейроглії**

Розрізняють глію центральної і периферичної нервової системи. Нейроглію центральної нервової системи поділяють на макроглію, мікроглію.

### **Морфофункціональна характеристика нейроглії**

**Епендимоцити** - клітини призматичної або кубічної форми, утворюють щільний, епітеліоподібний одношаровий пласт клітин, що вистеляє спинномозковий канал та шлуночки мозку.

**Таніцити** - різновид епендимної глії, яка локалізується в латеральних ділянках стінки III шлуночка, серединного підвищення, інфундибулярної кишені.

**Астроцити** – це невеликі клітини зірчастої форми з безліччю відростків, які тягнуться до базальних мембран капілярів, до тіл і дендритів нейронів, оточуючи синапси та ізолюючи їх один від одного.

**Олігодендроцити** - дрібні клітини з короткими, тонкими відростками. Вони оточують тіла і відростки нервових клітин.

**Клітини мікроглії** - це дрібні клітини, мають 2-3 відростки з розгалуженнями.

### **Матеріали для самоконтролю:**

1. У гістологічному препараті ембріона було виявлено порушення диференціювання гліобластів у мантийній зоні нервової трубки. Розвиток яких клітин порушено?

- A. Епендимоцитів, олігодендроцитів, астроцитів
- B. Епендимоцитів, олігодендроцитів
- C. Епендимоцитів, астроцитів
- D. Олігодендроцитів, астроцитів
- E. Мікрогліоцитів, клітин Шванна

2. Після травми в мозку внаслідок активації мікроглії може розвиватися реактивний мікрогліоз. Яке ембріональне походження цих клітин?

- A. Мезенхіма
- B. Нервовий гребінь
- C. Ектодерма
- D. Ентодерма
- E. Нервова трубка

3. Які клітини належать до макроглії? Виберіть одну неправильну відповідь.

- A) Епендимоцити
- B) Ендотеліоцити
- C) Волокнисті астроцити
- D) Протоплазматичні астроцити
- E) Олігодендрогліоцити

4. Порожнини головного мозку вистилають епендимоцити, що є елементами гематоенцефалічного бар'єру. Які характерні морфо-функціональні риси цих клітин? Виберіть неправильну відповідь.

- A) Циліндрична форма
- B) Відсутність щільних контактів
- C) На поверхні клітин війки
- D) Деякі таніцити мають довгий відросток
- E) Таніцити - посередники між нейронами та ліквором

5. Гістологічний мікропрепарат демонструє гліоцити, які контактують між собою та з іншими клітинами центральної нервової системи. Мають численні відростки з розгалуженням, локалізуються переважно в сірій речовині мозку. Біля капілярів відростки гліоцитів утворюють розширення-ніжки. Які гліальні клітини можна охарактеризувати за цими морфологічними ознаками?

- A. Олігодендрогліоцити
- B. Протоплазматичні астроцити
- C. Волокнисті астроцити
- D. D. Епендимоцити
- E. E. Мікрогліоцити.

6. До лікаря звернувся пацієнт з симптомами, які вказували на пухлину головного мозку. Переважно пухлини такі розвиваються з клітин нейроглії - астроцитів та олігодендроцитів. Перебіг астроцитних злоякісних пухлин буває частіше та підтверджується методом імуногістохімічного виявлення маркера проміжних філаментів цих клітин. Дайте назву цього маркера.

- A. Десмін
- B. Аспартат (амінокислота -нейромедіатор)
- C. Гліальний фібрилярний кислий протеїн (GFAP)
- D. Трансмембранний транспортер глюкози (GLUT3)
- E. Глутамат (амінокислота -нейромедіатор)

7. У гістологічному препараті органа центральної нервової системи представлені дрібні клітини з інтенсивно забарвленим ядром, їх цитоплазма не містить нейрофіламентів, є тонкі, короткі відростки Ці клітини -

найчисленніша група гліоцитів а головні функції їх -утворення мієліну й електрична ізоляція.

- A. Протоплазматичні астроцити
- B. Волокнисті астроцити
- C. Олігодендрогліоцити
- D. Епендимоцити
- E. Мікрогліоцити.

8. У гістологічному препараті органа периферичної нервової системи паренхіма представлена псевдоуніполярними нейронами, а тіло кожної нервової клітини оточене одним шаром гліоцитів. Назвіть ці клітини.

- A. Клітини Шванна
- B. Епендимоцити
- C. Сателітні гліоцити
- D. Астроцити
- E. Олігодендроцити

9. У гістологічному мікропрепараті органа центральної нервової системи демонструються клітини невеликих розмірів, мають розгалужені відростки, ядро містить великі глибокі хроматину, у цитоплазмі багато лізосом, є гранули ліпофусцина Ці клітини активуються під впливом різних чинників. Характерна фагоцитарна активність. Назвіть ці клітини.

- A. Клітини Шванна
- B. Епендимоцити
- C. Мікроглія.
- D. Астроцити
- E. Олігодендроцити

10. Пацієнт повідомив лікарю щодо порушення зору та втрату координації рухів, слабкість та надзвичайну втому, що виникли після відвідування сауни. Подібні симптоми вже спостерігалися кілька разів після гарячої ванни чи душу. Такі симптоми можуть вказувати на порушення передачі нервових імпульсів через ушкодження і відшаруванням мієліну у нервових волокнах центральної нервової системи (феномен Утхоффа, який характерний для розсіяного склерозу та інших демієлінізуючих захворювань). Лікар призначив відповідні дослідження стану нервової системи. Назвіть клітини, які синтезують білки мієліну.

- A. Клітини Шванна
- B. Епендимоцити
- C. Мікроглія.
- D. Астроцити



Е. Олігодендроцити

Відповіді:

1D; 2A; 3B; 4B; 5B; 6C; 7C; 8C; 9C; 10 E.

## ЛІТЕРАТУРА.

1. Гістологія. Цитологія. Ембріологія: підручник / за ред.: О.Д. Луцика, Ю.Б. Чайковського.- Вінниця: Нова Книга, 2018.- С.243-251.
2. Гістологія. Короткий курс навч. посіб. / Козак Г.І., Л.П. Заприводе, О.В. Остапенко та інші//за ред. Ю.Б. Чайковського. - Вінниця: Нова Книга, 2016. – С124 - 125.
3. Чайковський Ю.Б., Сокурєнко Л.М. Гістологія, цитологія та ембріологія (Атлас для самостійної роботи студентів). Навчальний посібник. Луцьк: Волинська обласна друкарня, 2006.
4. Яременко Л.М., Божко О.Г., Грабовий О.М., Чайковський Ю.Б. Компедіум з цитології, загальної ембріології та гістології. Київ: Книга-плюс. 2020. – 144 с. 9.
5. Cichorek M., P Kowiański , G Lietzau , J Lasek , J Moryś Neuroglia - development and role in physiological and pathophysiological processes. DOI: [10.5603/FM.a2021.0109](https://doi.org/10.5603/FM.a2021.0109)
6. Daneman R, Prat A. The blood–brain barrier. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2015 Jan 1;7(1):a020412.
7. Doll C.A., Scott K., Appel B. Fmrp regulates oligodendrocyte lineage cell specification and differentiation. *Glia*. 2021;69:2349–2361. doi: 10.1002/glia.24041.
8. Inderbir Singh. Textbook of Human Histology with colour atlas. –7th ed. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) LTD, 2014, pp..172-175
9. Rezaie P, Male D. Mesoglia & microglia--a historical review of the concept of mononuclear phagocytes within the central nervous system. *J Hist Neurosci*. 2002 Dec;11(4):325-74. doi: 10.1076/jhin.11.4.325.8531.
10. Verkhatsky, A., Ho, M.S. and Parpura, V., 2019. Evolution of neuroglia. *Neuroglia in Neurodegenerative Diseases*, pp.15-44.
11. Verkhatsky, A.(2021).Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nature neuroscience*, 24(3), 312-325. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-007834>
12. Verkhatsky Alexei , Robert Zorec, Jose Julio Rodriguez-Arellano, and Parpura Vladimir . Neuroglia in Ageing. .(2018) DOI: [10.1007/978-981-13-9913-8\\_2](https://doi.org/10.1007/978-981-13-9913-8_2)
13. Verkhatsky, A., Zorec, R., Rodriguez, J.J. and Parpura, V., 2016. Pathobiology of neurodegeneration: the role for astroglia. *Opera medica et physiologica*, (1), pp.13-22.
14. Xiong X.Y., Liu L., Yang Q.W. Functions and mechanisms of microglia/macrophages in neuroinflammation and neurogenesis after stroke. *Prog. Neurobiol*. 2016;142:23–44.

15. Yao Liu, Xi Shen, Yuhang Zhang, et al.. Interactions of glial cells with neuronal synapses, from astrocytes to microglia and oligodendrocyte lineage cells. *GLIA* published by Wiley Periodicals LLC, USA, 2023, DOI: [10.1002/glia.24343](https://doi.org/10.1002/glia.24343)

Електронні ресурси:

16. Мікроглія: агенти прозапальної реакції ЦНС  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7407646>.

## Тема 2. Гістофізіологія ГМЦР головного мозку

### Актуальність теми:

Гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ) - є одним із видів гемато-тканинних бар'єрів, містить капіляри соматичного типу із звичайним нефенестрованим ендотелієм і суцільною базальною мембраною, але він має низку особливостей, які регулюють рух іонів, води, молекул і клітин між кров'ю і ЦНС. ГЕБ регулює гомеостаз ЦНС і цим забезпечує умови для нормального функціонування нейронів. Отже питання гістофізіології ГМЦР головного мозку є надзвичайно актуальним.

### 1. Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати будову компонентів ГМЦР головного мозку.
- 1.2. Пояснювати будову ГЕБ і його компонентів.
- 1.3. Визначати на гістологічних препаратах відмінності будови капілярів різного типу .
- 1.4. Ідентифікувати на гістологічних препаратах ендотеліоцити і перицити.
- 1.5. Пояснювати участь перицитів і астроцитів в утворенні й функціонуванні ГЕБ.

### 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти мають знати з курсів біології, анатомії та гістології особливості кровопостачання головного мозку, особливості будови кровоносних судин головного мозку. Мати уявлення про будову, класифікацію і функції кровоносних капілярів у ЦНС.

### 3. Завдання для самостійної праці підчас підготовки до заняття:

#### 3.1. Теоретичні питання до заняття:

- 3.1.1. Що таке гемато-енцефалічний бар'єр? Які його складові компоненти?
- 3.1.2. Які функції виконує гемато-енцефалічний бар'єр?
- 3.1.3. Які особливості має ендотелій капілярів ЦНС?
- 3.1.4. Щільні замикальні контакти ендотелію капілярів, їх будова та функції?
- 3.1.5. В чому полягає особливість перицитів капілярів ЦНС?
- 3.1.6. Яка будова та функції перицитів капілярів у ЦНС?
- 3.1.7. Базальна мембрана капілярів ГЕБ. Особливості будови та функції?
- 3.1.8. Астроцити ЦНС, їх походження, будова та функції?
- 3.1.9. Як відбувається транспорт речовин між кров'ю і тканиною мозку?
- 3.1.10. Які наслідки порушення елементів ГЕБ?

#### 3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

*а) артеріоли, капіляри й венули; забарвлення: гематоксилином і еозином. 06.20, ок.7.*

### ЗМІСТ ТЕМИ

Гемато-енцефалічний бар'єр (ГЕБ) — система, що характеризується напівпроникністю та вибірковістю, яка відокремлює кров від елементів мозку

та підтримує гомеостаз ЦНС, що необхідно для забезпечення правильного функціонування нейронів.

### **Формування ГЕБ**

Формування ГЕБ починається на ранніх етапах ембріогенезу коли розвивається ЦНС та судинна система мозку і виникає скоординована взаємодія між нервовою системою (нервовою трубкою) і судинною (периневральне судинне сплетення).

### **Будова ГЕБ**

До складу ГЕБ відносяться елементи будови стінки капіляра: ендотелій, перицити та базальна мембрана, а також елементи тканини мозку: астроцити, мікроглія, нейрони

### **Ендотелій**

Це одношаровий плоский епітелій мезенхімного походження, що вистилає стінки судин, в тому числі і капілярів.

### **Перицити**

Це клітини, які розташовані на зовнішній поверхні базальної мембрани капілярів між ендотеліальними клітинами та астроцитами.

### **Базальна мембрана**

Капіляри ГЕБ мають дві базальні мембрани: внутрішню судинну БМ і зовнішню гліальну периваскулярну БМ.

### **Астроцити**

Астроцити утворюються з радіальної глії та типових клітин-попередників головного мозку під час пізнього етапу ембріогенезу, і, таким чином, не впливають на процес формування ГЕБ.

### **Імунні клітини**

Основними видами імунокомпетентних клітин в ЦНС є периваскулярні макрофаги та мікроглія.

### **Функції ГЕБ**

ГЕБ – відповідає за:

- вибіркову проникність церебральних кровоносних капілярів,
- захищає мозок від проникнення деяких речовин, наприклад деяких ліків. В той же час, дозволяючи іншим речовинам вільно надходити до тканин мозку.
- основна функція ГЕБ – захист тканин мозку від коливань концентрації іонів крові, амінокислот, пептидів та інших елементів.

### **Транспорт речовин через ГЕБ**

- Для транспортування речовин між кров'ю і тканиною мозку, існує кілька різних шляхів передачі пептидів та інших молекул для підтримки гомеостазу мозку.

### **Порушення ГЕБ**

- Порушення ГЕБ може бути викликане багатьма факторами.

Результатом порушення ГЕБ є порушення водно-сольового балансу, набряк, та запалення тканин мозку, що призводить до того, що підвищується внутрішньочерепний тиск, відбувається деградація нервових клітин.

### **Маркери порушення ГЕБ**

Відомо кілька речовин, що можуть інформативно і достовірно свідчить про проблеми ГЕБ.

### **Молекулярна регуляція ГЕБ**

В останній час проведені вагомі експериментальні дослідження по вивченню молекулярної біології ГЕБ, які відкрили важливі структурні і транспортні елементи ГЕБ, що забезпечують регуляцію та нормальне функціонування ГЕБ. В тому числі порівняли молекулярні відмінності ендотеліальних клітин ЦНС та інших її клітин. Ці дослідження показали унікальний молекулярний склад ГЕБ.

### **Регуляція формування та гомеостазу ГЕБ**

Відомо, що головним елементом ГЕБ є клітини ендотелія капілярів. Але дослідження показали, що на функціонування ендотелію і ГЕБ мають великий вплив оточуючі елементи, зокрема, перицити, астроцити та імунні клітини.

### **Дисфункція ГЕБ при ураженнях ЦНС**

Порушення ГЕБ відмічається при багатьох неврологічних хворобах, таких, як розсіяний склероз, інсульт, хвороба Альцгеймера, епілепсія та черепно-мозкові травми.

### **Матеріали для самоконтролю:**

#### **1. Які компоненти входять до складу ГЕБ ?**

- A. Капіляр соматичного типу, базальна мембрана, епендимоцити;
- B. Ендотелій з фенестрами, суцільна базальна мембрана, перицити;
- C. Ендотелій з порами, суцільна базальна мембрана, перицити;
- D. Ендотелій нефенестрований, суцільна базальна мембрана, перицити;
- E. Ендотелій нефенестрований, суцільна базальна мембрана, перицити, астроцити.

2. Який тип контактів присутній в ендотелії капілярів ЦНС, що обмежує парацелюлярний транспорт розчинених речовин?

- A. Десмосоми;
- B. Пальцеподібні;
- C. Щілинні;
- D. Щільні;
- E. Синапси.

3. Перицити капілярів ЦНС походять із:

- A. Мезодерми;
- B. Мезенхіми;

- C. Нервової трубки;
- D. Нервових гребенів;
- E. Ектодерми.

4. Перицити капілярів ЦНС розташовуються:

- A. На зовнішній поверхні базальної мембрани капіляра під ендотелієм;
- B. На поверхні ендотелію;
- C. Між відростками астроцитів;
- D. У розщілині базальної мембрани;
- E. На внутрішній поверхні базальної мембрани.

5. Астроцити ЦНС походять із:

- A. Дорзальної мезодерми;
- B. Мезенхіми;
- C. Радіальних гліоцитів нервової трубки;
- D. Нервових гребенів;
- E. Нервових плакод.

6. Мікроглія ЦНС походить із:

- A. Мезенхіми;
- B. Жовткового мішка;
- C. Радіальних гліоцитів нервової трубки;
- D. Нервових гребенів;
- E. Нервових плакод.

7. Який механізм транспорту через ГЕБ невеликих водорозчинних молекул?

- A. Перицелюлярний транспорт;
- B. Трансцелюлярний транспорт;
- C. Транспорт з допомогою білків-транспортерів;
- D. Адсорбційно-опосередкований трансцитоз;
- E. Клітино-опосередкований трансцитоз.

8. Який механізм транспорту через ГЕБ малих жиророзчинних речовин (кисень, вуглекислий газ, анестетики, алкоголь)?

- A. Перицелюлярний транспорт;
- B. Трансцелюлярний транспорт;
- C. Транспорт з допомогою білків-транспортерів;
- D. Адсорбційно-опосередкований трансцитоз;
- E. Клітино-опосередкований трансцитоз.

9. Який механізм транспорту через ГЕБ поживних речовин (глюкоза, амінокислоти)?

- A. Перицелюлярний транспорт;
- B. Трансцелюлярний транспорт;
- C. Транспорт з допомогою білків-переносників;
- D. Адсорбційно-опосередкований трансцитоз;
- E. Клітино-опосередкований трансцитоз.

10. Який механізм транспорту через ГЕБ ліків для лікування запалення мозку, що здійснюється за допомогою лейкоцитів?

- A. Перицелюлярний транспорт;
- B. Трансцелюлярний транспорт;
- C. Транспорт з допомогою білків-транспортерів;
- D. Адсорбційно-опосередкований трансцитоз;
- E. Клітино-опосередкований трансцитоз.

Правильні відповіді:

1E, 2D, 3D, 4D, 5C, 6B, 7A, 8B, 9C, 10E.

#### **ЛІТЕРАТУРА.**

1. Abbott NJ, Khan EU, Rollinson CM, Reichel A, Janigro D, Dombrowski SM, Dobbie MS, Begley DJ 2002. Drug resistance in epilepsy: The role of the blood–brain barrier. *Novartis Found Symp* 243: 38–47; discussion 47–53, 180–185. [PubMed] [Google Scholar ].
2. Alahmari A. Blood-Brain Barrier Overview: Structural and Functional Correlation. *Neural Plasticity*. 2021 .  
article <https://www.hindawi.com/journals/np/2021/6564585/>
3. Alyautdin R., Khalin I., Nafeeza M. I., Haron M. H., and Kuznetsov D., “Nanoscale drug delivery systems and the blood & ndash; brain barrier,” *International Journal of Nanomedicine*, vol. 9, pp. 795–811, 2014.
4. Argaw AT, Gurfein BT, Zhang Y, Zameer A, John GR 2009. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood–brain barrier breakdown. *Proc Natl Acad Sci* 106: 1977–1982. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
5. Argaw AT, Asp L, Zhang J, Navrazhina K, Pham T, Mariani JN, Mahase S, Dutta DJ, Seto J, Kramer EG, et al. 2012. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood–brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. *J Clin Invest* 122: 2454–2468. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
6. Armulik A, Genové G, Mäe M, Nisancioglu MH, Wallgard E, Niaudet C, He L, Norlin J, Lindblom P, Strittmatter K, et al. 2010. Pericytes regulate the blood–brain barrier. *Nature* 468: 557–561. [PubMed] [Google Scholar].
7. Bayir E., Celtikoglu M. M., and Sendemir A., “The use of bacterial cellulose as a basement membrane improves the plausibility of the static \_in vitro\_ blood-brain

- barrier model,” *International Journal of Biological Macromolecules*, vol. 126, pp. 1002–1013, 2019.
8. Benz F. and Liebner S., “Structure and function of the blood– brain barrier (BBB),” in *Handbook of Experimental Pharmacology*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2020 ].
9. Burek M. and Förster C. Y., *Culturing of Rodent Brain Microvascular Endothelial Cells for In Vitro Modeling of the Blood-Brain Barrier*, I. B.-B. Barrier, Ed., Humana Press, New York, NY, 2019. View at: Publisher Site.
10. Castellanos M., Sobrino T., Millán M. et al., “Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a multicenter confirmatory study,” *Stroke*, vol. 38, no. 6, pp. 1855–1859, 2007. View at: Publisher Site | Google Scholar.
11. Chen Y. and Liu L, “Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 64, no. 7, pp. 640–665, 2012. View at: Publisher Site | Google Scholar.
12. Cockerill I., Oliver J. A., Xu H., Fu B. M., and Zhu D., “Blood-brain barrier integrity and clearance of amyloid- $\beta$  from the BBB,” *Molecular, cellular, and tissue engineering of the vascular system*, vol. 1097, 2018. View at: Publisher Site | Google Scholar.
13. Daneman R, Agalliu D, Zhou L, Kuhnert F, Kuo CJ, Barres BA 2009. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling is required for CNS, but not non-CNS, angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 106: 641–646. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
14. Daneman R, Zhou L, Agalliu D, Cahoy JD, Kaushal A, Barres BA 2010a. The mouse blood–brain barrier transcriptome: A new resource for understanding the development and function of brain endothelial cells. *PLoS ONE* 5: e13741. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Daneman R, Zhou L, Kebede AA, Barres BA 2010b. Pericytes are required for blood–brain barrier integrity during embryogenesis. *Nature* 468: 562–566. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Daneman R., Prat A. The Blood–Brain Barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015 Jan; 7(1).



### Тема 3.

## Функціональна значимість тканинних компонентів в ході регенерації периферичних нервів

#### **Актуальність теми:**

Моторні та сенсорні розлади, хронічний больовий синдром є частими наслідками травм периферичних нервів, що значно знижують якість життя пацієнтів. Розуміння детальних механізмів регенераційних процесів при вказаній патології може стати потенційною перспективою впливу на один чи декілька механізмів для покращення регенерації, і як наслідок – зменшення функціональних розладів після ушкодження магістральних стовбурів периферичних нервів.

#### **1. Конкретні цілі:**

- 1.1. Пояснювати будову периферичного нерва.
- 1.2. Пояснювати етапи перебігу регенерації периферичного нерва.
- 1.3. Визначати на гістологічних препаратах відмінності будови мієлінових і безмієлінових волокон .
- 1.4. Ідентифікувати на гістологічних препаратах тканинні компоненти периферичного нерва.
- 1.5. Пояснювати участь тканинних компонентів у життєдіяльності і функціонуванні периферичного нерва.

#### **2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)**

Студенти мають знати з курсів біології, анатомії та гістології класифікацію та будову периферичних нервів. Мати уявлення про будову, класифікацію і функції тканинних компонентів нерва.

#### **3. Завдання для самостійної праці підчас підготовки до заняття:**

##### **3.1. Теоретичні питання до заняття:**

- 3.1.1. 1. Які функції виконують ендоневрій, периневрій та епіневрій в периферичній нервовій системі?
- 3.1.2. Які види ушкоджень периферичних нервів відзначаються в класифікації Sunderland?
- 3.1.3. Чому аксонотемезис є найскладнішим видом травм периферичних нервів?
- 3.1.4. Що таке Валлерівська дегенерація?
- 3.1.5. Що таке конус росту та яке його функціональне значення?
- 3.1.6. Яка роль клітин Шванна в регенерації периферичного нерву?
- 3.1.7. Що таке регенераційна неврома та травматична нерва, чим вони відрізняються?
- 3.1.8. Що таке стрічки Бюнгера та навіщо вони потрібні?
- 3.1.9. Яку роль відіграють макрофаги при регенерації периферичного нерву?
- 3.1.10. Які методи лікування травм периферичних нервів Вам відомі?

##### **3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**

а) мієлінізовані нервові волокна; забарвлення осмієвою кислотою. Об.40, ок.7.

## ЗМІСТ ТЕМИ

Периферичні нерви є частиною периферичної нервової системи і утворені з нервової тканини та похідних мезенхіми.

Ушкодження периферичних нервів можна умовно поділити на травматичні та нетравматичні. Seddon поділив усі ушкодження нервів на 3 групи: **нейропраксію, аксонотмезис та нейротмезис**.

**Перетин** периферичного нерву запускає характерну послідовність подій в проксимальному і дистальному відрізках. У проксимальному відрізку аксона спочатку відбуваються дегенеративні зміни (так звана «**ретроградна дегенерація**»), які, однак, зупиняються на першому перехваті Ранв'є. Під впливом нейротрофічних факторів, синтезованих шваннівськими клітинами, відбувається модифікація профілю експресії генів нейронів, що стимулюють утворення регенеруючих аксональних відростків з проксимальної кукси.

**Конуси росту** – це структури термінального відділу регенеруючого аксону, які містять спеціалізований сенсорний апарат, що у відповідь на нейротрофічні та нейрит-стимулюючі фактори направляє і стимулює ріст аксонів.

Дегенеративні процеси в дистальній культі називають **Валлерівською дегенерацією** та настають вже через 24-48 годин після травми. **Клітини Шванна** відіграють вирішальну роль у координації складних процесів репарації/регенерації нервів. Немієлінізуючі шваннівські клітини, що втратили просторові контакти з аксонами, під дією численних факторів мають підвищену здатність до проліферації та міграції, які необхідні для утворення так званих **стрічок Бюнгнера або «доріжок регенерації»**.

Окремо важливо зупинитись на ролі макрофагів та нейрозапаленні в регенерації периферичного нерву. **Нейрозапалення** при регенерації нервів має нейропротекторну та нейродекструктивну дію. **Макрофагам** характерна пластичність та гетерогенність. Розрізняють два типи макрофагів: 1 тип (M1 макрофаги) і 2 тип (M2 макрофаги).

**Травматичні** (постампутаційні, термінальні) **невроми** — це непухлинні розростання нервової тканини, що утворюються при травмах периферичних нервів з великим міжкультевим проміжком, або після ампутацій кінцівок, при яких дистальна частина пошкодженого нерва відсутня.

## Матеріали для самоконтролю:

1. Які 2 класифікації травматичних ушкоджень периферичних нервів були запропоновані першими?

- A) Alvites і Shamoun
- B) Bhandari і Maugeri
- C) Vojanic і Vijayavenkataraman

D) Sunderland i Seddon

2. Яка класифікація травматичних ушкоджень периферичних нервів визначає 5 ступенів ушкодження?

- A) Sunderland
- B) Seddon
- C) Mackinnon & Dellon
- D) Vojanic

3. Яке ушкодження периферичних нервів характеризується повністю зруйнованими аксонами та трьома сполучнотканинними оболонками?

- A) Аксонотмезис
- B) Нейропраксія
- C) Нейротмезис
- D) Невротмезис

4. Які клітини відіграють вирішальну роль у координації репарації/регенерації нервів?

- A) Шваннівські клітини
- B) Міоцити
- C) Нейрони
- D) Гліальні клітини

5. Що представляють собою стрічки Бюнгнера?

- A) Смужки на аксонах
- B) «Доріжки регенерації»
- C) Мікросудини
- D) Гліальні клітини

6. Яка роль недиференційованих шваннівських клітин при регенерації нерву?

- A) Сприяють розмноженню гліальних клітин
- B) Видаляють залишки аксонів
- C) Синтезують компоненти екстрацелюлярного матриксу та молекули клітинної адгезії
- D) Мігрують до інших частин нерва

7. Які молекули створюють сприятливе середовище для підтримки та полегшення вrostання новоутворених аксонів?

- A) Амінокислоти та ліпіди
- B) РНК і ДНК
- C) Нейротрофіни та хемокіни
- D) Ферменти та кофеїн

8. Які клітини утворюють стрічки Бюнгнера?

- A) Шваннівські клітини
- B) Гліальні клітини
- C) Макрофаги
- D) Нейрони

9. Які клітини ініціюють вивільнення холестерину та секретують аполіпопротеїн Е для реконструкції мієліну на пізніх етапах регенерації нерву?

- A) Макрофаги
- B) Т-лімфоцити
- C) Гліальні клітини
- D) Фібробласти

10. Які клітини сприяють синтезу мітогенних факторів для шваннівських клітин та фібробластів?

- A) Макрофаги
- B) Шваннівські клітини
- C) Ендотеліальні клітини
- D) Гліальні клітини

Відповіді:

1 - D; 2 – A ; 3 -C; 4 – C; 5 –B ; 6 - C; 7 – C ; 8 - A; 9 - A; 10 - A.

### **ЛІТЕРАТУРА.**

1. A. Boissonnas, F. Louboutin, M. Laviron, et al. “Imaging resident and recruited macrophage contribution to Wallerian degeneration”, *J Exp Med.*, 217, No. 11, e20200471 (2020).
2. A. Ehmedah, P. Nedeljkovic, S. Dacic, et al. “Effect of Vitamin B Complex Treatment on Macrophages to Schwann Cells Association during Neuroinflammation after Peripheral Nerve Injury”, *Molecules.* 25, No. 22, 5426 (2020).
3. A. Llobet Rosell, L. J. Neukomm. “Axon death signalling in Wallerian degeneration among species and in disease”, *Open Biol.*, 9, No. 8, 190118 (2019).
4. A. P. Tiwari, T. Lokai, B. Albin, et al. “A Review on the Technological Advances and Future Perspectives of Axon Guidance and Regeneration in Peripheral Nerve Repair”, *Bioengineering (Basel).* 9, No. 10, 562 (2022).

5. A. Waller. "Experiments on the Section of the Glosso-Pharyngeal and Hypoglossal Nerves of the Frog, and Observations of the Alterations Produced Thereby in the Structure of Their Primitive Fibres", *Edinb Med Surg J.*, 76, No. 189, 369-376 (1851).
6. A. Y. Wang, C. Y. Loh, H. H. Shen, et al. "Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cell-Mediated Sciatic Nerve Recovery Is Associated With the Upregulation of Regulatory T Cells", *Int J Mol Sci.*, 21, No. 17, 6310 (2020).
7. B. Murillo, M. M. Sousa. "Neuronal intrinsic regenerative capacity: The impact of microtubule organization and axonal transport", *Developmental Neurobiology.* 78, No. 10, 952–959 (2018).
8. C. Birchmeier, K. A. Nave. "Neuregulin-1, a key axonal signal that drives Schwann cell growth and differentiation", *Glia.* 56, No. 14, 1491-1497 (2008).
9. C. Bojanic, K. To, B. Zhang, et al. "Human umbilical cord derived mesenchymal stem cells in peripheral nerve regeneration", *World J Stem Cells.* 12, No. 4, 288-302 (2020).
10. C. F. Liao, C. C. Chen, Y. W. Lu, et al. "Effects of endogenous inflammation signals elicited by nerve growth factor, interferon- $\gamma$ , and interleukin-4 on peripheral nerve regeneration", *J Biol Eng.*, 13, 86 (2019).
11. C. Li, S.Y. Liu, W. Pi, P.X. Zhang. "Cortical plasticity and nerve regeneration after peripheral nerve injury", *Neural Regen Res.*, 16, No. 8, 1518-1523 (2021).
12. C. Roselló-Busquets, N. de la Oliva, R. Martínez-Mármol, et al. "Cholesterol Depletion Regulates Axonal Growth and Enhances Central and Peripheral Nerve Regeneration", *Front Cell Neurosci.*, 13, 40 (2019).
13. C. S. Goodman. "Mechanisms and molecules that control growth cone guidance", *Annu Rev Neurosci.*, 19, 341-377 (1996).
14. D. McDonald, C. Cheng, Y. Chen, et al. "Early events of peripheral nerve regeneration", *Neuron Glia Biol.*, 2, No. 2, 139-147 (2006).
15. D. X. Huang, M. X. Yang, Z. M. Jiang, et al. "Nerve trunk healing and neuroma formation after nerve transection injury", *Front Neurol.*, 14, 1184246 (2023).
16. E. Contreras, S. Bolívar, X. Navarro, et al. "New insights into peripheral nerve regeneration: The role of secretomes", *Experimental Neurology*, 354, 114069 (2022).
17. E. F. Lim, V. Hoghooghi, K. M. Hagen, et al. "Presence and activation of pro-inflammatory macrophages are associated with CRYAB expression in vitro and after peripheral nerve injury", *J Neuroinflammation.* 18, No. 1, 82 (2021).
18. F. Shamoun, V. Shamoun, A. Akhavan, et al. "Target Receptors of Regenerating Nerves: Neuroma Formation and Current Treatment Options", *Front Mol Neurosci.*, 15, 859221 (2022).
19. F. Yousefi, F. Lavi Arab, K. Nikkhah, et al. "Novel approaches using mesenchymal stem cells for curing peripheral nerve injuries", *Life Sci.*, 221, 99-108 (2019).
20. G. Maugeri, A. G. D'Amico, G. Musumeci, et al. "Effects of Pacap on Schwann Cells: Focus on Nerve Injury", *Int J Mol Sci.*, 21, No. 21, 8233 (2020).

21. G. Maugeri, V. D'Agata, B. Trovato, et al. "The role of exercise on peripheral nerve regeneration: from animal model to clinical application", *Heliyon*. 7, No. 11, e08281 (2021).
22. H. J. Weinberg, P. S. Spencer. "The fate of Schwann cells isolated from axonal contact", *J Neurocytol*, 7, No.5, 555-569 (1978).
23. J. A. Stratton, A. Holmes, N. L. Rosin, et al. "Macrophages Regulate Schwann Cell Maturation after Nerve Injury", *Cell Rep.*, 24, No. 10, 2561-2572 (2018).
24. J. M. Lane, F. W. Bora, D. "Pleasure. Neuroma scar formation in rats following peripheral nerve transection", *J Bone Joint Surg Am.*, 60, 197-203 (1978).
25. K. K. Das, A. K. Srivastava. "Nerve conduits as replacements of autografts in peripheral nerve surgery: Still a work in progress", *Neurol India*. 67(Supplement), S115-S117 (2019).
26. L. H. Poppler, S. E. Mackinnon. "The Role of the Peripheral Nerve Surgeon in the Treatment of Pain", *Neurotherapeutics*. 16, No. 1, 9-25 (2019).
27. L. Juckett, T. M. Saffari, B. Ormseth, et al. "The Effect of Electrical Stimulation on Nerve Regeneration Following Peripheral Nerve Injury", *Biomolecules*, 12. 12, 1856 (2022).
28. M. Caillaud, L. Richard, J. M. Vallat, et al. "Peripheral nerve regeneration and intraneural revascularization", *Neural Regen Res.*, 14, No. 1, 24-33 (2019).
29. M. Modrak, M. Talukder, K. Gurgenshvili, et al. "Peripheral nerve injury and myelination: Potential therapeutic strategies", *J Neurosci Res.*, 98, No. 5, 780-795 (2020).
30. M. Terenzio, S. Koley, N. Samra, et al. "Locally translated mTOR controls axonal local translation in nerve injury", *Science*. 359, No. 6382, 1416-1421 (2018).
31. M. W. Neumeister, J. N. Winters, "Neuroma", *Clinics in Plastic Surgery*. 47, 279-283. (2020).
32. P. Duffy, S. McMahon, X. Wang, et al. "Synthetic bioresorbable poly- $\alpha$ -hydroxyesters as peripheral nerve guidance conduits; a review of material properties, design strategies and their efficacy to date", *Biomaterials science*, 7, No.12, 4912-4943 (2019).
33. P. S. Bhandari. "Management of peripheral nerve injury", *J Clin Orthop Trauma*. 10, No. 5, 862-866 (2019).
34. Q. Mao, P. D. Nguyen, R. M. Shanti, et al. "Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cell-Extracellular Vesicles Activate Schwann Cell Repair Phenotype and Promote Nerve Regeneration", *Tissue Eng Part A*. 25, No. 11-12, 887-900 (2019).
35. R. Alvites, A. Rita Caseiro, S. Santos Pedrosa, et al. "Peripheral nerve injury and axonotmesis: State of the art and recent advances", *Cogent Medicine*. 5, No. 1, 1466404 (2018).
36. R. D. Alvites, M. V. Branquinho, A. C. Sousa. et al. "Combined Use of Chitosan and Olfactory Mucosa Mesenchymal Stem/Stromal Cells to Promote Peripheral Nerve Regeneration *In Vivo*", *Stem cells international*. 6613029 (2021).
37. R. R. Zhang, S. L. Chen, Z. C. Cheng, et al. (2020). "Characteristics of cytokines in the sciatic nerve stumps and DRGs after rat sciatic nerve crush injury", *Military Medical Research*, 7, No. 1-10 (2020).

38. S. A. Berghoff, L. Spieth, T. Sun, et al. "Microglia facilitate repair of demyelinated lesions via post-squalene sterol synthesis", *Nat Neurosci.*, 24, No. 1, 47-60 (2021).
39. S. Vijayavenkataraman. "Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: A review on design, materials and fabrication methods", *Acta Biomater.*, 106, 54-69 (2020).
40. S. Y. Fu, T. Gordon. "The cellular and molecular basis of peripheral nerve regeneration", *Mol Neurobiol.* 14, No. 1-2, 67-116 (1997).
41. S.A. Sunderland. "Classification of peripheral nerve injuries producing loss of function", *Brain.* 74, No. 4, 491-516 (1951).
42. T. Gordon. "Peripheral Nerve Regeneration and Muscle Reinnervation", *Int J Mol Sci.*, 21, No. 22, 8652 (2020).
43. T. Hong, I. Wood, D. A. Hunter, et al. "Neuroma Management: Capping Nerve Injuries With an Acellular Nerve Allograft Can Limit Axon Regeneration", *Hand (N Y)*. 16, No. 2, 157-163 (2021).
44. T. M. Saffari, F. Mathot, P. F. Friedrich, et al. "Revascularization patterns of nerve allografts in a rat sciatic nerve defect model", *J Plast Reconstr Aesthet Surg.*, 73, 460-8 (2020).
45. X. Dong, S. Liu, Y. Yang, et al. "Aligned microfiber-induced macrophage polarization to guide schwann-cell-enabled peripheral nerve regeneration", *Biomaterials.* 272, 120767 (2021).
46. X. Li, Guan, Y. Li C, T. Zhang, et al. "Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in peripheral nerve injury", *Stem Cell Research & Therapy.* 13, No. 1, 1-13 (2022).
47. X. Tang, Q. Li, T. Huang, et al. "Regenerative Role of T Cells in Nerve Repair and Functional Recovery", *Front Immunol.*, 13, 923152 (2022).
48. Y. Qian, H. Lin, Z. Yan, et al. "Functional nanomaterials in peripheral nerve regeneration: scaffold design, chemical principles and microenvironmental remodeling", *Materials Today*, 51, 165-187 (2021).
49. В. І. Цымбалюк, В. В. Медведєв, П. В. Іванчов, і др. "Електрошварна технологія в відновленні цілостності травмованого периферического нерва: огляд літератури і власних експериментальних даних", *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 26, No. 2, 24-33 (2020).
50. О. О. Гончарук. Особливості регенерації периферичного нерва при різних варіантах його з'єднання в експерименті. Автореферат на здобуття ступеня доктора філософії. (2021).
51. О.М. Грабовий, Н.М. Невмержицька, О.Б. Альохін, та ін. Модуляція тканинного складу регенераційної невроми дексаметазоном, гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором та їх поєднанням. Тези матеріалів Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфогенез та регенерація» (ІІІ Жутаєвські читання) (м. Полтава), 55-57 (2023).

## Тема 4

### Дифузна ендокринна система

#### **Актуальність теми:**

Згідно класифікації, до четвертої групи органів ендокринної системи належить дифузна ендокринна система, яка складається з клітин нейрального та ненеурального походження. Дані клітини мають відмінне від інших ендокринних органів походження і надзвичайно важливі функції. Клітини дифузної ендокринної системи розташовані майже у всіх органах тіла людини і важко оцінити ступінь їх впливу на роботу цих органів і організму в цілому. Тому детальне вивчення гістофізіології структур дифузної ендокринної системи є, безумовно, дуже важливим питанням у сучасній програмі навчання студентів-медиків.

#### **1. Конкретні цілі:**

- 1.1. Пояснювати класифікацію органів ендокринної системи з детальним описом дифузної ендокринної системи.
- 1.2. Пояснювати ембріональний розвиток дифузної ендокринної системи.
- 1.3. Визначати на гістологічних препаратах відмінності будови ендокриноцитів епітелія кишечника .
- 1.4. Ідентифікувати на гістологічних препаратах клітини острівців Лангерганса.
- 1.5. Пояснювати участь клітин дифузної ендокринної системи у життєдіяльності і функціонуванні органа, в якому вони розташовані і всього організму в цілому.

#### **2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)**

Студенти мають знати з курсів біології, анатомії та гістології класифікацію та будову ендокринної системи, відмінності будови і функціонування екзо- і ендокринних залоз. Мати уявлення про функції гормонів, гормон-рецепторну взаємодію.

#### **3. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття:**

##### **3.1. Теоретичні питання до заняття:**

- 3.1.1. Що таке апудоцити? Яке їх ембріональне походження?
- 3.1.2. Які клітини дифузної ендокринної системи є клітинами нейрального походження?
- 3.1.3. Які клітини дифузної ендокринної системи є клітинами ненеурального походження?
- 3.1.4. Розташування і функції клітин Кульчицького.
- 3.1.5. Розташування і функції ендокриноцитів А, В, D, D1.
- 3.1.6. Розташування і функції ендокриноцитів ЕС, ECL, G.
- 3.1.7. Розташування і функції ендокриноцитів I, K, L.
- 3.1.8. Розташування і функції ендокриноцитів PP, PYY, S.



3.1.9. Розташування, походження і функції епінефроцитів та норепінефроцитів.

3.1.10. Розташування і функції ендокриноцитів С.

### **3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**

*а) острівці Лангерганса; забарвлення гематоксиліном та еозином. 0б.40, ок.7.*

*в) ендокриноцити епітелія тонкої кишки; забарвлення гематоксиліном та еозином. 0б.40, ок.7.*

### **ЗМІСТ ТЕМИ**

Згідно класифікації, до четвертої групи органів ендокринної системи належить дифузна ендокринна система, яка складається з клітин нейрального та ненеурального походження.

#### **АПУДОЦИТИ**

Це нейроендокринні клітини (НЕК), які експресують маркери та пептиди пов'язані з центральною та периферичною нервовою системою

#### **ЛЕГЕНЕВІ НЕЙРОЕНДОКРИННІ КЛІТИНИ (ЛНЕК)**

На ЛНЕК припадає лише 0,5% епітелію слизової оболонки повітроносних шляхів, але вони приймають важливу участь у функціонуванні цих органів (Вперше вони були описані у 1919 році як «helle zellen» («світлі клітини» з німецької).

#### **ЕНДОКРИННІ КЛІТИНИ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ**

Поодинокі гормонпродукуючі клітини, які розташовані в складі епітеліального шару слизової оболонки органів ШКТ, мають трикутну, овальну або полігональну форму, світлу цитоплазму.

Ендокринні клітини підшлункової залози розташовані у вигляді скупчень (острівці Лангерганса) по всій залозі, але в основному у ділянці хвоста і мають пірамідальну або округло-овальну форму.

#### **ЕНДОКРИННІ КЛІТИНИ ШЛУНКА**

Входять до складу клітин залоз шлунка і розміщуються в ділянці тіла і шийки залози. Вони постійно утворюються протягом життя людини з клітин-попередниць розташованих в перешийку залози

#### **НЕЙРОЕНДОКРИННОЦИТИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ.**

Ці клітини є нейроендокринними, тобто належать до APUD системи і розвиваються з клітин нервового гребеня. Вони мають округлу або полігональну форму. Цитоплазма забарвлюється базофільно та містить численні гранули, які імпрегнуються солями срібла і хрому (звідси їх назва – хромафіноцити).

#### **НЕЙРОЕНДОКРИННІ КЛІТИНИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

Нейроендокриноцити щитоподібної залози ще називають тироцитами С, кальцитоніноцитами, парафолікулярними клітинами. Це великі кулясті або овальні клітини, які розташовані переважно у складі між фолікулярних острівців чи поодинокі назовні від фолікулів.

**Матеріали для самоконтролю:**

1. Під час лабораторного дослідження крові чоловіка 30 років, який страждав на безпліддя, виявлено низький рівень гормону тестостерону. Які клітини дифузної ендокринної системи ненеурального походження у яєчках забезпечують рівень цього гормону в організмі чоловіка?

- A. Лангерганса
- B. Лейдіга
- C. Фолікулярні
- D. Лютеоцити
- E. Юкстагломерулярні

2. Під час обстеження чоловіка 42 років, який був доставлений у приймальне відділення лікарні без свідомості виявлено високий рівень глюкози у крові. Які клітини острівців Лангерганса шляхом продукції специфічного гормону регулюють рівень глюкози в крові?

- A. А.
- B. В.
- C. С.
- D. D.
- E. РР.

3. У хворої на цукровий діабет, 32 років, гіпофункція ендокринних клітин підшлункової залози пов'язана з органічним ураженням підшлункової залози в ділянці хвоста. Який відсоток маси підшлункової залози припадає на її ендокринну частину?

- A. 10-13%
- B. 5-8%
- C. 2-3%
- D. 20-25%
- E. 50-55%

4. Патологічний стан жінки 27 років, обумовлений порушенням продукції катехоламінів. Ендокринні клітини якого органу зазнали патологічних змін?

- A. Нирок.
- B. Надниркових залоз.

- C. Шлунку.
- D. Тонкої кишки.
- E. Підшлункової залози.

5. Пацієнт, 27 років страждає на остеопороз і має високий рівень кальцію в крові. Який гормон ендокриноцитів щитоподібної залози продукується в недостатній кількості?

- A. Тироксин.
- B. Інсулін.
- C. Глюкагон.
- D. Кальцитонін.
- E. Паратирин

6. У хворой, 28 років на рентгенограмі виявлено ознаки остеопорозу. Дослідження крові показало низький рівень гормону, що регулює остеосинтез. Які ендокриноцити продукують цей гормон?

- A. А
- B. В
- C. С
- D. РУУ
- E. РР

7. У хворого на виразкову хворобу 12-палої кишки виявлено зниження рН середовища через порушення функції ендокринних клітин епітелію слизової оболонки, гормон яких стимулює секрецію бікарбонатів підшлунковою залозою. Який гормон мається на увазі?

- A. Секретин.
- B. Інсулін.
- C. Глюкагон.
- D. Грелін.
- E. Холецистокінін.

8. У хворого, 38 років на виразкову хворобу шлунку під час обстеження виявлено наднизький рН у пілоричній частині шлунку, множинні виразки слизової оболонки на тлі відсутності болі і новоутворення в пілоричній ділянці. Гістологічне дослідження новоутворення показало, що воно походить з ендокриноцитів G. Які гормони продукуються в надмірній кількості ендокриноцитами G у цього пацієнта?

- A. Секретин, інсулін.
- B. Гастрин, енкефалін.
- C. Глюкагон, гістамін.

- D. Грелін, серотонін.
- E. Холецистокінін, соматостатин.

9. Хвора, 35 років, страждає на хронічний гастроентерит, який супроводжується порушенням відтоку жовчі із жовчного міхура в результаті його атонії. Порушенням функції яких ендокринних клітин епітелію слизової оболонки тонкої кишки викликана дисфункція жовчного міхура?

- A. Ендокриноцит I (холецистокініноцит).
- B. Ендокриноцит K.
- C. Ендокриноцит PP.
- D. Ендокриноцит L.
- E. Ендокриноцит PYY.

10. Відсутність апетиту може бути симптомом, викликаним гіперфункцією ендокриноцитів епітелію слизової оболонки товстої ободової кишки або ендокриноцитів острівців Лангерганса. Яка назва даного гормону?

- A. Грелін.
- B. Секретин.
- C. Пептид YY.
- D. Інсулін.
- E. Серотонін.

Відповіді:

1 - B; 2 - B ; 3 -C; 4 - B; 5 -D ; 6 - C; 7 - A ; 8 - B; 9 - A; 10 - C.

## ЛІТЕРАТУРА.

1. Гістологія. Цитологія. Ембріологія : підруч. для студентів / за ред. : О. Д. Луцика, Ю. Б. Чайковського . - Вінниця : Нова Кн., 2020. - 496 с.
2. Andersson-Rolf A, Clevers H, Dayton TL. Diffuse Hormonal Systems. [Updated 2021 Aug 7]. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279025/>
3. Baeyens L, Lemper M, Staels W, De Groef S, De Leu N, Heremans Y, German MS, Heimberg H. (Re)generating Human Beta Cells: Status, Pitfalls, and Perspectives. *Physiol Rev.* 2018 Jul 1;98(3):1143-1167. doi: 10.1152/physrev.00034.2016. PMID: 29717931; PMCID: PMC6088144.Branchfield K, Nantie L, Verheyden JM, Sui P, Wienhold MD, Sun X. Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response. *Science.* 2016;351(6274):707–710. [PMC free article] [PubMed]
4. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA, Park AJ, Ellis SM, Patterson M, Frost GS, Ghatei MA, Bloom SR. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Aug;88(8):3989-92. doi: 10.1210/jc.2003-030630. PMID: 12915697.

5. Beumer J, Puschhof J, Bauzá-Martínez J, Martínez-Silgado A, Elmentaite R, James KR, Ross A, Hendriks D, Artegiani B, Busslinger GA, Ponsioen B, Andersson-Rolf A, Saftien A, Boot C, Kretzschmar K, Geurts MH, Bar-Ephraim YE, Pleguezuelos-Manzano C, Post Y, Begthel H, van der Linden F, Lopez-Iglesias C, van de Wetering WJ, van der Linden R, Peters PJ, Heck AJR, Goedhart J, Snippert H, Zilbauer M, Teichmann SA, Wu W, Clevers H. High-Resolution mRNA and Secretome Atlas of Human Enteroendocrine Cells. *Cell*. 2020 Jun 11;181(6):1291-1306.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.036. Epub 2020 May 13. Erratum in: *Cell*. 2020 Aug 20;182(4):1062-1064. PMID: 32407674.
6. Busslinger GA, Weusten BLA, Bogte A, Begthel H, Brosens LAA, Clevers H. Human gastrointestinal epithelia of the esophagus, stomach, and duodenum resolved at single-cell resolution. *Cell Rep*. 2021 Mar 9;34(10):108819. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108819. PMID: 33691112.
7. Branchfield K, Nantie L, Verheyden JM, Sui P, Wienhold MD, Sun X. Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response. *Science*. 2016;351(6274):707–710. [PMC free article] [PubMed]
8. Chadt A, Al-Hasani H. Glucose transporters in adipose tissue, liver, and skeletal muscle in metabolic health and disease. *Pflugers Arch*. 2020 Sep;472(9):1273-1298. doi: 10.1007/s00424-020-02417-x. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32591906; PMCID: PMC7462924.
9. Champaneria MC, Modlin IM, Kidd M, Eick GN. Friedrich Feyrter: a precise intellect in a diffuse system. *Neuroendocrinology*. 2006;83(5-6):394–404. [PubMed]
10. Engevik AC, Kaji I, Goldenring JR. The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Physiol Rev*. 2020 Apr 1;100(2):573-602. doi: 10.1152/physrev.00016.2019. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31670611; PMCID: PMC7327232.
11. Furlan A, Dyachuk V, Kastriti ME, Calvo-Enrique L, Abdo H, Hadjab S, Chontorotzea T, Akkuratova N, Usoskin D, Kamenev D, Petersen J, Sunadome K, Memic F, Marklund U, Fried K, Topilko P, Lallemand F, Kharchenko PV, Ernfors P, Adameyko I. Multipotent peripheral glial cells generate neuroendocrine cells of the adrenal medulla. *Science*. 2017 Jul 7;357(6346):eaal3753. doi: 10.1126/science.aal3753. PMID: 28684471; PMCID: PMC6013038.
12. Garg A, Sui P, Verheyden JM, Young LR, Sun X. Consider the lung as a sensory organ: A tip from pulmonary neuroendocrine cells. *Curr Top Dev Biol*. 2019;132:67-89. doi: 10.1016/bs.ctdb.2018.12.002. Epub 2019 Jan 2. PMID: 30797518.
13. Gribble FM, Reimann F. Enteroendocrine Cells: Chemosensors in the Intestinal Epithelium. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:277-99. doi: 10.1146/annurev-physiol-021115-105439. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26442437.
14. Han S, Fink J, Jörg DJ, Lee E, Yum MK, Chatzeli L, Merker SR, Josseland M, Trendafilova T, Andersson-Rolf A, Dabrowska C, Kim H, Naumann R, Lee JH, Sasaki N, Mort RL, Basak O, Clevers H, Stange DE, Philpott A, Kim JK, Simons BD, Koo BK. Defining the Identity and Dynamics of Adult Gastric Isthmus Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 2019 Sep 5;25(3):342-356.e7. doi:

- 10.1016/j.stem.2019.07.008. Epub 2019 Aug 15. PMID: 31422913; PMCID: PMC6739486.
15. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev.* 2020 Apr 1;41(2):371–403. doi: 10.1210/endrev/bnz004. PMID: 31555796; PMCID: PMC7080342.
  16. Huber K, Kalcheim C, Unsicker K. The development of the chromaffin cell lineage from the neural crest. *Auton Neurosci.* 2009 Nov 17;151(1):10-6. doi: 10.1016/j.autneu.2009.07.020. Epub 2009 Aug 14. PMID: 19683477.
  17. Kojima M. The discovery of ghrelin--a personal memory. *Regul Pept.* 2008 Jan 10;145(1-3):2-6. doi: 10.1016/j.regpep.2007.09.023. Epub 2007 Sep 21. PMID: 17942169.
  18. Linnoila RI. Functional facets of the pulmonary neuroendocrine system. *Lab Invest.* 2006 May;86(5):425-44. doi: 10.1038/labinvest.3700412. PMID: 16568108.
  19. Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Experimental & molecular medicine.* 2016;48(3):e219. [PMC free article] [PubMed]
  20. Rosai J. The origin of neuroendocrine tumors and the neural crest saga. *Mod. Pathol.* 2011;24 Suppl 2:S53–7. [PubMed]
  21. Røseth A, Chapman R, Ramachandran R, Sheehan C. Chapter 9.16 - Gastrointestinal Tract. In: Wild D, ed. *The Immunoassay Handbook (Fourth Edition)*. Oxford: Elsevier; 2013:891–900.
  22. Saito D, Takase Y, Murai H, Takahashi Y. The dorsal aorta initiates a molecular cascade that instructs sympatho-adrenal specification. *Science.* 2012 Jun 22;336(6088):1578-81. doi: 10.1126/science.1222369. PMID: 22723422.
  23. Sakata N, Yoshimatsu G, Kodama S. Development and Characteristics of Pancreatic Epsilon Cells. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 16;20(8):1867. doi: 10.3390/ijms20081867. PMID: 31014006; PMCID: PMC6514973.
  24. Solcia E, Rindi G, Buffa R, Fiocca R, Capella C. Gastric endocrine cells: types, function and growth. *Regul Pept.* 2000 Sep 25;93(1-3):31-5. doi: 10.1016/s0167-0115(00)00175-0. PMID: 11033050.
  25. van der Flier LG, Clevers H. Stem cells, self-renewal, and differentiation in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol.* 2009;71:241-60. doi: 10.1146/annurev.physiol.010908.163145. PMID: 18808327.
  26. Vergari E, Knudsen JG, Ramracheya R, Salehi A, Zhang Q, Adam J, Asterholm IW, Benrick A, Briant LJB, Chibalina MV, Gribble FM, Hamilton A, Hastoy B, Reimann F, Rorsman NJG, Spiliotis II, Tarasov A, Wu Y, Ashcroft FM, Rorsman P. Insulin inhibits glucagon release by SGLT2-induced stimulation of somatostatin secretion. *Nat Commun.* 2019 Jan 11;10(1):139. doi: 10.1038/s41467-018-08193-8. PMID: 30635569; PMCID: PMC6329806.

## Тема 5

### Ренін-ангеотензин-альдостеронова система

#### Актуальність теми:

З сучасної точки зору ренін-ангіотензин-альдостеронова система включає до свого складу ендокринний апарат нирки, який бере участь у регуляції артеріального тиску, кровоплину та сечоутворення, а також впливає на водно-сольовий обмін в організмі людини.

Однак, останнім часом, ренін-ангіотензин–альдостеронова система стала вважатись такою, яка розташовується в різних органах і тканинах і забезпечує різні пара- та аутокринні дії, пов'язані з функціями цих органів та їх гомеостазом. Отже, значне збільшення інформації про значимість даної системи для функціонування організму людини змушує розширити межі навчальної програми для студентів-медиків і включити дану тему, як розділ варіативу.

#### 1. Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати класифікацію компонентів ренін-ангеотензин-альдостеронової системи.
- 1.2. Пояснювати ембріональний розвиток і функцію ренін-ангеотензин-альдостеронової системи.
- 1.3. Визначати на гістологічних препаратах компоненти нефрона.
- 1.4. Ідентифікувати на гістологічних препаратах клітини юкстагломерулярного апарату нирки (ЮГА).
- 1.5. Пояснювати участь клітин ЮГА у життєдіяльності і функціонуванні організму в цілому.

#### 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти мають знати з курсів біології, анатомії та гістології класифікацію та будову органів сечовидільної системи, мати уявлення про функції і будову ЮГА нирки, і надниркових залоз.

#### 3. Завдання для самостійної праці підчас підготовки до заняття:

##### 3.1. Теоретичні питання до заняття:

- 3.1.1. Що входить до складу ренін-ангіотензин-альдостеронової системи?
- 3.1.2. Будова ЮГА нирки.
- 3.1.3. Розташування і функція юкстагломерулярних клітин.
- 3.1.4. Розташування і функція клітин Гурмагтіа.
- 3.1.5. Розташування і функції клітин щільної плями.
- 3.1.6. Яка система є антагоністом РАС? Її компоненти і функції.
- 3.1.7. Яка функція ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ)?
- 3.1.8. Функція альдостерону в регуляції артеріального тиску.
- 3.1.9. Поясніть роль РАС не лише як ендокринної, а й тканинноспецифічної регуляторної системи.
- 3.1.10. В яких органах продукуються реніноподібні речовини?

### **3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**

а) *кора надниркових залоз; забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.40, ок.7.*

в)*паренхіма нирки; забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.40, ок.7.*

#### **ЗМІСТ ТЕМИ**

З точки зору класичного розуміння, ренін-ангіотензин-альдостеронова система включає до свого складу ендокринний апарат нирки. Юкстагломерулярний апарат нирки (ЮГА) представлений юкстагломерулярними клітинами, клітинами щільної плями та екстрамезангіальними клітинами Гурмагтіга.

Калікреїн – кінінова система виступає антагоністом РАС і виконує гіпотензивну функцію, а також підсилює виведення  $\text{Na}^+$  з сечею та збільшує кількість сечі шляхом пригнічення реабсорбції натрію і води в каналцях нефрона. До цієї системи входять клітини дистальних трубочок, які синтезують калікреїн.

В цілому, функція РАС полягає в проведенні послідовних ферментативних реакцій, які призводять до перетворення неактивного ангіотензиногену (АГТ) в активний ангіотензин II (Ang –II), який зв'язується зі своїми специфічними мембранними рецепторами і викликає клітинні реакції.

Альдостерон вважається одним з основних регуляторів кров'яного тиску у ссавців і змінює рівень при різних захворюваннях у людей.

#### **Матеріали для самоконтролю:**

1. У хворого на гіпертонічну хворобу, 21 років, підвищення артеріального тиску обумовлене гіперфункцією юкстагломерулярних клітин. Який гормон продукують дані клітини?

- A. Ангіотензин
- B. Альдостерон
- C. Ренін
- D. Секретин
- E. Серотонін

2. Під час обстеження чоловіка 32 років, який був доставлений у приймальне відділення лікарні без свідомості виявлено високий рівень глюкози у крові і наднизький тиск. Тиск у хворого нормалізувався при введенні гормону інсуліну. Яка функція інсуліну призвела до такого результату?

- A. Зниження рівня глюкози в крові.
- B. Стимуляція синтезу АГТ.
- C. Підвищення рівня глюкози в крові .



- D. Стимуляція синтезу альдостерону.
- E. Стимуляція синтезу реніну.

3. У хворої на гіпертонічну хворобу, 24 років, виявлено гіперфункцію юкстагломерулярних клітин, які виділяють в кров активний ренін. Що є посередником між активним реніном і Ang-I, аби перетворити його на Ang-II?

- A. АПФ.
- B. Секретин.
- C. Простагландин.
- D. Альдостерон.
- E. Гістамін.

4. Патологічний стан чоловіка 27 років, обумовлений порушенням функції кори надниркових залоз і супроводжується значним зниженням артеріального тиску. Який гормон кори надниркових залоз вважається основним регулятором кров'яного тиску?

- A. Адреналін.
- B. Альдостерон.
- C. Ренін.
- D. Ангіотензин.
- E. Простагландин.

5. Пацієнт, 36 років страждає на хронічне захворювання печінки, яке супроводжується порушенням продукції ангіотензиногену, що має перетворюватися в ангіотензин 1 в крові за участі гормону ЮГА. Який гормон каталізує це перетворення ?

- A. Адреналін.
- B. Альдостерон.
- C. Простагландин.
- D. Ангіотензин.
- E. Ренін.

6. Пацієнтка, 38 років, страждає на хронічне захворювання легень, яке супроводжується порушенням продукції специфічного ензиму, що забезпечує перетворення ангіотензину 1 в ангіотензин 2 в легенях. Який фермент бере участь в цьому перетворенні?

- A. Ліпаза.
- B. Амілаза.
- C. Гіалуронідаза.

- D. АПФ.
- E. Мальтаза.

7. У хворого, 48 років, хронічне захворювання легень супроводжується порушенням утворення агіотензину 2, що зменшує його стимулюючий вплив на кіркову речовину надниркових залоз, чим порушує структуру ланцюга послідовних реакцій РАС. Продукція якого гормону надниркових залоз гальмується в даному випадку?

- A. Адреналін.
- B. Альдостерон.
- C. Простагландин.
- D. Ангіотензин.
- E. Ренін.

8. У хворої, 38 років, ендокринне захворювання супроводжується зменшенням продукції гормону кори надниркових залоз, який стимулює реабсорбцію  $\text{Na}^+$  і виведення  $\text{K}^+$  в каналцях нефрону? Що це за гормон?

- A. Адреналін.
- B. Ренін.
- C. Простагландин.
- D. Ангіотензин.
- E. Альдостерон.

9. При гістологічному дослідженні препарату кори надниркових залоз виявлено органічне ураження клубочкової зони. Який гормон даної зони є одним із основних в ланцюгу послідовних реакцій РАС?

- A. Адреналін.
- B. Ангіотензин.
- C. Простагландин.
- D. Альдостерон.
- E. Ренін.

10. У хворого, 22 років, хронічне захворювання нирок супроводжується високим тиском, що пов'язано з гіперпродукцією реніна в ЮГА. Які клітини продукують цей гормон?

- A. Клітини щільної плями.
- B. Клітини Гурмагтіга.
- C. Юкстагломерулярні клітини.
- D. Подоцити.
- E. Кортикоцити.

Відповіді:

1 - С; 2 – В ; 3 -А; 4 – В; 5 –Е ; 6 - D; 7 – В ; 8 - Е; 9 - D; 10 - С.

## ЛІТЕРАТУРА.

1. Гістологія. Цитологія. Ембріологія : підруч. для студентів / за ред. : О. Д. Луцика, Ю. Б. Чайковського . - Вінниця : Нова Кн., 2020. - 496 с.
2. Пішак В. П., Кривчанська М. І. Ренін-ангіотензин-альдостеронова система: молекулярний механізм регуляції і поліморфізм генів при патології. Біологічні системи. 2013. Т. 5, вип. 3. С. 305–310.
3. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *J Manag Care Pharm.* 2007 Oct;13(8 Suppl B):9-20. doi: 10.18553/jmcp.2007.13.s8-b.9. PMID: 17970613.
4. Bader M. Tissue renin-angiotensin-aldosterone systems: Targets for pharmacological therapy. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2010;50:439-65. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.010909.105610. PMID: 20055710.
5. Batenburg WW, Danser AH. (Pro)renin and its receptors: pathophysiological implications. *Clin Sci (Lond).* 2012 Aug 1;123(3):121-33. doi: 10.1042/CS20120042. PMID: 22494159.
6. Borghi C; SIIA Task Force; Rossi F; SIF Task Force. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Its Pharmacological Inhibitors in Cardiovascular Diseases: Complex and Critical Issues. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2015 Dec;22(4):429-44. doi: 10.1007/s40292-015-0120-5. Epub 2015 Sep 24. Erratum in: *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016 Mar;23(1):65. PMID: 26403596.
7. Bhargava, A.; Wang, J.; Pearce, D. Regulation of epithelial ion transport by aldosterone through changes in gene expression. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2004, 217, 189–196. [Google Scholar] [CrossRef]
8. Chitravanshi VC, Sapru HN. Cardiovascular responses elicited by a new endogenous angiotensin in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011 Jan;300(1):H230-40. doi: 10.1152/ajpheart.00861.2010. Epub 2010 Nov 12. PMID: 21076017; PMCID: PMC3023243.
9. Ferrario, C.M.; Ahmad, S.; Nagata, S.; Simington, S.W.; Varagic, J.; Kon, N.; Dell'italia, L.J. An evolving story of angiotensin-II-forming pathways in rodents and humans. *Clin. Sci.* 2014, 126, 461–469. [Google Scholar] [CrossRef]
10. Jaffe IZ, Mendelsohn ME. Angiotensin II and aldosterone regulate gene transcription via functional mineralocorticoid receptors in human coronary artery smooth muscle cells. *Circ Res.* 2005 Apr 1;96(6):643-50. doi: 10.1161/01.RES.0000159937.05502.d1. Epub 2005 Feb 17. PMID: 15718497.
11. Isa, K.; García-Espinosa, M.A.; Arnold, A.C.; Pirro, N.T.; Tommasi, E.N.; Ganten, D.; Chappell, M.C.; Ferrario, C.M.; Diz, D.I. Chronic immunoneutralization of brain angiotensin-(1–12) lowers blood pressure in transgenic (mRen2)27

- hypertensive rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009, 297, R111–R115. [Google Scholar] [CrossRef]
12. Jankowski, V.; Vanholder, R.; van der Giet, M.; Tölle, M.; Karadogan, S.; Gobom, J.; Furkert, J.; Oksche, A.; Krause, E.; Tran, T.N.A.; et al. Mass-spectrometric identification of a novel angiotensin peptide in human plasma. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007, 27, 297–302. [Google Scholar] [CrossRef]
13. Lau T, Carlsson PO, Leung PS. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia.* 2004 Feb;47(2):240-8. doi: 10.1007/s00125-003-1295-1. Epub 2004 Jan 13. PMID: 14722647.
14. Lautner, R.Q.; Villela, D.C.; Fraga-Silva, R.A.; Silva, N.; Verano-Braga, T.; Costa-Fraga, F.; Jankowski, J.; Jankowski, V.; Sousa, F.; Alzamora, A.; et al. Discovery and characterization of alamandine: A novel component of the renin-angiotensin system. *Circ. Res.* 2013, 112, 1104–1111. [Google Scholar] [CrossRef]
15. Lutterotti, N.; von Catanzaro, D.F.; Sealey, J.E.; Laragh, J.H. Renin is not synthesized by cardiac and extrarenal vascular tissues. A review of experimental evidence. *Circulation* 1994, 89, 458–470. [Google Scholar] [CrossRef]
16. M. de Gasparo, K. J. Catt, T. Inagami, J. W. Wright and Th. Unger The Angiotensin II Receptors *Pharmacological Reviews* September 1, 2000, 52 (3) 415-472
17. Nagata S, Kato J, Kuwasako K, Kitamura K. Plasma and tissue levels of proangiotensin-12 and components of the renin-angiotensin system (RAS) following low- or high-salt feeding in rats. *Peptides.* 2010 May;31(5):889-92. doi: 10.1016/j.peptides.2010.02.008. Epub 2010 Feb 19. PMID: 20172005.
18. Nagata S, Kato J, Sasaki K, Minamino N, Eto T, Kitamura K. Isolation and identification of proangiotensin-12, a possible component of the renin-angiotensin system. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Dec 1;350(4):1026-31. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.09.146. Epub 2006 Oct 5. PMID: 17045572.
19. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019 Mar 29;6(2):14. doi: 10.3390/jcdd6020014. PMID: 30934934; PMCID: PMC6617132.
20. Nehme, A., Cerutti, C., Dhaouadi, N. *et al.* Atlas of tissue renin-angiotensin-aldosterone system in human: A transcriptomic meta-analysis. *Sci Rep* 5, 10035 (2015). <https://doi.org/10.1038/srep10035>
21. Nehme A, Zibara K. Efficiency and specificity of RAAS inhibitors in cardiovascular diseases: how to achieve better end-organ protection? *Hypertens Res.* 2017 Nov;40(11):903-909. doi: 10.1038/hr.2017.65. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28680167.
22. Padia, S.H.; Kemp, B.A.; Howell, N.L.; Siragy, H.M.; Fournie-Zaluski, M.-C.; Roques, B.P.; Carey, R.M. Intrarenal aminopeptidase N inhibition augments natriuretic responses to angiotensin III in angiotensin type 1 receptor-blocked rats. *Hypertension* 2007, 49, 625–630. [Google Scholar] [CrossRef]

23. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006 Jul;86(3):747-803. doi: 10.1152/physrev.00036.2005. PMID: 16816138.
24. Pereira, M.G.A.G.; Souza, L.L.; Becari, C.; Duarte, D.A.; Camacho, F.R.B.; Oliveira, J.A.C.; Gomes, M.D.; Oliveira, E.B.; Salgado, M.C.O.; Garcia-Cairasco, N.; et al. Angiotensin II-independent angiotensin-(1–7) formation in rat hippocampus: Involvement of thimet oligopeptidase. *Hypertension* 2013, 62, 879–885. [Google Scholar] [CrossRef]
25. Ribeiro-Oliveira A Jr, Nogueira AI, Pereira RM, Boas WW, Dos Santos RA, Simões e Silva AC. The renin-angiotensin system and diabetes: an update. *Vasc Health Risk Manag.* 2008;4(4):787-803. PMID: 19065996; PMCID: PMC2597759.
26. Santos CF, Akashi AE, Dionísio TJ, Sipert CR, Didier DN, Greene AS, Oliveira SH, Pereira HJ, Becari C, Oliveira EB, Salgado MC. Characterization of a local renin-angiotensin system in rat gingival tissue. *J Periodontol.* 2009 Jan;80(1):130-9. doi: 10.1902/jop.2009.080264. PMID: 19228099; PMCID: PMC2758819.
27. Saris JJ, Derkx FH, De Bruin RJ, Dekkers DH, Lamers JM, Saxena PR, Schalekamp MA, Jan Danser AH. High-affinity prorenin binding to cardiac man-6-P/IGF-II receptors precedes proteolytic activation to renin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001 Apr;280(4):H1706-15. doi: 10.1152/ajpheart.2001.280.4.H1706. PMID: 11247783.
28. Verhovez A, Williams TA, Morello F, Monticone S, Brizzi MF, Dentelli P, Fallo F, Fabris B, Amenta F, Gomez-Sanchez C, Veglio F, Mulatero P. Aldosterone does not modify gene expression in human endothelial cells. *Horm Metab Res.* 2012 Mar;44(3):234-8. doi: 10.1055/s-0031-1291272. Epub 2011 Nov 8. PMID: 22068811.
29. Yang R, Smolders I, Vanderheyden P, Demaegdt H, Van Eeckhaut A, Vauquelin G, Lukaszuk A, Tourwé D, Chai SY, Albiston AL, Nahmias C, Walther T, Dupont AG. Pressor and renal hemodynamic effects of the novel angiotensin A peptide are angiotensin II type 1A receptor dependent. *Hypertension.* 2011 May;57(5):956-64. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.161836. Epub 2011 Apr 4. PMID: 21464395.

## Тема 6 Імунокомпетентні клітини

### Актуальність теми:

Імунокомпетентні клітини – це клітини організму людини, які відіграють ключову роль у функціонуванні імунної системи. Вони здатні розпізнавати та реагувати на різні патогени (віруси, бактерії, гриби), а також брати участь у регуляції імунної відповіді. Це гетерогенна група клітин, які пройшли кістковомозкове кровотворення, антигензалежну та антигеннезалежну диференціацію. Взаємодія та координація між різними типами імунокомпетентних клітин дозволяють організму ефективно боротися з інфекціями, підтримувати імунну пам'ять та запобігати розвитку аутоімунних захворювань.

### 1. Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати класифікацію імунокомпетентних клітин.
- 1.2. Пояснювати ембріональний розвиток і диференціацію імунокомпетентних клітин.
- 1.3. Визначати на гістологічних препаратах Т- та В-лімфоцити, макрофаги.
- 1.4. Пояснювати значення і функції CD-маркерів.
- 1.5. Пояснювати, які кластери CD є маркерними для імунокомпетентних клітин.

### 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти мають знати з курсів біології, анатомії та гістології класифікацію та будову органів імунної системи, імунокомпетентних клітин, мати уявлення про гомеостаз та диференціювання.

### 3. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття:

#### 3.1. Теоретичні питання до заняття:

- 3.1.1. Опишіть процес утворення і диференціювання Т-лімфоцитів
- 3.1.2. Опишіть процес утворення і диференціювання В-лімфоцитів
- 3.1.3. Утворення і функції НК-клітин
- 3.1.4. Опишіть процес утворення і диференціювання макрофагів
- 3.1.5. Що таке CD-маркери? Яке їх значення?
- 3.1.6. Що належить до системи мононуклеарних фагоцитів?
- 3.1.7. Як характеризують імунокомпетентні клітини за експресією CD-маркерів?
- 3.1.8. Наведіть приклади CD-маркерів, що використовуються для ідентифікації та класифікації лімфоцитів.
- 3.1.9. Наведіть приклади специфічних антигенів на поверхні В-лімфоцитів.
- 3.1.10. Опишіть поділ моноцитів людини на основні популяції.

#### 3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

- a) крапля крові; забарвлення гематоксиліном та еозином. 06.40, ок.7.

*в) червоний кістковий мозок; забарвлення азуром 2 та еозином. 06.20, ок.7.*

## **ЗМІСТ ТЕМИ**

Прикладом імунокомпетентних клітин є Т- і В-лімфоцити, НК-клітини, макрофаги, дендритні клітини, нейтрофіли.

CD-маркери або кластери диференціації (cluster of differentiation) – це білки на поверхні клітин, які відіграють важливу роль у визначенні (ідентифікації) типів імунокомпетентних клітин, включаючи різні субпопуляції лімфоцитів.

Кластери диференціації є широким та досить гетерогенним набором протеїнових комплексів на поверхні клітин (рис. 6.1). Вони можуть бути специфічними для окремого типу клітин або навіть популяції клітин, або бути неспецифічним і експресуватись на поверхні усіх лейкоцитів.

Номенклатура, яка використовується для позначення клітин несе в собі пояснення типу клітини, можливу окрему субпопуляцію (клон). Клітинні популяції, які експресують певний CD можуть бути позначені додатковим символом «+» або «-».

Спершу слід розглянути деякі головні кластери, а потім типи імунокомпетентних клітин та їх характеристику за унікальною експресією CD-маркерів.

### **Т-лімфоцити (CD3+/CD4+)**

Т-лімфоцити людини відіграють центральну роль у імунній відповіді на патогени або змінені клітини (онкоклітини, інфіковані клітини). Вони залучені до розвитку реакції відторгнення трансплантованого органу, аутоімунних захворювань.

### **НК-клітини**

НК-клітини це група гетерогенних лімфоцитів. Вони мають спільний з Т-лімфоцитами попередник у кістковому мозку, але можуть проліферувати та дозрівати незалежно від тимусу.

### **В-лімфоцити (CD19+)**

В-лімфоцит є ключовим гравцем імунної відповіді, яка відповідає за гуморальний імунітет. Активовані В-лімфоцити стають плазмочитами і активними продуцентами антитіл або далі стають клітинами пам'яті.

### **Моноцити, макрофаги і дендритні клітини**

Моноцити, макрофаги і дендритні клітини є одним дифероном розвитку мієлоїдної мононуклеарної клітини у кістковому мозку. Разом вони були описані як «система мононуклеарних фагоцитів».

## **Матеріали для самоконтролю:**

1. Що таке клітинний кластер диференціації (CD)?

А. Група специфічних білків на поверхні лімфоцитів

В. Термін для виявлення клітин в запальних процесах

С. Кластер лімфатичних органів у тілі

D. Регуляторні молекули у геному

2. Для якої групи лімфоцитів характерний клітинний кластер диференціації CD8?

- A. Т-клітини-хелпери
- B. Т-клітини-цитотоксичні лімфоцити
- C. В-клітини
- D. Натуральні кіллери (НК-клітини)

3. Який клінічний показник може бути пов'язаний зі зменшенням кількості лімфоцитів CD4?

- A. Збільшення виразок шкіри
- B. Спадкові захворювання
- C. Придушена імунна відповідь
- D. Збільшена маса тіла

4. Який клітинний кластер диференціації характерний для натуральних кіллерів (НК-клітин)?

- A. CD3
- B. CD4
- C. CD8
- D. CD56

5. Що представляють собою В-лімфоцити (CD19+)?

- A. Тип лімфоцитів, які розпізнають та атакують інфіковані клітини
- B. Тип лімфоцитів, що виробляють антитіла та беруть участь у імунній відповіді
- C. Тип лімфоцитів, які беруть участь у регулюванні імунної системи
- D. Тип лімфоцитів, що активують внутрішньоклітинні механізми боротьби зі збудником

6. Який антиген CD має специфічну співвіднесеність з В-лімфоцитами?

- A. CD3
- B. CD8
- C. CD19
- D. CD14

7. Яка функція дендритних клітин в імунній системі?



- A. Виробництво антитіл
- B. Фагоцитоз клітинного детриту
- C. Прихована регуляція температури тіла
- D. Представлення антигенів та активація Т-клітин

8. Що таке антиген-презентуючі клітини?

- A. Клітини, які виробляють антитіла
- B. Клітини, які представляють антигени на своїй поверхні для розпізнавання імунною системою
- C. Клітини, які виробляють інтерлейкіни
- D. Клітини, які виробляють специфічні CD-маркери

9. Які класи МНС генів відомі у людини?

- A. МНС I та МНС IV
- B. МНС A та МНС B
- C. МНС I та МНС II
- D. МНС Альфа та МНС Бета

10. Як МНС II використовуються організмом?

- A. Для вироблення ендогенних антигенів
- B. Для презентації екзогенних антигенів
- C. Для синтезу імуноглобулінів
- D. Для вироблення ендорибонуклеїнових кислот

Відповіді:

1-A, 2-B, 3-C, 4-D, 5-B, 6-C, 7-D, 8-B, 9-C, 10-B

## **ЛІТЕРАТУРА.**

1. Patente TA, Pinho MP, Oliveira AA, Evangelista GCM, Bergami-Santos PC, Barbuto JAM. Human Dendritic Cells: Their Heterogeneity and Clinical Application Potential in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2019 Jan 21;9:3176. doi: 10.3389/fimmu.2018.03176. PMID: 30719026; PMCID: PMC6348254.
2. Sanmarco LM, Eberhardt N, Ponce NE, Cano RC, Bonacci G, Aoki MP. New Insights into the Immunobiology of Mononuclear Phagocytic Cells and Their Relevance to the Pathogenesis of Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2018 Jan 9;8:1921. doi: 10.3389/fimmu.2017.01921. PMID: 29375564; PMCID: PMC5767236.
3. Ka MB, Daumas A, Textoris J, Mege JL. Phenotypic diversity and emerging new tools to study macrophage activation in bacterial infectious diseases. *Front Immunol.* 2014 Oct 10;5:500. doi: 10.3389/fimmu.2014.00500. PMID: 25346736; PMCID: PMC4193331.

4. Borrelli MR, Patel RA, Blackshear C, Vistnes S, Diaz Deleon NM, Adem S, Shen AH, Sokol J, Momeni A, Nguyen D, Longaker MT, Wan DC. CD34+CD146+ adipose-derived stromal cells enhance engraftment of transplanted fat. *Stem Cells Transl Med.* 2020 Nov;9(11):1389-1400. doi: 10.1002/sctm.19-0195. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32543083; PMCID: PMC7581443.
5. Shim Y, Nam MH, Hyuk SW, Yoon SY, Song JM. Concurrent hypermulticolor monitoring of CD31, CD34, CD45 and CD146 endothelial progenitor cell markers for acute myocardial infarction. *Anal Chim Acta.* 2015 Jan 1;853:501-507. doi: 10.1016/j.aca.2014.10.036. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25467496.
6. Dupas T, Rouaud T, Rouger K, Lieubeau B, Cario-Toumaniantz C, Fontaine-Pérus J, Gardahaut MF, Auda-Boucher G. Fetal muscle contains different CD34+ cell subsets that distinctly differentiate into adipogenic, angiogenic and myogenic lineages. *Stem Cell Res.* 2011 Nov;7(3):230-43. doi: 10.1016/j.scr.2011.06.004. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21907166.
7. Gumkowska-Sroka O, Jagoda K, Owczarek A, Helbig G, Giemza-Stokłosa J, Kotyla PJ. Cytometric Characterization of Main Immunocompetent Cells in Patients with Systemic Sclerosis: Relationship with Disease Activity and Type of Immunosuppressive Treatment. *Journal of Clinical Medicine.* 2019; 8(5):625. <https://doi.org/10.3390/jcm8050625>
8. Vulpis E, Stabile H, Soriani A, Fionda C, Petrucci MT, Mariggio' E, Ricciardi MR, Cippitelli M, Gismondi A, Santoni A, Zingoni A. Key Role of the CD56lowCD16low Natural Killer Cell Subset in the Recognition and Killing of Multiple Myeloma Cells. *Cancers (Basel).* 2018 Nov 29;10(12):473. doi: 10.3390/cancers10120473. PMID: 30501078; PMCID: PMC6317053.
9. Sun Y, Li F, Sonnemann H, Jackson KR, Talukder AH, Katailiha AS, Lizee G. Evolution of CD8+ T Cell Receptor (TCR) Engineered Therapies for the Treatment of Cancer. *Cells.* 2021; 10(9):2379. <https://doi.org/10.3390/cells10092379>
10. Matos TR, de Rie MA, Teunissen MBM. Research Techniques Made Simple: High-Throughput Sequencing of the T-Cell Receptor. *J Invest Dermatol.* 2017 Jun;137(6):e131-e138. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.001. PMID: 28532760; PMCID: PMC5912324.
11. Nishana M, Raghavan SC. Role of recombination activating genes in the generation of antigen receptor diversity and beyond. *Immunology.* 2012 Dec;137(4):271-81. doi: 10.1111/imm.12009. PMID: 23039142; PMCID: PMC3530083.
12. Luo L, Zeng X, Huang Z, Luo S, Qin L, Li S. Reduced frequency and functional defects of CD4+CD25highCD127low/- regulatory T cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020 Jun 10;18(1):62. doi: 10.1186/s12958-020-00619-7. PMID: 32522204; PMCID: PMC7285476.
13. Alikhan M, Song JY, Sohani AR, Moroch J, Plonquet A, Duffield AS, Borowitz MJ, Jiang L, Bueso-Ramos C, Inamdhar K, Menon MP, Gurbuxani S, Chan

- E, Smith SM, Nicolae A, Jaffe ES, Gaulard P, Venkataraman G. Peripheral T-cell lymphomas of follicular helper T-cell type frequently display an aberrant CD3(-/dim)CD4(+) population by flow cytometry: an important clue to the diagnosis of a Hodgkin lymphoma mimic. *Mod Pathol.* 2016 Oct;29(10):1173-82. doi: 10.1038/modpathol.2016.113. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27312067; PMCID: PMC6331059.
14. Nakagawa Y, Ohigashi I, Nitta T, Sakata M, Tanaka K, Murata S, Kanagawa O, Takahama Y. Thymic nurse cells provide microenvironment for secondary T cell receptor  $\alpha$  rearrangement in cortical thymocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 Dec 11;109(50):20572-7. doi: 10.1073/pnas.1213069109. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23188800; PMCID: PMC3528577.
15. Patente TA, Pinho MP, Oliveira AA, Evangelista GCM, Bergami-Santos PC, Barbuto JAM. Human Dendritic Cells: Their Heterogeneity and Clinical Application Potential in Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2019 Jan 21;9:3176. doi: 10.3389/fimmu.2018.03176. PMID: 30719026; PMCID: PMC6348254.
16. Wang, K., Wei, G. & Liu, D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Exp Hematol Oncol* 1, 36 (2012). <https://doi.org/10.1186/2162-3619-1-36>
17. Kläsener K, Jellusova J, Andrieux G, Salzer U, Böhler C, Steiner SN, Albinus JB, Cavallari M, Süß B, Voll RE, Boerries M, Wollscheid B, Reth M. CD20 as a gatekeeper of the resting state of human B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Feb 16;118(7):e2021342118. doi: 10.1073/pnas.2021342118. PMID: 33563755; PMCID: PMC7896350.
18. Yin Y, Zhang P, He L, Guo X, Wang H, Li J, Xu Q. Parallel CD19/CD20 CAR-Activated T-Cells Are More Effective for Refractory B-Cell Lymphoma In Vitro and In Vivo. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022 Aug 18;2022:1227308. doi: 10.1155/2022/1227308. Retraction in: *Evid Based Complement Alternat Med.* 2023 Jun 21;2023:9824923. PMID: 36034960; PMCID: PMC9410781.
19. Ye N, Cai J, Dong Y, Chen H, Bo Z, Zhao X, Xia M, Han M. A multi-omic approach reveals utility of CD45 expression in prognosis and novel target discovery. *Front Genet.* 2022 Aug 17;13:928328. doi: 10.3389/fgene.2022.928328. PMID: 36061172; PMCID: PMC9428580.
20. Grimsholm O. CD27 on human memory B cells-more than just a surface marker. *Clin Exp Immunol.* 2023 Jul 21;213(2):164-172. doi: 10.1093/cei/uxac114. PMID: 36508329; PMCID: PMC10361737.
21. Bautista D, Vásquez C, Ayala-Ramírez P, Téllez-Sosa J, Godoy-Lozano E, Martínez-Barnetche J, Franco M, Angel J. Differential Expression of IgM and IgD Discriminates Two Subpopulations of Human Circulating IgM+IgD+CD27+ B Cells That Differ Phenotypically, Functionally, and Genetically. *Front Immunol.* 2020 May 6;11:736. doi: 10.3389/fimmu.2020.00736. PMID: 32435242; PMCID: PMC7219516.
22. Rix B, Maduro AH, Bridge KS, Grey W. Markers for human haematopoietic stem cells: The disconnect between an identification marker and its function. *Front*

- Physiol. 2022 Sep 30;13:1009160. doi: 10.3389/fphys.2022.1009160. PMID: 36246104; PMCID: PMC9564379.
23. Wu D, Zhang P, Li F, Shen Y, Chen H, Feng Y, He A, Wang F. CD138-multiple myeloma cells express high level of CHK1 which correlated to overall survival in MM patient. *Aging (Albany NY)*. 2020 Nov 10;12(22):23067-23081. doi: 10.18632/aging.104066. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33197893; PMCID: PMC7746343.
24. Addison EG, North J, Bakhsh I, Marden C, Haq S, Al-Sarraj S, Malayeri R, Wickremasinghe RG, Davies JK, Lowdell MW. Ligation of CD8alpha on human natural killer cells prevents activation-induced apoptosis and enhances cytolytic activity. *Immunology*. 2005 Nov;116(3):354-61. doi: 10.1111/j.1365-2567.2005.02235.x. PMID: 16236125; PMCID: PMC1802415.
25. Nakamura T, Shirouzu T, Nakata K, Yoshimura N, Ushigome H. The Role of Major Histocompatibility Complex in Organ Transplantation- Donor Specific Anti-Major Histocompatibility Complex Antibodies Analysis Goes to the Next Stage. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 13;20(18):4544. doi: 10.3390/ijms20184544. PMID: 31540289; PMCID: PMC6769817.
26. Mocchegiani E, Malavolta M. NK and NKT cell functions in immunosenescence. *Aging Cell*. 2004 Aug;3(4):177-84. doi: 10.1111/j.1474-9728.2004.00107.x. PMID: 15268751.
27. Zhou J, Zhao X, Wang Z, Wang J, Sun H, Hu Y. High circulating CD3+CD56+CD16+ natural killer-like T cell levels predict a better IVF treatment outcome. *J Reprod Immunol*. 2013 Apr;97(2):197-203. doi: 10.1016/j.jri.2012.12.006. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23452704.
28. Prager I, Watzl C. Mechanisms of natural killer cell-mediated cellular cytotoxicity. *J Leukoc Biol*. 2019 Jun;105(6):1319-1329. doi: 10.1002/JLB.MR0718-269R. Epub 2019 May 20. PMID: 31107565.
29. Niedźwiecki M, Budziło O, Zieliński M, Adamkiewicz-Drożyńska E, Maciejka-Kembłowska L, Szczepański T, Trzonkowski P. CD4+CD25highCD127low/-FoxP3+ Regulatory T Cell Subpopulations in the Bone Marrow and Peripheral Blood of Children with ALL: Brief Report. *J Immunol Res*. 2018 May 29;2018:1292404. doi: 10.1155/2018/1292404. PMID: 30003111; PMCID: PMC5996432.
30. Mavilio D, Lombardo G, Benjamin J, Kim D, Follman D, Marcenaro E, O'Shea MA, Kinter A, Kovacs C, Moretta A, Fauci AS. Characterization of CD56-/CD16+ natural killer (NK) cells: a highly dysfunctional NK subset expanded in HIV-infected viremic individuals. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Feb 22;102(8):2886-91. doi: 10.1073/pnas.0409872102. Epub 2005 Feb 7. PMID: 15699323; PMCID: PMC549494.
31. Koh JY, Rha MS, Choi SJ, Lee HS, Han JW, Nam H, Kim DU, Lee JG, Kim MS, Park JY, Park SH, Joo DJ, Shin EC. Identification of a distinct NK-like hepatic T-cell population activated by NKG2C in a TCR-independent manner. *J Hepatol*. 2022 Oct;77(4):1059-1070. doi: 10.1016/j.jhep.2022.05.020. Epub 2022 May 27. Erratum in: *J Hepatol*. 2023 Feb;78(2):450-451. PMID: 35644434.

32. Horna P, Nowakowski G, Endell J, Boxhammer R. Comparative Assessment of Surface CD19 and CD20 Expression on B-Cell Lymphomas from Clinical Biopsies: Implications for Targeted Therapies. *Blood* 2019; 134 (Supplement\_1): 5345. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-129600>
33. Tangye S, Mackay F. *The Autoimmune Diseases (Fourth Edition)*. CHAPTER 11 - B Cells and Autoimmunity. Academic Press. 2006, Pages 139-156.
34. Althwaiqeb SA, Bordoni B. Histology, B Cell Lymphocyte. 2023 May 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 32809740.
35. Katikaneni DS, Jin L. B cell MHC class II signaling: A story of life and death. *Hum Immunol*. 2019 Jan;80(1):37-43. doi: 10.1016/j.humimm.2018.04.013. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29715484; PMCID: PMC6207480.
36. Zhou H, Zhan F, Zhang H, Gu J, Mu X, Gao J, Rao J, Ji G, Ni X, Lu L, Xia Y. The proportion of CD19+CD24hiCD27+ regulatory B cells predicts the occurrence of acute allograft rejection in liver transplantation. *Ann Transl Med*. 2019 Sep;7(18):465. doi: 10.21037/atm.2019.08.05. PMID: 31700901; PMCID: PMC6803179.
37. Guilliams M, Scott CL. Does niche competition determine the origin of tissue-resident macrophages? *Nat Rev Immunol*. 2017; 17(7): 451-460.
38. Kapellos TS, Bonaguro L, Gemünd I, Reusch N, Saglam A, Hinkley ER, Schultze JL. Human Monocyte Subsets and Phenotypes in Major Chronic Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2019 Aug 30;10:2035. doi: 10.3389/fimmu.2019.02035. PMID: 31543877; PMCID: PMC6728754.
39. Ożańska A, Szymczak D, Rybka J. Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease. *Scand J Immunol*. 2020 Jul;92(1):e12883. doi: 10.1111/sji.12883. Epub 2020 May 5. PMID: 32243617.
40. Coillard A, Segura E. In vivo Differentiation of Human Monocytes. *Front Immunol*. 2019 Aug 13;10:1907. doi: 10.3389/fimmu.2019.01907. PMID: 31456804; PMCID: PMC6700358.
41. Garnache-Ottou F, Vidal C, Biichlé S, et al. How should we diagnose and treat blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm patients? *Blood Adv*. 2019 Dec 23;3(24):4238-4251. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000647. PMID: 31869411; PMCID: PMC6929390.
42. Bassiouni M, Arens P, Zabaneh SI, Olze H, Horst D, Roßner F. The Relationship between the M1/M2 Macrophage Polarization and the Degree of Ossicular Erosion in Human Acquired Cholesteatoma: An Immunohistochemical Study. *J Clin Med*. 2022 Aug 18;11(16):4826. doi: 10.3390/jcm11164826. PMID: 36013064; PMCID: PMC9410162.
43. Skytthe MK, Graversen JH, Moestrup SK. Targeting of CD163+ Macrophages in Inflammatory and Malignant Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 31;21(15):5497. doi: 10.3390/ijms21155497. PMID: 32752088; PMCID: PMC7432735.

## Тема 7

### Позакістковомозковий лімфопоез

#### **Актуальність теми:**

Лімфоцитопоез (лімфопоез) – це процес утворення лімфоцитів, які є різновидом лейкоцитів (білих кров'яних тілець). Лімфопоез є частиною гемопоезу (кровотворення)– утворення формених елементів крові.

Диференціювання попередників Т- і В-лімфоцитів потребує різних умов мікрооточення і тому ці процеси відбуваються в різних лімфоїдних органах, або в різних компартментах одного органу. Таке переміщення клітин під час дозрівання із одного органу в інший є унікальною особливістю лімфопоезу. Безумовно важливою є функція Т- і В-лімфоцитів в організмі людини. Отже необхідність детального вивчення процесів їх утворення і диференціювання не викликає сумнівів.

#### **1. Конкретні цілі:**

- 1.1. Пояснювати класифікацію органів імуногенезу і їх ембріональний розвиток.
- 1.2. Пояснювати етапи утворення і диференціації імунокомпетентних клітин.
- 1.3. Визначати на гістологічних препаратах Т- та В-лімфоцити, макрофаги.
- 1.4. Пояснювати значення і функції макрофагів, як антигенпрезентуючих клітин.
- 1.5. Пояснювати значимість мікрооточення для диференціювання лімфоцитів.

#### **2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)**

Студенти мають знати з курсів біології, анатомії та гістології класифікацію та будову органів імунної системи, імунокомпетентних клітин, мати уявлення про гемопоез та диференціювання.

#### **3. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття:**

##### **3.1. Теоретичні питання до заняття:**

- 3.1.1. Які етапи розвитку проходять клітини мієлоїдного ряду?
- 3.1.2. Що таке лімфопоез?
- 3.1.3. Які етапи розвитку проходять клітини лімфоїдного ряду?
- 3.1.4. Що таке антигеннезалежна диференціація?
- 3.1.5. Що керує процесом антигеннезалежної диференціації?
- 3.1.6. Які етапи проходить антигеннезалежна диференціація Т-лімфоцитів.
- 3.1.7. Що таке специфічне мікрооточення для розвитку Т-лімфоцитів, хто його створює?
- 3.1.8. Що таке клітини-няньки?
- 3.1.9. Де відбувається антигеннезалежна диференціація В-лімфоцитів?
- 3.1.10. Чим утворене специфічне мікрооточення для антигензалежного дозрівання лімфоцитів?

### **3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**

*а) крапля крові; забарвлення гематоксиліном та еозином. 0б.40, ок.7.*

*в) червоний кістковий мозок; забарвлення азуром 2 та еозином. 0б.20, ок.7.*

#### **ЗМІСТ ТЕМИ**

Гемопоез поділяють на ембріональний, коли відбувається процес утворення крові як тканини і постембріональний, коли відбувається фізіологічна регенерація крові, а саме постійне поповнення кількості формених елементів крові які відмирають внаслідок короткої тривалості життєвого циклу.

В процесі ембріогенезу органами кровотворення на ранніх етапах є жовтковий мішок (3-12 тиждень), а потім печінка (із 4 тижня), тимус (із 7-8 тижня), селезінка (із 12 тижня) та лімфатичні вузли (із 16 тижня). Із 4-го місяця основним органом кровотворення стає червоний кістковий мозок.

В постембріональному періоді органи кровотворення поділяють на центральні та периферійні.

При патологічних умовах, наприклад, коли кровотворення в кістках порушене, воно може відновитися в жовтому кістковому мозку, або частково на себе беруть кровотворну функцію селезінка та печінка, якщо туди буде внесена СКК.

Відповідно до теорії Максимова в процесі гемопоезу клітини крові проходять шість етапів (класів) розвитку, під час яких в них відбуваються процеси комітування, детермінації, та диференціації.

Розвиток клітин лімфоїдного ряду проходить значно складніше. Їх диференціація відбувається в два етапи.

#### **Розвиток Т-лімфоцитів**

Утворення лімфоцитів (лімфопоез) також починається в ЧКК із СКК. Уніпотентні клітини-попередники виходять із ЧКМ і мігрують до тимусу, де продовжать свій розвиток.

#### **Розвиток В-лімфоцитів**

Утворення та антигеннезалежна диференціація В-лімфоцитів відбувається в ЧКМ. Назва «В-лімфоцити» походить від бурси Фабріціуса у птахів, де вперше були вивчені ці клітини.

#### **Лімфопоез для НК-клітин**

НК-клітини = натуральні кілери. Вони не мають специфічних рецепторів до антигенів. Проходять весь цикл розвитку в ЧКК після чого виходять у кров де і функціонують.

#### **Лімфопоез для дендритних клітин**

Дендритні клітини (ДК) – це високодиференційовані антигенпрезентуючі клітини. Розрізняють ДК які походять із різних гілок гемопоезу: міелоїдного ряду і лімфоїдного ряду.

#### **Регуляція лімфопоезу**

Вирішальну роль в процесі регуляції лімфопоезу на стадії дозрівання клітин-попередників відіграє мікросередовище ЧКМ та тимуса.

**Матеріали для самоконтролю:**

1. Назвіть правильну послідовність проходження лімфопоезу.

A. СКК- НСКл – УПК – Лімфобласти- Наївні лімфоцити – Імунобласти – Зрілі лімфоцити.

B. СКК- НСКл – УПК – Лімфобласти- Наївні лімфоцити – Зрілі лімфоцити - Імунобласти.

C. СКК- УПК - НСКл - Лімфобласти- Наївні лімфоцити – Імунобласти – Зрілі лімфоцити.

D. СКК- НСКл – УПК – Наївні лімфоцити – Лімфобласти Імунобласти – Зрілі лімфоцити.

E. СКК- НСКл – УПК – Наївні лімфоцити - Зрілі лімфоцити –Лімфобласти - Імунобласти .

2. Антигеннезалежна диференціація лімфоцитів це:

A. Дозрівання лімфоцитів в центральних органах без впливу антигенів і утворення наївних лімфоцитів;

B. Дозрівання лімфоцитів в центральних органах під впливом антигенів і утворення наївних лімфоцитів

C. Дозрівання лімфоцитів в периферійних органах без впливу антигенів і утворення наївних лімфоцитів

D. Дозрівання лімфоцитів в центральних органах без впливу антигенів і утворення імунокомпетентних лімфоцитів.

E. Дозрівання лімфоцитів в центральних органах без впливу антигенів і утворення наївних лімфоцитів імунобластів.

3. Антигензалежна диференціація це:

A. Дозрівання лімфоцитів в центральних органах без впливу антигенів і утворення зрілих лімфоцитів.

B. Дозрівання лімфоцитів в центральних органах під впливом антигенів і утворення зрілих лімфоцитів

C. Дозрівання лімфоцитів в центральних органах під впливом антигенів і утворення наївних лімфоцитів

D. Дозрівання лімфоцитів в периферійних органах без впливу антигенів і утворення наївних лімфоцитів

E. Дозрівання лімфоцитів в периферійних органах під впливом антигенів і утворення імунокомпетентних лімфоцитів.



4. Антигеннезалежна диференціація Т-лімфоцитів відбувається в:

- A. В кірковій зоні лімфатичних вузлів;
- B. В паракортикальній зоні лімфатичних вузлів;
- C. В периартеріальній зоні вузликів селезінки;
- D. В кірковій речовині тимуса;
- E. У лімфатичних вузликах мигдаликів.

5. Антигеннезалежна диференціація В-лімфоцитів відбувається в:

- A. В кірковій зоні лімфатичних вузлів
- B. В паракортикальній зоні лімфатичних вузлів;
- C. В Мозковій речовині лімфатичних вузлів;
- D. В червоному кістковому мозку
- E. В тимусі.

6. Антигензалежна диференціація Т-лімфоцитів відбувається в

- A. Кірковій речовині тимуса;
- B. В мозковій речовині тимуса;
- C. В червоному кістковому мозку;
- D. В периартеріальній зоні вузлика селезінки та кірковій зоні лімфатичного вузла;
- E. В периартеріальній зоні вузлика селезінки та паракортикальній зоні лімфатичного вузла.

7. Антигеннезалежна диференціація Т-лімфоцитів це:

- A. Генетично обумовлений процес перетворення наївних лімфоцитів у імунокомпетентні лімфоцити (Т-кілери, Т-хелпери, Т-супресори, Т-клітини пам'яті);
- B. Генетично обумовлений процес отримання рецепторів для розпізнавання антигенів і утворення монопозитивних CD4 або CD8 тимоцитів;
- C. Генетично обумовлений процес утворення подвійно-позитивних (CD4 CD8) тимоцитів;
- D. Генетично обумовлений процес утворення подвійно-негативних (CD4 CD8) тимоцитів;
- E. Генетично обумовлений процес утворення плазмоцитів.

8. Антигеннезалежна проліферація і диференціація В-лімфоцитів починається в:

- A. гермінативному центрі вузлика селезінки;
- B. гермінативному центрі вузлика лімфатичного вузла;

- C. гермінативному центрі вузлика мигдалика;  
 D. біля ендосту в червоному кістковому мозку;  
 E. біля синусоїдного капіляра в червоному кістковому мозку.
9. Скільки відсотків лімфоцитів зазнає негативного відбору під час антигеннезалежного етапу дозрівання?
- A. 5%  
 B. 15%  
 C. 50%  
 D. 75%  
 E. 90%
10. Які лейкоцити не мають специфічних рецепторів до антигенів та не проходять антигенспецифічної диференціації?
- A. Т-кілери;  
 B. Т-хелпери;  
 C. Т-супресори;  
 D. Плазмоцити;  
 E. НК-клітини.

Правильні відповіді:

1A, 2A, 3E, 4Д, 5Д, 6E, 7B, 8Д, 9E, 10E.

### Література.

1. Elgazzar A.H. Synopsis of pathophysiology in nuclear medicine. //Springer International Publishing Switzeland, 2014, 370p.
2. Fundamental Immunology. 7-th edition. Editor William E. Paul, MD. Lippincott Williams &Wilkins, a Walters business. Philadelphia, 2013.
3. Janeway C (2001). Immunobiology (5<sup>th</sup> ed.). Garland Publishing. ISBN 978-0-8153-3642-6 .
4. Litman GW, Rast JP, Shablott MJ, Haire RN, Hulst M, Roess W, Litman RT, Hinds-Frey KR, Zilch A, Amemiya CT (January 1993). "Phylogenetic diversification of immunoglobulin genes and the antibody repertoire". Molecular Biology and Evolution. 10(1): 60–72.
5. Rhoades RA, Pflanzner RG (2002). Human Physiology(5<sup>th</sup> ed.). Thomson Learning. p.584. ISBN 978-0-534-42174-8.  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoiesis\\_\(human\)\\_diagram\\_en.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoiesis_(human)_diagram_en.svg)
6. Original: A. Rad Vector: RextxS, Mikael Häggström and birdy and, M.D. Author info - Reusing images - Conflicts of interest: None Mikael Häggström, M.D. - Own work based on: Hematopoiesis (human) diagram.svg. 2010.

## Тема 8

### Моторико-структурні основи перистальтичної функції

#### Актуальність теми:

Нервова система - головна інтегруюча система організму, яка забезпечує зв'язок із зовнішнім середовищем, регулює функцію всіх життєвих процесів, координацію та інтеграцію діяльності систем органів. Завдяки нервовій системі організм функціонує як єдине нерозривне ціле. Знання про метасимпатичну (ентеральну) систему допоможуть розібратися в механізмах патологічних процесів при захворюваннях нервової та травної системи, які супроводжуються порушенням перистальтичної функції.

#### 1. Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати класифікацію органів травної трубки і їх ембріональний розвиток.
- 1.2. Вивчити гістологічну будову травної трубки.
- 1.3. Визначати на гістологічних препаратах шари і пластинки стінки травної трубки.
- 1.4. Розглянути механізми перистальтичної функції травної трубки.
- 1.5. Розглянути відомості про метасимпатичну (ентеральну) систему.

#### 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти повинні знати з курсів біології і анатомії макроскопічну будову, топографію і функцію органів травної, нервової, ендокринної систем.

#### 3. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття:

##### 3.1. Теоретичні питання до заняття:

- 3.1.1. Загальна характеристика травної системи.
- 3.1.2. Гістологічна будова травної трубки.
- 3.1.3. Особливості будови стінки тонкої кишки в різних її відділах.
- 3.1.4. Особливості будови стінки товстої кишки в різних її відділах.
- 3.1.5. Ентеральна нервова система.
- 3.1.6. Міоентеральне (міжм'язове, ауербахівське) сплетення.
- 3.1.7. Рефлекторна дуга секреторного рефлексу.
- 3.1.8. Інтерстиційні клітини Кахалю.
- 3.1.9. Ентеральні гліюцити. Класифікація, розташування, функція.
- 3.1.10. Взаємодія ентеральних гліюцитів з нейронами.

##### 3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

- a) тонка кишка; забарвлення гематоксиліном та еозином. 0б.8, ок.7.
- в) товста кишка; забарвлення гематоксиліном та еозином. 0б.40, ок.7.

## **ЗМІСТ ТЕМИ**

### **Загальна характеристика травної системи.**

Травна система складається з травної трубки і залоз. Травна трубка складається з 3-х відділів: переднього, середнього і заднього.

- Передній відділ – ротова порожнина, глотка, стравохід;
- Середній відділ – шлунок, кишечник;
- Задній відділ – каудальна частина прямої кишки.

Стінка травної трубки складається з 3-х оболонок: слизової оболонки, м'язової і зовнішньої (серозної або адвентиціальної).

Слизова оболонка має 4 пластинки:

- епітеліальна (у передньому і задньому відділі епітелій багат шаровий, в середньому – одношаровий);
- власна пластинка утворена пухкою сполучною тканиною;
- м'язова пластинка складається з гладкої м'язової тканини;
- підслизова основа утворена пухкою сполучною тканиною.

М'язова оболонка переднього і заднього відділів складається з поперечно-позмугованої і гладкої м'язової тканини, середнього відділу – тільки з гладкої м'язової тканини.

Зовнішня оболонка переднього і заднього відділів складається із сполучної тканини і називається адвентиціальною; у середньому відділі – серозна (утворена сполучною тканиною, зверху покритою мезотелієм).

### **Ентеральна нервова система.**

Діяльність органів травної системи регулює автономна (вегетативна) нервова система. За функціональною характеристикою автономна нервова система поділяється на симпатичну та парасимпатичну. Ці два відділа завдають протилежний ефект на органи травної системи. При активації симпатичної ланки автономної нервової системи можна побачити пригнічуючу дію на перистальтику травного каналу і активуючу дію на сфінктери. Навпаки, парасимпатична ділянка підсилює перистальтику, розслабляє сфінктери, активізує секреторну активність. Парасимпатичний відділ забезпечує процес травлення і відпочинку організму, а симпатичний – потрібен для виживання організму в стресовій ситуації.

Метасимпатична (або ентеральна) нервова система є окремою частиною автономної нервової системи, незалежною та самостійною. Ця система забезпечує місцеву регуляцію функцій завдяки місцевим рефлексам. Іннервує тільки внутрішні органи, які володіють власною спонтанною активністю, тобто автоматією (гладкі м'язи, всмоктувальний і секретуючий епітелій, локальний кровообіг, місцеві ендокринні елементи). Всі ланки рефлексорної дуги цієї системи розташовані в інтрамуральних (внутрішньостінних) гангліях стінок порожнистих органів. До складу такої рефлексорної дуги входять: аферентні (чутливі) нейрони, інтернейрони (вставні), моторні (рухові), вазомоторні та секреторні нейрони.

До ентєральної нервової системи належать групи мультиполярних нейронів та зв'язані з ними нервові волокна. Ці структурні елементи можна побачити у підслизової основі та між шарами м'язової оболонки травної трубки від стравоходу до анального відділа прямої кишки. Ентєральна система включає до свого складу декілька типів нейронів, до яких відносяться і збуджувальні клітини, які чинять регуляторний вплив на перистальтику травного тракту. Мікроганглії травної трубки формують підслизове сплетення Мейснера та сплетення Ауєрбаха, яке локалізовано між шарами м'язової оболонки. Секреторна активність, локальна моторика, кровопостачання слизової пластинки регулюється сплетенням Мейснера. В свою чергу, сплетення Ауєрбаха відповідально за перистальтику травного каналу.

Ентєральна нервова система:

- Має власні сенсорний і медіаторний ланцюги.
- Має прямий та зворотний зв'язок із симпатичною і парасимпатичною системами.
- Не має прямих синаптичних контактів з еферентною частиною соматичної рефлекторної дуги.

Автономність метасимпатичної системи підтверджується у дослідах з перерізанням симпатичних і парасимпатичних шляхів або вилученням внутрішніх органів з організму. У цих випадках кишка зберігає координовану перистальтику і всмоктувальну функцію, скорочується серце. Сегменти або смужки матки, сечоводу, жовчного міхура продовжують скорочуватися з частотою і амплітудою, що властиві кожному органу. Органи з пошкодженими або вимкненими (за допомогою специфічних гангліоблокаторів) метасимпатичними шляхами втрачають властиву їм здатність координувати ритмічні ефєкторні функції.

Розглянемо будову метасимпатичної системи на прикладі стінки тонкої кишки.

1. Рецептори розташовані у слизовій оболонці і це є:
  - механорецептори (сприймають інформацію про механічне подразнення і розтягнення кишки);
  - хеморецептори (стимулюються хімічними речовинами із порожнини кишки, та гормонами паракринних залоз слизового шару);
  - осморорецептори (реагують на зміни рН середовища);
  - терморецептори (відповідають на зміни температури).
2. Нижнє слизове нервове сплетення представлене кількома нейронами:
  - первинними аферентними;
  - секреторними, що стимулюють вироблення слизу різного складу;
  - вазомоторними, що регулюють просвіт судин; вони реагують на паракринні гормони;
  - інтернейронами, тобто вставними нейронами;
  - первинними мотонейронами.

3. Верхнє слизове нервове сплетення містить, крім описаних вище, містять вазомоторні нейрони, що реагують на функціональні зміни кровотоку у стінці кишки.

4. Міжм'язове нервове сплетення містить, крім описаних вище, гальмівні і збуджувальні моторні нейрони, що зменшують чи збільшують скоротливу активність м'язових волокон. Наприклад, під впливом ацетилхоліну, збуджувальні холінергічні нейрони викликають скорочення циркулярних м'язів вище знаходження хімусу у кишці, водночас гальмівні – їх розслаблюють нижче хімусу, що покращує просування кишкового вмісту в дистальному напрямку.

Інший приклад: стимуляція секреторних нейронів слизової оболонки ізольованої тонкої кишки кислим розчином приводить до виділення лужного секрету.

Рефлекторна дуга секреторного рефлексу – збудження секреторних нейронів – призводить до активації клітин, які виділяють серотонін. Серотонін викликає деполаризацію підслизового ганглія, який виділяє медіатори – субстанцію Р і глютамат. Останні переносяться до секреторного епітелію і стимулюють чи гальмують виділення секрету.

Важливу роль у складовій метасимпатичної системи відіграють вставні нейрони (інтернейрони), які розташовані як у м'язовому, так і в мукозному шарі. Вони об'єднують усі нейронні коаліції, налагоджують внутрішню взаємодію та аналізують отриману інформацію; будують програми для 5 виконавчих нейронів, слідкують за їх реалізацією. Тобто інтернейрони "претендують" на роль інтрамурального центру.

Отже, метасимпатична нервова система звільняє ЦНС від надмірної інформації та разом з тим забезпечує надійність регуляції функцій. Метасимпатична система – це своєрідний мікропроцесор, розташований поблизу ефекторів (гладких м'язів, ексcretуючого і всмоктуючого епітелію, ендокринних елементів). Апарат метасимпатичної системи ініціює та програмує роботу ефекторів, здійснюючи поточну регуляцію фізіологічних процесів заради підтримання постійності внутрішнього середовища. Автономна нервова система разом з ЦНС, яка грає роль головного комп'ютера, виконує призначення стратегічного керування в якості модулятора, особливо на початку і в кінці дії. Ці команди відповідають стану органа (органів) і направлені на координацію функцій ефекторних структур цілісного організму. За певних умов симпатичні та парасимпатичні відділи АНС можуть здійснювати впливи на метасимпатичну систему. У свою чергу, метасимпатична система може передавати аферентну сигналізацію до ЦНС. Тобто автономна нервова система, що складається з трьох відділів, об'єднана в один блок регулювання вісцеральних функцій організму.

Інтерстиційні клітини Кахаля.

На всьому протязі травного каналу, від стравоходу до внутрішнього сфінктера анального каналу, у складі міжм'язового нервового сплетення є клітини, які виконують функцію водіїв ритму (пейсмейкерів). Це інтерстиційні

клітини Кахаля. Гладкі міоцити м'язової оболонки отримують нервові імпульси від клітин Кахаля, що викликає перистальтичні скорочення з різною частотою. Інтерстиційні клітини Кахаля виконують наступні функції: генерують повільні хвилі, забезпечують нейротрансмісію між ентеральними нервами та м'язами шлунково-кишкового тракту та діють як механорецептори. Відповідно до розташування в стінці кишки, інтерстиційні клітини Кахаля можна класифікувати на такі основні підтипи: ті, що знаходяться у м'єнтеричному сплетенні, клітини з локалізацією у циркулярному та поздовжніх шарах м'язів, у глибокому м'язовому сплетенні, та інтерстиціальні клітини у підм'язовому сплетенні.

Ентеральні гліоцити.

Гліальні клітини, розташовані в шлунково-кишковому тракті, також відомі як кишкові гліальні клітини. Спочатку вони просто розглядалися як структурна підтримка ентеральної нервової системи. Зараз добре відомо, що вони беруть участь у кількох процесах, важливих для шлунково-кишкового тракту. Співвідношення між нейронами та ентеральними гліоцитами у людини складає 1:7, що, без сумнівів, говорить про важливу функцію останніх. По загальної морфології, ультрабудові та співвідношенням з тілами та відростками нейронів ентеральні гліоцити дуже схожі на астроцити. Ентеральні гліоцити можна описати як зірчасті клітини з великою кількістю сильно розгалужених відростків. Ядро досить велике, займає майже всю цитоплазму. Дуже часто ентеральні гліоцити отримують синаптичні контакти від нейронів, що вказує на те, що ці контакти є основним морфологічним субстратом нейрон-гліальних відносин.

Ентеральні гліоцити можна класифікувати на 4 підгрупи на основі їх морфології. Ентеральні типу I, які називаються «протоплазматичними», являють собою зіркоподібні клітини з короткими, неправильно розгалуженими відростками, що нагадують протоплазматичні астроцити в ЦНС. Ентеральні гліоцити II типу (фіброзні) являють собою подовжену глію з трактами міжгангліонарних волокон. Ентеральні гліоцити III типу (мукозні) мають довгорозгалужені відростки. Нарешті, ентеральні гліоцити типу IV (міжм'язові) — це подовжена глія, що супроводжує нервові волокна та оточує гладкі м'язи.

### **Матеріали для самоконтролю:**

1. Гладка мускулатура відповідає за процес перистальтики. Яке з наведених тверджень щодо перистальтики є правильним?
  - A. Перистальтика мимоволі контролюється.
  - B. Перистальтика відбувається в порожнині рота.
  - C. Ви можете подумки контролювати перистальтику після проковтування їжі.
  - D. Перистальтика в товстій кишці не відбувається.

2. Що регулює перистальтику кишечника?
- A. Плечове сплетення
  - B. Крижове сплетення
  - C. сплетіння Ауербаха
  - D. дискоїдне сплетення
3. Мінімальна перистальтика в:
- A. Стравохід
  - B. Дванадцятипала кишка
  - C. Пряма кишка
  - D. Шлунок
4. В гістологічному препараті представлений поперечний зріз стінки порожнистого органу, слизова оболонка якого вкрита багат шаровим плоским незроговілим епітелієм. Який це орган?
- A. Стравохід.
  - B. 12-пала кишка.
  - C. Товста кишка.
  - D. Матка.
  - E. Апендикс
5. Хворий 60 років тривалий час лікується з приводу хронічного гастриту. При ендоскопії шлунка спостерігаються зміни з боку епітелію слизової оболонки. Який епітелій зазнав змін?
- A. Одношаровий циліндричний залозистий
  - B. Одношаровий циліндричний з обляміркою
  - C. Одношаровий циліндричний війчастий
  - D. Одношаровий багаторядний
  - E. Одношаровий плоский
6. В біоптаті слизової оболонки ротової порожнини виявляються морфологічні ознаки ясен. Які особливості будови слизової оболонки ясен можна спостерігати в нормі?
- A. Нерухомо зрощена з окістям, власна пластинка утворює високі сосочки, відсутня м'язова пластинка
  - B. Пухко зрощена з окістям, добре виражена м'язова пластинка
  - C. Відсутня м'язова пластинка, підслизова основа добре розвинута
  - D. Власна та м'язова пластинки відсутні



Е. Вміщує багато дрібних слинних залоз

7. У хворого на хронічний ентероколіт виявлено порушення травлення та всмоктування білків у тонкій кишці внаслідок недостатньої кількості дипептидаз у кишковому соці. Функція яких клітин порушена?

- А. Клітин Панета
- В. Стовпчастих з облямівкою
- С. Стовпчастих без облямівки
- D. Келихоподібних
- Е. Ендокриноцитів

8. При запальних захворюваннях шлунку пошкоджується покривний епітелій слизової оболонки. Який епітелій страждає при цьому?

- А. Одношаровий призматичний залозистий
- В. Одношаровий плоский
- С. Одношаровий кубічний мікроворсинчастий
- D. Одношаровий кубічний
- Е. Багатошаровий кубічний

9. При захворюваннях слизової оболонки тонкої кишки страждає функція всмоктування. Який епітелій відповідає за цю функцію?

- А. Одношаровий призматичний з облямівкою
- В. Одношаровий кубічний
- С. Одношаровий призматичний війчастий
- D. Багатошаровий плоский
- Е. Багатошаровий кубічний

10. Деякі захворювання тонкої кишки пов'язані з порушенням функції екзокриноцитів з ацидофільними гранулами (клітини Панета). Де розташовані ці клітини?

- А. На дні кишкових крипт
- В. На апікальній частині кишкових ворсинок
- С. На бокових поверхнях кишкових ворсинок
- D. У місці переходу ворсинок в крипти
- Е. У верхній частині кишкових крипт

Відповіді:

1 - А; 2 – А ; 3 -А; 4 – А; 5 –А ; 6 - А; 7 – А ; 8 - А; 9 - А; 10 - А.

**Література.**

1. Гістологія, цитологія. ембріологія. / За ред. О.Д. Луцика, Ю.Б.Чайковського // Підручник. Вінниця «Нова книга», - 2018. – 591 с.
2. Компендіум з цитології, загальної ембріології та гістології. Грабовий О.М., Яременко Л.М., Божко О.Г. // Підручник. Вінниця «Нова книга», - 2020. –144 с.
3. Ю.Б. Чайковський, А.Н. Макаренко, Н.В. Хомяк, А.В. Кириченко Ведення в гліологію. – Книга-плюс, 2022, -168 с.
4. Neurohistology, Yu. B. Chaikovky – Kyiv: “Book-plus”, 2021. – 162 p.
5. Мельник Н.О., Чайковський Ю.Б., Запривода Л.П., Козак Г.І., Раскалей В.Б., Ритікова Н.В., Скібінська Т.Р., Сокурєнко Л.М., Шобат Л.Б., Щербак Л.Ф., Козицька Т.В., Раскалей Т.Я., Храпай О.В., Островська Л.М., Шамало С.М., Демидчук А.С., Кондаурова Г.Ю. Тестові завдання з гістології, цитології та ембріології. Загальна гістологія / Навчальний посібник. Видатництво «Книга-плюс», Київ, 2019 р., 180 с.
6. Мельник Н.О., Чайковський Ю.Б., Божко О.Г., Бідна Л.П., Запривода Л.П., Козак Г.І., Раскалей В.Б., Ритікова Н.В., Скібінська Т.Р., Сокурєнко Л.М., Шобат Л.Б., Щербак Л.Ф., Корсак А.В., Куц Г.А., Шамало С.М., Демидчук А.С., Кондаурова Г.Ю. Тестові завдання з гістології, цитології та ембріології. Спеціальна гістологія / Навчальний посібник. Видатництво «Книга-плюс», Київ, 2018 р.,255 с.
7. Чайковський Ю. Б. Гістологія, цитологія та ембріологія / Ю. Б. Чайковський, Л. М. Сокурєнко // Атлас для самостійної роботи студентів. Луцьк, - 2006.- 152 с.
8. Labanski, A.; Langhorst, J.; Engler, H.; Elsenbruch, S. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: A transdisciplinary challenge. *Psychoneuroendocrinology* 2020, 111, 104501
9. Zeisel, A.; Hochgerner, H.; Lönnerberg, P.; Johnsson, A.; Memic, F.; van der Zwan, J.; Häring, M.; Braun, E.; Borm, L.E.; La Manno, G.; et al. Molecular Architecture of the Mouse Nervous System. *Cell* 2018, 174, 999–1014
10. Neurohistology, Yu. B. Chaikovky – Kyiv: “Book-plus”, 2021. – 162 p.
11. Mauro Giuffrè, Lory Saveria Crocè et al. You Talking to Me? Says the Enteric Nervous System (ENS) to the Microbe. How Intestinal Microbes Interact with the ENS *J. Clin. Med.* 2020, 9(11), 3705
12. Lu C, Huang X, Lu HL, Liu SH, Zang JY, Li YJ, Chen J and Xu WX: Different distributions of interstitial cells of Cajal and platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$  positive cells in colonic smooth muscle cell/interstitial cell of Cajal/platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$  positive cell syncytium in mice. *World J Gastroenterol.* 24:4989–5004. 2018
13. Sanders KM, Koh S, Ro S and Ward SM: Regulation of gastrointestinal motility-insights from smooth muscle biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 9:633–645. 2012
14. Spencer NJ and Hu H: Enteric nervous system: Sensory transduction, neural circuits and gastrointestinal motility. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 17:338–351. 2020

15. Fung, C.; Vanden Berghe, P. Functional circuits and signal processing in the enteric nervous system. *Cell Mol. Life Sci.* 2020, 77, 4505–4522
16. Neal, K.B.; Bornstein, J.C. Targets of myenteric interneurons in the guinea-pig small intestine. *Neurogastroenterol. Motil.* 2008, 20, 566–575
17. Furness, J.B. *The Enteric Nervous System*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2008
18. Grubišić, V.; Gulbransen, B.D. Enteric glia: The most alimentary of all glia. *J. Physiol.* 2017, 595, 557–570,
19. Rosenberg, H.J.; Rao, M. Enteric glia in homeostasis and disease: From fundamental biology to human pathology. *iScience* 2021, 24, 102863
20. Rico, A.L.; Grants, I.; Needleman, B.J.; Williams, K.C.; Soghomonyan, S.; Turco, F.; Christofi, F.L. Gliomodulation of Neuronal and Motor Behavior in the Human GI Tract. *Gastroenterology* 2015, 148, S-18
21. Neunlist, M.; Aubert, P.; Bonnaud, S.; Van Landeghem, L.; Coron, E.; Wedel, T.; Naveilhan, P.; Ruhl, A.; Lardeux, B.; Savidge, T.; et al. Enteric glia inhibit intestinal epithelial cell proliferation partly through a TGF- $\beta$ 1-dependent pathway. *Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol.* 2007, 292, 231–241
22. Morales-Soto, W.; Gulbransen, B.D. Enteric Glia: A New Player in Abdominal Pain. *CMGH* 2019, 7, 433–445
23. Labanski, A.; Langhorst, J.; Engler, H.; Elsenbruch, S. Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointes-tinal diseases: A transdisciplinary challenge. *Psychoneuroendocrinology* 2020, 111, 104501

## Тема 9 Гістофізіологія всмоктування

### Актуальність теми:

Вивчення процесів всмоктування важливо для розуміння не лише функціонування нашого організму, а й для розвитку медичних технологій та лікування різноманітних захворювань.

Органи всмоктування, такі як шлунок та кишечник, забезпечують процес всмоктування води, поживних речовин, ліків та інших речовин зовнішнього середовища. Без належного функціонування процесів всмоктування можуть виникати серйозні проблеми зі здоров'ям. Тому, вивчення процесів всмоктування є важливим для підтримання здоров'я організму та розробки нових методів лікування та діагностики захворювань.

### 1. Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати класифікацію органів травної трубки і їх ембріональний розвиток.
- 1.2. Вивчити гістологічну будову стінки травної трубки.
- 1.3. Визначати на гістологічних препаратах елементи рельєфу слизової оболонки тонкої кишки і їх гістологічну будову.
- 1.4. Розглянути механізми всмоктування і травлення.
- 1.5. Розглянути відомості про особливості всмоктування білків, жирів, вуглеводів, мікроелементів.

### 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти повинні знати з курсів біології і анатомії макроскопічну будову, топографію і функцію органів травної системи, розуміти механізми травлення і всмоктування.

### 3. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття:

#### 3.1. Теоретичні питання до заняття:

- 3.1.1. Який процес забезпечують органи всмоктування?
- 3.1.2. Пристінкове травлення. Що це?
- 3.1.3. Будова ентероцита?
- 3.1.4. Яка функція кишкового бар'єру?
- 3.1.5. Що таке муцини?
- 3.1.6. Які існують типи шляхів всмоктування?
- 3.1.7. Який основний механізм поглинання води та електролітів?
- 3.1.8. Яка функція вітаміну В12?
- 3.1.9. Важливість всмоктування білків.
- 3.1.10. Які ферменти беруть участь у всмоктуванні вуглеводів? Що таке міцели?

### 3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

а) тонка кишка; забарвлення гематоксиліном та еозином. Об.8, ок.7.

#### ЗМІСТ ТЕМИ

Процес всмоктування починається з розщеплення їжі в порожнині рота, а завершується в шлунку та кишечнику. Ферменти, що виділяються шлунковими залозами та підшлунковою залозою, розщеплюють білки, жири та вуглеводи на простіші складники. Продукти розщеплення змішуються зі шлунковим соком та утворюють суміш, яка називається хімуc.

Потім хімуc переходить у кишківник, де відбувається процес всмоктування. Розчинені у хімуcі поживні речовини та вода переходять через клітини слизової оболонки кишки до крові. Цей процес стимулюється гормонами і нервовими імпульсами.

Поживні речовини, які всмоктуються з кишечника, транспортуються кров'ю до печінки, де вони можуть бути збережені, перероблені чи виведені з організму. Більшість поживних речовин потім проникає в тканини та органи організму і використовується як джерело енергії та для підтримання здоров'я.

#### **Будова ентероцита**

Ентероцити — це епітеліальні клітини тонкої кишки, основною функцією яких є поглинання поживних речовин і транспортування їх до органів та їх тканин.

#### **Бар'єрна та імунна функція кишкового епітелію**

Кишковий бар'єр є межею між зовнішнім і внутрішнім середовищем. Функціональний кишковий бар'єр поглинає поживні речовини та рідину, але водночас запобігає проникненню шкідливих речовин, таких як токсини та бактерії, через кишковий епітелій у підлеглі тканини.

#### **Типи шляхів всмоктування.**

Залежно від властивостей розчиненої речовини вона може проходити через клітинний шлях різними шляхами.

#### **Всмоктування води та електролітів (на прикладі натрію)**

Вода - найпоширеніша хімічна речовина та ідеальний розчинник для органічних і неорганічних речовин та необхідний компонент метаболічних реакцій.

#### **Всмоктування заліза**

Залізо важливе для багатьох білків, зокрема, таких як гемоглобін. Воно може бути присутнім у їжі як частина вашої групи крові або пов'язаний з феритином. Після перетравлення вільне залізо потрапляє в клітини кишечника через транспортер DMT1 (переносник двовалентного металу).

#### **Засвоєння вітаміну B12**

Добре відомо, що вітамін B12 є важливим і незамінним мікроелементом для підтримки нормальних фізіологічних функцій організму.

Однак людський організм не може синтезувати В12, тому він повинен надходити з їжею. Природні харчові джерела вітаміну В12 обмежуються продуктами тваринного походження.

#### **Засвоєння амінокислот**

Всмоктування білків і функціонування кишечника є критичними для забезпечення належного поживного стану та оптимального функціонування організму. Білки є незамінною складовою частиною харчових речовин і виконують ряд важливих функцій в організмі.

#### **Всмоктування моносахаридів**

Вуглеводи є основним компонентом раціону людини, оскільки їх споживається приблизно в чотири рази більше, ніж жирів і білків. Вони виконують в організмі різноманітні функції, основною з яких є енергетична.

#### **Всмоктування ліпідів**

Ліпіди, як і білки та вуглеводи, відіграють важливу біологічну роль в організмі. Головною причиною цього є те, що ці речовини мають низку унікальних фізичних і хімічних властивостей.

В організмі людини ліпіди входять до складу всіх клітин. Однак їхній розподіл є нерівномірним. Значна частина ліпідів входить до складу клітин організму як матеріал для побудови її окремих структур.

#### **Матеріали для самоконтролю:**

1. Яка функція келихоподібних клітин кишкового епітелію?

- A. Всмоктування ліпідів.
- B. Синтез слизу.
- C. Всмоктування амінокислот.
- D. Синтез пепсиногену.
- E. Синтез ліпази.

2. Який йон активує перехід неактивного пепсиногену у активний пепсин?

- A. Na +.
- B. Fe 2+.
- C. K +.
- D. H+.
- E. Fe 3+.

3. Як відбувається всмоктування глюкози?

- A. Полегшеною дифузією.
- B. За допомогою муцинів.
- C. Пасивним транспортом.
- D. За допомогою Na + /K + насосу.

Е. За допомогою білка-переносника.

4. Як відбувається всмоктування води?

- А. За допомогою  $\text{Na}^+$  /  $\text{K}^+$  насосу.
- В. Пасивним транспортом.
- С. За допомогою білка-переносника.
- Д. За допомогою муцинів.
- Е. Полегшеною дифузією.

5. Яка речовина транспортує залізо з позаклітинного простору до порталльної системи?

- А. Пепсин.
- В. Ціанокабаламін.
- С.  $\text{K}^+$
- Д. Феритин
- Е.  $\text{Na}^+$

6. Ціанокабаламін це?

- А. Білок-перенісник.
- В. Вітамін В12.
- С. Одна с форм моносахаридів.
- Д. Вітамін А.
- Е. Вітамін С.

7. Скільки амінокислот транспортується у клітину з одним йоном  $\text{Na}^+$ ?

- А. 2
- В. 3
- С. 5
- Д. 1
- Е. 4

8. Яка форма вуглеводів має здатність до всмоктування?

- А. Олігосахарид.
- В. Лактоза.
- С. Моносахарид.
- Д. Полісахарид.
- Е. Сахароза.

9. Який йон потрібен для всмоктування амінокислот?

- A. Fe 2+.
- B. Na +.
- C. H+.
- D. K +.
- E. Fe 3+.

10. Головна особливість будови ентероцита.

- A. Наявність мікроворсинок.
- B. Наявність міофіламентів.
- C. Відсутність ядра.
- D. Наявність базальної посмугованості.
- E. Наявність великої кількості ядер.

Відповіді:

1 - B; 2 – D ; 3 -A; 4 – B; 5 –D ; 6 - B; 7 – D ; 8 - C; 9 - B; 10 - A.

#### **Література.**

1. Джозеф М. Хендерсон. Патофізіологія органів травлення, 1997
2. Дорофєєв А.Е. , Ткач С.М., Дядик О.О. , Приходько В.М., Особливості слизового бар'єра при функціональних захворюваннях кишечника та неспецифічному виразковому коліті For citation: Gastroenterologia. 2022;56(2):89-94. doi: 10.22141/2308-2097.56.2.2022.493 Україна, м. Київ
3. Кнутсон М.Д. 2017. Білки транспорту заліза: ворота клітинного та системного гомеостазу заліза. Журнал біологічної хімії Огляд природи в молекулярній клітинній біології. 292: 12735-12743.
4. Снок В., Годдіріз Б., Кокс Е. 2005. Роль Мікроби ентероцитів у функції кишкового бар'єру та поглинанні антигену. та інфекція. 7: 997-1004.
5. Чен-Ці Цзя а 1, Шу-Янь Ван а 1, Є Юань с, Ю-Цін Ву а, Янь Цай а, Цзюнь-Вей Лю а б, Хай-Цю Ма Saudi Поліпшення пасивної дифузії кишкового всмоктування вітаміну В 12 за допомогою Gelucire, що підходить для комерційного виробництва Pharmaceutical Journal Volume 31, Issue 6, June 2023, Pages 962-971
6. Харчова цінність і калорійність харчових продуктів URL: [https://срo.stu.cn.ua/Oksana/harch\\_himia\\_lekcii/450.html](https://срo.stu.cn.ua/Oksana/harch_himia_lekcii/450.html)
7. Шифрін Д.А., МакКонелл Р.Е., Намбіар Р., Хігінботам Дж.Н., Коффі Р.Ж., Тиска М.Дж. 2012. Везикули, отримані з мікроворсинок ентероцитів, детоксикують бактеріальні продукти та регулюють епітеліально-мікробні взаємодії. Сучасна біологія. 22: 627-631.
8. Butler CC, Vidal-Alaball J., Cannings-John R., McCaddon A., Hood K., Papanicolaou A., McDowell I., Goringe A. Пероральний вітамін В12 проти внутрішньом'язового введення вітаміну В12 для дефіциту вітаміну В12: систематичний огляд рандомізовані контрольовані дослідження. Fam. Практ. 2006 рік; 23 :279–285. doi: 10.1093/fampra/cml008.



9. Cell types ENTEROCYTE URL: <https://mmegias.webs.uvigo.es/02-english/8-tipos-celulares/enterocito.php>
10. Dror DK, Allen LH The effect of vitamin B12 deficiency on the development of the nervous system in infants: current knowledge and possible mechanisms *Nutr. Rev.* 2008; 66 :250–255. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00031.x.
11. Hall, JE 1. Підручник Гайтона і Холла з медичної фізіології (13-е видання.). Філадельфія, Пенсільванія: Elsevier. (2016).
12. Jorn Trommelen a, Daniel Tomé b, Luc J.C. van Loon \Gut amino acid absorption in humans: Concepts and relevance for postprandial metabolism. *Clinical Nutrition Open Science* \ Volume 36, April 2021, Pages 43-55
13. Pawlak R., Lester SE, Babatunde T. Поширеність дефіциту кобаламіну серед вегетаріанців, оцінена сироватковим вітаміном В12: огляд літератури. *Eur J Clin Nutr.* 2014 рік; 68 (5):541–548. doi: 10.1038/ejcn.2014.46. Epub 2014, 26 березня.
14. Physiology of digestion URL: <http://www.onlinebiologynotes.com/physiology-of-digestion>
15. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability \ *Cells.* 2020 Aug; 9(8): 1909. Published online 2020 Aug 17. doi: 10.3390/cells9081909
16. The Role of Micelles in the Absorption of Lipids URL: <https://www.savemyexams.co.uk/a-level/biology/aqa/17/revision-notes/3-exchange--transport/3-3-digestion--absorption/3-3-4-mechanisms-of-absorption/>
17. Vitamin B12 Strengthening Knowledge and Understanding of Dietary Supplements National Institutes of Health URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>
18. Yamada T., Alpers DH, Owyang C., Powell DW, Silverstein FE, eds. *Textbook of Gastroenterology*, 2nd ed. Philadelphia: JBLippincott, 1995; 1:333.

## Тема 10

### Провідна система серця

#### Актуальність теми:

Усі відділи серця зазвичай скорочуються в певному порядку. Першочергово відбувається скорочення передсердь (систола передсердь), а потім шлуночків (систола шлуночків). Під час діастолі всі чотири камери серця розслабляються.

ПСС координує насосну функцію серця, генеруючи та розподіляючи початковий сигнал деполяризації за певним просторово-часовим шаблоном. Ця функція досягається дуже чітко визначеною мережею спеціалізованих кардіоміоцитів, яка має здатність генерувати та поширювати потенціали дії таким чином, що призведе до скорочення передсердь і подальшого скорочення шлуночків.

#### 1. Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати гістологічну будову стінки серця і ембріональне походження кожного шару.
- 1.2. Пояснювати класифікацію клітин міокарду з зазначенням особливостей гістологічної будови кожного типу.
- 1.3. Визначати на гістологічних препаратах скоротливі й атипові кардіоміоцити.
- 1.4. Пояснювати значення і функції різних типів атипових кардіоміоцитів.
- 1.5. Пояснювати значимість мікрооточення для функціонування скоротливих і атипових кардіоміоцитів.

#### 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти мають знати з курсів біології, анатомії та гістології класифікацію та будову органів серцево-судинної системи, мати уявлення про гістологічну будову стінки серця.

#### 3. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття:

##### 3.1. Теоретичні питання до заняття:

- 3.1.1. Яка частина провідної системи серця являється водієм серцевого ритму?
- 3.1.2. Якими структурами створена провідна система серця?
- 3.1.3. Який вплив метаболітів на діяльність серця?
- 3.1.4. Якими властивостями володіють клітини робочого міокарду?
- 3.1.5. Як виникає потенціал дії в м'язових волокнах шлуночків серця?
- 3.1.6. Яка роль іонів кальцію і Т-трубочок?
- 3.1.7. Де знаходиться водій ритму серцевих скорочень?
- 3.1.8. Як відбувається проведення імпульсів по передсердях?
- 3.1.9. Яка тривалість серцевого циклу у людини?

3.1.10. В якій послідовності убуває здатність елементів провідної системи до автоматії?

### 3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:

а) *ендокард і міокард; забарвлення гематоксиліном та еозином. 06.40, ок.7.*

### ЗМІСТ ТЕМИ

Узгоджена й ритмічна робота серця з певною частотою скорочень забезпечується провідною системою, яку утворюють атипові м'язові волокна. Ця система складається з таких структур:

- синусно-передсердний вузол;
- передсердно-шлуночковий вузол;
- міжвузлові пучки;
- пучок Гіса;
- волокна Пуркін'є.

Провідна система утворена атиповими кардіоміоцитами, які мають слабо виражену посмугованість. Ці кардіоміоцити мають деякі риси, подібні до робочих кардіоміоцитів, але також відрізняються від них з точки зору їхньої цитоархітектури та електрофізіологічних характеристик.

#### **Потенціали дії .**

Потенціали дії в м'язових волокнах шлуночків серця (рис. 10.6) виникають від рівня  $-85$  мВ (потенціал спокою) до значень  $+20$  мВ (піковий потенціал). Пік потенціалу супроводжується фазою плато, і мембрана залишається деполяризованою протягом приблизно  $0,2$  секунд. Потім відбувається швидка реполяризація. Фаза плато сприяє 15-кратному збільшенню часу скорочення шлуночків порівняно зі скелетними м'язами.

#### **Біофізичні механізми генерації потенціалу дії в кардіоміоцитах**

Довгострокові потенціали дії та фази плато в кардіоміоцитах базуються на двох основних відмінностях у властивостях мембран кардіоміоцитів і волокон скелетних м'язів.

#### **Роль іонів кальцію і т-трубок**

Термін електромеханічний зв'язок означає механізм, за допомогою якого потенціал дії змушує міофібрили м'язового волокна скорочуватися. Однак особливе значення для функції міокарда мають великі відмінності в механізмах електромеханічного зв'язку в міокарді.

#### **Механізми автоматизації синусового вузла.**

Потенціал спокою клітин синусового вузла низький ( $55-60$  мВ) на відміну від типових кардіоміоцитів ( $85-90$  мВ). Ця різниця пояснюється тим, що мембрани клітин синусового вузла більш проникні для іонів натрію ( $\text{Na}^+$ ) та кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Коли ці катіони потрапляють в клітину, вони нейтралізують частину негативного заряду в клітині і знижують потенціал спокою.

### **Проведення імпульсів по передсердях.**

Волокна синусового вузла безпосередньо контактують з прилеглими скорочувальними волокнами передсердь, тому потенціал дії, що виник у СА-вузлі, поширюється міокардом передсердь і досягає АВ-вузла.

### **Затримка в АВ-вузлі**

Від передсердь до шлуночків серцевий імпульс проходить із затримкою, що дає змогу передсердям перекачувати кров до шлуночків ще до того, як почнеться їх систола. Затримка проведення збудження до шлуночків відбувається в АВ-вузлі та прилеглих до нього провідних волокнах.

### **Швидке проведення імпульсу в системі Пуркін'є**

Початкова частина пучка Гіса проникає через АВ-перегородку, тому має властивості вузлових волокон. Інша частина волокон Пуркін'є має зовсім іншу будову, яка кардинально відрізняється від такої у вузлах.

### **Матеріали для самоконтролю:**

1. У хворого на електрокардіограмі виявили порушення синхронізації фази серцевого циклу, прискорене проведення збудження по міокарду. Яка структура забезпечує зв'язок між пошкодженими клітинами серцевого м'яза?

- A. простий контакт;
- B. щільний контакт;
- C. вставний диск;
- D. напівдесмосомний контакт.

2. У гістологічному препараті субендокардіальної стінки серця спостерігаються подовжені клітини, ядра яких розташовані на периферії, містять невелику кількість органел і м'язових волокон. Як називаються ці клітин?

- A. гладком'язові клітини;
- B. секреторні кардіоміоцити;
- C. провідні кардіоміоцити;
- D. скоротливі кардіоміоцити.

3. Хворий 45 років звернувся до лікаря з порушення серцевого ритму. З яким структурним ураженням серця пов'язана ця патологія?

- A. серцеві клапани;
- B. скорочувальні клітини серця;
- C. провідні кардіоміоцити;\*
- D. секреторних клітин.

4. В результаті перенесеного інфаркту міокарда у хворого несинхронізоване скорочення передсердь і шлуночків, тобто настала блокада серця. Які пошкоджені структури викликають це?

- A. скоротливі клітини шлуночків міокарда;
- B. Клітини що регулюють серцевий ритм;
- C. провідні кардіоміоцити пучка Гіса;
- D. ендокринні клітини.

5. При гістохімічному дослідженні у міокарді передсердя були виявлені клітини з добре розвиненим синтетичним апаратом, які містили щільні гранули багаті глікопротеїнами. До якого типу клітин вони належать?

- A. P- клітини;
- B. скоротливі міоцити;
- C. секреторні клітини;
- D. клітини Пуркінє.

6. Під час мікроскопічного препарування серця спостерігається, що клітини мають кубоподібну форму, ядро розташоване в центрі, розмір клітини 50-120 мкм., розвинені міофібрилами, які з'єднані між собою за допомогою вставних дисків. Які функції виконують ці клітини?

- A. захисну;
- B. ендокринну;
- C. скорочення;
- D. проведення імпульсу.

7. У хворого 54 років діагностовано інфаркт міокарда. Після тромбозу лівої коронарної артерії загинула група скорочувальних клітин міокарда. За яким механізмом відбуватиметься регенерація зони пошкодження?

- A. проліферація міосимпласта;
- B. проліферація кардіоміоцитів, які залишились;
- C. секреторна активність міосателвтоцитів;
- D. проліферативна та секреторна активність фібробластів.

8. На гістологічному препараті стінки серця виявлені великі овальні клітини з ексцентричними ядрами та світлою цитоплазмою. Що це за клітини?

- A. ендокринні клітини;
- B. пейсмейкерні клітини;
- C. клітини Пуркінє;
- D. атипові кардіоміоцити.

9. При гістологічному дослідженні в одній із оболонок органу серцево-судинної системи виявлено ядровмісні анастомози, що складаються з клітин, які утворюють у контактній зоні вставні диски. З якої тканини складається ця оболонка?

- A. гладка м'язова тканина;
- B. нервова тканина;
- C. поперечно- позмуглована м'язова тканина;
- D. сполучна тканина.

10. У хворого 56 років стався серцевий напад, який супроводжувався сильним болем за грудиною, що іррадіював у нижню щелепу, ліву руку, нижче лівої лопатки, не пройшов незважаючи на прийом серцевих ліків. У пацієнта первинно діагностовано субендокардіальний інфаркт міокарда. Які структури зазнали зміни, що призвели до такого стану?

- A. м'язові клітини;
- B. фібробласти;
- C. ендотелій;
- D. макрофаги.

Відповіді:

1 - B; 2 - C ; 3 -C; 4 - C; 5 -C ; 6 - C; 7 - D ; 8 - C; 9 - C; 10 - C.

### **Література.**

1. Bhattacharyya, S. and Munshi, N. V. (2020). Development of the cardiac conduction system. Cold Spring Harb. Perspect Biol. 12, a037408. 10.1101/cshperspect.a037408 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31988140/>
2. Choi, S., Baudot, M., Vivas, O. and Moreno, C. M. (2022). Slowing down as we age: aging of the cardiac pacemaker's neural control. Geroscience 44, 1-17.10.1007/s11357-021-00420-3 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8811107/>
3. Cingolani E, Goldhaber JJ, Marbán E. Next-generation pacemakers: from small devices to biological pacemakers. Nat Rev Cardiol. 2018 Mar;15(3):139-150 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6306875/>
  - a. Easterling, M., Rossi, S., Mazzella, A. J. and Bressan, M. (2021). Assembly of the cardiac pacemaking complex: electrogenic principles of sinoatrial node morphogenesis. J. Cardiovasc. Dev. Dis. 8, 40. 10.3390/jcdd8040040 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8068396/>
4. Goodyer WR, Wu SM. Fates Aligned: Origins and Mechanisms of Ventricular Conduction System and Ventricular Wall Development. Pediatr Cardiol. 2018 Aug;39(6):1090-1098. doi: 10.1007/s00246-018-1869-9. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29594502; PMCID: PMC6093793. <https://www.researchgate.net/publication/324067594>

- a. Huo R, Hu C, Zhao L, Sun L, Wang N, Lu Y, Ye B, Deb A, Li F, Xu H. Enhancement of  $\beta$ -catenin/T-cell factor 4 signaling causes susceptibility to cardiac arrhythmia by suppressing NaV1.5 expression in mice. *Heart Rhythm*. 2019 Nov;16(11):1720-1728. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.05.015. Epub 2019 May 22. PMID: 31125668; PMCID: PMC7027965. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31125668/>
5. Kohajda Z, Loewe A, Tóth N, Varró A, Nagy N. The Cardiac Pacemaker Story-Fundamental Role of the Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> Exchanger in Spontaneous Automaticity. *Front Pharmacol*. 2020 Apr 28;11:516. doi: 10.3389/fphar.2020.00516. PMID: 32410993; PMCID: PMC7199655. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00516/full>
6. Ladejobi A, Asirvatham SJ. Redefining the electroanatomy of the cardiac conduction system. *Heart Rhythm*. 2020 Jan;17(1):131-132. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.08.021. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31449882. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31449882/>
7. Lang, D. and Glukhov, A. V. (2018). Functional microdomains in heart's pacemaker: a step beyond classical electrophysiology and remodeling. *Front. Physiol*. 9, 1686. 10.3389/fphys.2018.01686 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2018.01686/full>
8. Markowitz SM, Lerman BB. A contemporary view of atrioventricular nodal physiology. *J Interv Card Electrophysiol*. 2018 Aug;52(3):271-279. doi: 10.1007/s10840-018-0392-5. Epub 2018 Jun 16. PMID: 29909540. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04232371?tab=history&a=3>
9. Martin, K. E. and Waxman, J. S. (2021). Atrial and sinoatrial node development in the zebrafish heart. *J. Cardiovasc. Dev. Dis*. 8, 15. 10.3390/jcdd8020015 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7914448/>
10. Mohan RA, Boukens BJ, Christoffels VM. Developmental Origin of the Cardiac Conduction System: Insight from Lineage Tracing. *Pediatr Cardiol*. 2018 Aug;39(6):1107-1114. doi: 10.1007/s00246-018-1906-8. Epub 2018 May 17. PMID: 29774393; PMCID: PMC6096846. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00246-018-1906-8>
11. Zhang J, Vincent KP, Peter AK, Klos M, Cheng H, Huang SM, Towne JK, Ferng D, Gu Y, Dalton ND, Chan Y, Li R, Peterson KL, Chen J, McCulloch AD, Knowlton KU, Ross RS. Cardiomyocyte Expression of ZO-1 Is Essential for Normal Atrioventricular Conduction but Does Not Alter Ventricular Function. *Circ Res*. 2020 Jul 3;127(2):284-297. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315539. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32345129; PMCID: PMC7571547. <https://europepmc.org/article/pmc/pmc7571547>

## Тема 11

### Реакція стромальних мезенхімальних клітин на гіпоксію міокарду

#### Актуальність теми:

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК), також відомі як мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини, існують майже у всіх тканинах, і є ключовим джерелом клітин для відновлення та регенерації тканин. При патологічних станах, таких як ушкодження тканин, ці клітини мобілізуються у бік місця ушкодження.

Пошкодження тканин зазвичай супроводжується наявністю прозапальних факторів, що індукуються як вродженими, так і адаптивними імунними реакціями, на які, як відомо, реагують МСК. Справді, недавні дослідження показали, що існують двонаправлені взаємодії між МСК та клітинами-індукторами запальних процесів, які визначають результати процесів відновлення тканин, опосередкованих МСК. Хоча багато деталей цих взаємодій ще доведеться з'ясувати, ми наводимо тут синтез поточного стану цієї нової області, що швидко розвивається.

#### 1. Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати класифікацію клітин міокарду з зазначенням особливостей гістологічної будови кожного типу.
- 1.2. Пояснювати класифікацію стовбурових клітин і гістофізіологічні характеристики МСК.
- 1.3. Визначати на гістологічних препаратах малодиференційовані клітини крові.
- 1.4. Пояснювати значення і функції різних типів кардіоміоцитів.
- 1.5. Пояснювати значимість МСК для регенерації скоротливих кардіоміоцитів.

#### 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти мають знати з курсів біології, анатомії та гістології класифікацію та будову органів серцево-судинної системи, мати уявлення про гістологічну будову стінки серця, класифікувати стовбурові клітини.

#### 3. Завдання для самостійної праці під час підготовки до заняття:

##### 3.1. Теоретичні питання до заняття:

- 3.1.1. Що таке МСК? Яке їх ембріональне походження?
- 3.1.2. Загальні функції МСК;
- 3.1.3. Локалізація МСК, шляхи їх міграції;
- 3.1.4. Особливості людських МСК;
- 3.1.5. Що таке алогенні стромальні клітини? Їх значення;
- 3.1.6. Назвіть сигнальні біохімічні фактори взаємодії МСК з макрофагами;
- 3.1.7. Що таке цитокіни запалення? Їх роль у регенеративних процесах;
- 3.1.8. Що таке індуктори запальних процесів? Наведіть приклади;



3.1.9. Що таке ПВ? Охарактеризуйте їх потенційну роль у лікуванні патологій міокарду;

3.1.10. Які популяції макрофагів виникають під впливом МСК? Їх роль під час запальних процесів у міокарді

### **3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**

*а) червоний кістковий мозок; забарвлення азуром II та еозином. 06.20, ок.7.*

### **ЗМІСТ ТЕМИ**

МСК полегшують перебіг широкого спектра захворювань у доклінічних моделях, але відсутність ясності щодо механізмів їх дії, часто перешкоджає їхньому клінічному застосуванню. Терапевтичні ефекти МСК нерідко пов'язують із біоактивними молекулами, що секретуються життєздатними МСК.

Клітинна терапія серцево-судинних захворювань знаменує собою знаковий рубіж досліджень. МСК присутні у дорослих тканинах, включаючи кістковий мозок та жирову тканину, з яких їх можна легко виділити та культивувати *ex vivo*.

Наразі, опублікований досвід клінічних випробувань МСК, як серцева терапія, є досить обмеженим, і результати багатьох поточних досліджень тільки очікуються.

Отже, МСК покращують відновлення тканин, але механізм їхньої дії до кінця не вивчений. Відома гіпотеза, що МСК можуть діяти через макрофаги і, зокрема, через кардіальну жирову тканину людини.

Не менш цікаві дані зустрічаємо й у суміжних дослідженнях ролі МСК під час патологічних процесів. Наприклад:

Сепсис, як системна запальна реакція на інфекцію, є основною причиною смерті у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Попередні дослідження показали, що МСК можуть мати терапевтичний потенціал й проти сепсису.

МСК існують майже у всіх тканинах, володіючи здатністю диференціюватися в спеціалізовані типи клітин та виконувати імуномодулюючі функції. Таким чином, вони привернули велику увагу як перспективний терапевтичний кандидат.

МСК продовжують залишатися в центрі уваги академічних та галузевих дослідників, які поділяють мету розширення їх терапевтичного застосування при різних запальних та імуноопосередкованих захворюваннях.

Наприклад, аритмогенна кардіоміопатія (АКМ) характеризується заміщенням міокарда фіброзною або фіброзно-жировою тканиною та запальними інфільтратами в серці. На сьогоднішній день, хоча адипогенез

АКМ є добре вивченою програмою диференціювання, фіброз, пов'язаний з АКМ, залишається досить помітним науковим «пробілом» у знаннях.

Нещодавні дослідження також показали, що МСК можуть активуватися прозапальними сигналами, щоб ввести дві петлі негативного зворотного зв'язку в загальний шлях запалення.

Відомі дослідження, які надають докази, що підтверджують терапевтичну користь також позаклітинних везикул (ПВ). ПВ являють собою наноструктури з двошаровою ліпідною мембраною (варіант «мікросфер»), що секретуються безліччю клітин, у тому числі МСК, як засіб клітинної комунікації.

Багатьма експериментами доведено, що МСК здатні покращувати насосну функцію серця у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, проте не так багато відомо про їх механізм дії.

Було також показано, що МСК помітно покращують функцію серця після травми і є предметом клінічних випробувань, що активно продовжуються.

Велика кількість сучасних методів дозволяє як глибше осягнути роль МСК у регенеративних процесах, так і розширити кількість потенційних підходів у клітинній терапії серцевих патологій.

Атеросклеротичне реноваскулярне захворювання (РВД) призводить до артеріальної гіпертензії, хронічної хвороби нирок (ХХН) та серцево-судинних захворювань. Внутрішньониркова доставка МСК та позаклітинних везикул (ПВ), що походять з МСК, послаблює ушкодження нирок та пригнічує вивільнення запальних цитокінів при РВД свиней. Припускається, що ця стратегія також буде корисною для кардіопротекції.

Таким чином, очевидно, що МСК демонструючи великий потенціал для лікування серцево-судинних захворювань, ще й показують, як їхня терапевтична ефективність виявляє значну гетерогенність залежно від тканини походження.

## **Матеріали для самоконтролю:**

1. МСК є:

- A. Популяцією макрофагів;
- B. Різновидом стовбурових клітин;
- C. Нетиповими кардіоміоцитами;
- D. Специфічними елементами строми.

2. Характер взаємодії між МСК та індукторами запальних процесів є:

- A. Однонаправленим;
- B. Двонаправленим;
- C. Безпосередня взаємодія відсутня;

- D. Взаємодія є епізодичною.
3. Секреція біохімічних факторів МСК має ефект:
- A. модуляцію запальних та імунних реакцій;
  - B. захист від загибелі клітин;
  - C. стимуляцію ендогенних клітин-попередниць;
  - D. все, вищеперераховане.
4. Біоактивні молекули, що секретуються життєздатними МСК, мають:
- A. загальні терапевтичні ефекти;
  - B. Вбивають патогенні мікроорганізми;
  - C. Пригнічують популяції макрофагів;
  - D. Не мають суттєвого впливу на запальні та регенеративні процеси.
5. Апоптоз МСК та їх еферозитоз індукували зміни:
- A. метаболічних та запальних шляхів в макрофагах;
  - B. викликали імуносупресію;
  - C. знижували тяжкість захворювання;
  - D. все вищеперераховане.
6. МСК присутні у дорослих тканинах, включаючи:
- A. кістковий мозок;
  - B. жирову тканину;
  - C. кров;
  - D. у більшості дорослих тканин організму.
7. пластичність диференціювання МСК дозволяє:
- A. модифікувати їх для прийняття фенотипних характеристик *кардіоміоцитів* та судинних клітин;
  - B. стимулювати васкуляризацію міокарда;
  - C. відновлювати функції провідної системи;
  - D. запобігти ГІМ.
8. алогенне терапевтичне використання МСК можливе через те, що:
- A. МСК є відносно імунопривілейованими;
  - B. не реагують на антигени гістосумісності;
  - C. не впливають на запальні процеси;
  - D. інтактні до імунокомпетентних клітин.

9. Головним ефектом МСК можна вважати:

- A. Вони мають широкий спектр біохімічних впливів;
- B. покращують відновлення тканин, зокрема міокарду;
- C. мають суттєвий вплив на перебіг запальних процесів;
- D. володіють здатністю диференціюватися в спеціалізовані типи клітин та виконувати імуномодулюючі функції.

10. ПВ являють собою:

- A. Активні ферменти МСК;
- B. Прозапальні фактори;
- C. Інгібітори патогенів;
- D. наноструктури з двошаровою ліпідною мембраною.

Відповіді:

1 - B; 2 – B ; 3 -D; 4 – A; 5 –D ; 6 - D; 7 – A ; 8 - A; 9 - B; 10 - D.

**Література.**

1. A Novel Mechanism of Mesenchymal Stromal Cell-Mediated Protection against Sepsis: Restricting Inflammasome Activation in Macrophages by Increasing Mitophagy and Decreasing Mitochondrial ROS // Shuang Li, Hao Wu, at oll. - Oxidative Medicine and Cellular Longevity, Volume 2018, Article ID 3537609
2. Autologous Extracellular Vesicles Attenuate Cardiac Injury in Experimental Atherosclerotic Renovascular Disease More Effectively Than Their Parent Mesenchymal Stem/Stromal Cells // Siting Hong, Xiang-Yang Zhu, at oll. - Stem Cell Reviews and Reports volume 19, pages 700–712 (2023)
3. Bone marrow- or adipose-mesenchymal stromal cell secretome preserves myocardial transcriptome profile and ameliorates cardiac damage following ex vivo cold storage // Susan R. Scott, Keith L. March, at oll. - Journal of Molecular and Cellular Cardiology, Volume 164, March 2022, Pages 1-12
4. Cardiac Nestin+ Mesenchymal Stromal Cells Enhance Healing of Ischemic Heart through Periostin-Mediated M2 Macrophage Polarization // Yan Liao, Guilan Li, at oll. - Molecular Therapy, Volume 28, Issue 3, 4 March 2020, Pages 855-873
5. Concise review: Adult mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory diseases: How well are we joining the dots? // Matthew D. Griffin, Stephen J. Elliman, at oll. - Stem Cells, Volume 31, Issue 10, October 2013, Pages 2033–2041
6. Concise Review: Two negative feedback loops place mesenchymal stem/stromal cells at the center of early regulators of inflammation // Darwin J. Prockop. - Stem Cells, Volume 31, Issue 10, October 2013, Pages 2042–2046
7. Dynamic Interstitial Cell Response during Myocardial Infarction Predicts Resilience to Rupture in Genetically Diverse Mice // Elvira Forte, Daniel A. Skelly, at oll. - Cell Reports, Volume 30, Issue 9, 3 March 2020, Pages 3149-3163.e6

8. Excess TGF- $\beta$ 1 Drives Cardiac Mesenchymal Stromal Cells to a Pro-Fibrotic Commitment in Arrhythmogenic Cardiomyopathy // Angela Serena Maione, Ilaria Stadiotti, at oll. - *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(5), 2673.
9. Extracellular Vesicles from Mesenchymal Stromal Cells for the Treatment of Inflammation-Related Conditions // Sean T. Ryan, Elham Hosseini-Beheshti, at oll. - *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(6), 3023
10. How mesenchymal stem cells interact with tissue immune responses // Yufang Shi, Juanjuan Su, at oll. - *Trends in Immunology*, Volume 33, Issue 3, March 2012, Pages 136-143
11. Human Macrophage Regulation Via Interaction With Cardiac Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells // Shimrit Adutler-Lieber, Tammar Ben-Mordechai, at oll. - *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 18(1) 78-86, 2013
12. Human cardiosphere-derived stromal cells exposed to SARS-CoV-2 evolve into hyper-inflammatory/pro-fibrotic phenotype and produce infective viral particles depending on the levels of ACE2 receptor expression // Alessandra Amendola, Gloria Garoffolo, at oll. - *Cardiovascular Research*, Volume 117, Issue 6, 1 June 2021, Pages 1557–1566
13. Immune Dysregulation in HFpEF: A Target for Mesenchymal Stem/Stromal Cell Therapy // Ruxandra I. Sava, Carl J. Pepine, at oll. - *J. Clin. Med.* 2020, 9(1), 241.
14. Immunomodulation by systemic administration of human-induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stromal cells to enhance the therapeutic efficacy of cell-based therapy for treatment of myocardial infarction // Si-Jia Sun,1 Wing-Hon Lai, at oll. - *Theranostics.* 2021; 11(4): 1641–1654.
15. Intravenously delivered mesenchymal stem cells prevent microvascular obstruction formation after myocardial ischemia/reperfusion injury // Junzhuo Wang, Ziwei Chen, at oll. - *Basic Research in Cardiology* volume 115, Article number: 40 (2020)
16. Intrapericardial Administration of Secretomes from Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Stromal Cells: Effects on Immune-Related Genes in a Porcine Model of Myocardial Infarction // María Ángeles de Pedro, María Pulido, at oll. - *Biomedicines* 2022, 10(5), 1117
17. Left Ventricular Dysfunction Switches Mesenchymal Stromal Cells Toward an Inflammatory Phenotype and Impairs Their Reparative Properties Via Toll-Like Receptor-4 // Nili Naftali-Shani, La-Paz Levin-Kotler, at oll. - *Circulation.* 2017;135:2271–2287
18. Mesenchymal Stromal Cells but Not Cardiac Fibroblasts Exert Beneficial Systemic Immunomodulatory Effects in Experimental Myocarditis // Konstantinos Savvatis, Sophie van Linthout, at oll. - July 17, 2012, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041047>
19. Mechanisms governing the therapeutic effect of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles: A scoping review of preclinical evidence // Carolina

- Soler-Botija, Marta Monguió-Tortajada, at oll. - *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 147, March 2022, 112683
20. MR-guided pulsed focused ultrasound improves mesenchymal stromal cell homing to the myocardium // Kee W. Jang, Tsang-Wei Tu, at oll. - 17 October 2020, <https://doi.org/10.1111/jcmm.15944>
21. Mesenchymal stromal cell apoptosis is required for their therapeutic function // Swee Heng Milon Pang, Joshua D’Rozario, at oll. - *Nature Communications*, volume 12, Article number: 6495 (2021)
22. Pluripotent stem cell-derived mesenchymal stromal cells improve cardiac function and vascularity after myocardial infarction // Sujitha Thavapalachandran, Thi Yen Loan Le, at oll. - *Cytotherapy*, Volume 23, Issue 12, December 2021, Pages 1074-1084
23. The interstitium in cardiac repair: role of the immune–stromal cell interplay // Elvira Forte, Milena Bastos Furtado, Nadia Rosenthal. - *Nature Reviews Cardiology* volume 15, pages 601–616 (2018)
24. Therapeutic factors secreted by mesenchymal stromal cells and tissue repair // Ryang Hwa Lee, Joo Youn Oh, , at oll. - July 2011, <https://doi.org/10.1002/jcb.23250>
25. The Initial Cardiac Tissue Response to Cryopreserved Allogeneic Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stromal Cells in Rats with Chronic Ischemic Cardiomyopathy // Bjarke Follin, Cecilie Hoeg, at oll. - *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(21), 11758
26. The Immunomodulatory Functions of Mesenchymal Stromal/Stem Cells Mediated via Paracrine Activity // Yueyuan Zhou, Yusuke Yamamoto, at oll. - *J. Clin. Med.* 2019, 8(7), 1025
27. The Role of Small Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stromal Cells on Myocardial Protection: a Review of Current Advances and Future Perspectives // Hongkun Wu, Xingkai Qian, Guiyou Liang. - *Cardiovascular Drugs and Therapy* (2023) p 258
28. Unraveling the Mesenchymal Stromal Cells' Paracrine Immunomodulatory Effects // Magali J. Fontaine, Hank Shih, , at oll. - *Transfusion Medicine Reviews*, Volume 30, Issue 1, January 2016, Pages 37-43
29. Wharton’s Jelly Mesenchymal Stromal Cells and Derived Extracellular Vesicles as Post-Myocardial Infarction Therapeutic Toolkit: An Experienced View // Noelia Muñoz-Domínguez, Santiago Roura, at oll. - *Pharmaceutics* 2021, 13(9), 1336

## Тема 12

### Механізми синтезу гормонів щитоподібно залози та їх порушення

#### Актуальність теми:

Продуктом синтетичної діяльності щитоподібної залози є водовмісні гормони - 3,5,3'- трийодтиронін (трийодтиронін, T3) і 3,5,3'5'-тетрайодтиронін (тироксин, T4) та кальцитоніну. Дія гормонів щитоподібної залози різноманітна і впливає на роботу майже кожного органу в організмі людини. Кальцитонін приймає участь у регуляції гомеостазу кальцію шляхом активації функції остеобластів та пригніченням діяльності остеобластів кісткової тканини. T3 та T4 стимулюють обмін білків, жирів, вуглеводів, підтримують водно-сольовий баланс, відповідають за стимуляцію теплоутворення, впливають на частоту серцевих скорочень, репродуктивні функції. Інтенсивність роботи щитоподібної залози впливає на психоемоційний стан та інтелект людини. Отже, детальне вивчення механізмів синтезу гормонів щитоподібної залози є необхідним пунктом навчальної програми студентів-медиків.

#### 1. Конкретні цілі:

- 1.1. Пояснювати класифікацію органів ендокринної системи. Вказати, яке місце в ній відведено для щитоподібної залози.
- 1.2. Пояснювати ембріональний розвиток щитоподібної залози і окремо всіх елементів її паренхіми.
- 1.3. Визначати на гістологічних препаратах ендокринні клітини щитоподібної залози.
- 1.4. Пояснювати значення і функції різних гормонів щитоподібної залози.
- 1.5. Пояснювати особливості синтезу різних гормонів щитоподібної залози.

#### 2. Базові знання, вміння, навички, необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція)

Студенти мають знати з курсів біології, анатомії та гістології класифікацію та будову органів ендокринної системи, локалізацію і будову щитоподібної залози, мати уявлення про гістологічну будову щитоподібної залози, класифікувати її гормони.

#### 3. Завдання для самостійної праці підчас підготовки до заняття:

##### 3.1. Теоретичні питання до заняття:

- 3.1.1. Якими клітинами представлений фолікул щитоподібної залози?
- 3.1.2. Які етапи синтезу кальцитоніну?
- 3.1.3. Як регулюється концентрація кальцитоніну?
- 3.1.4. Яке захворювання пов'язане з високою концентрацією кальцитоніну?
- 3.1.5. Які етапи синтезу тироксину та трийодтироніну?

3.1.6. Чи має клінічне значення зниження або збільшення концентрації гормонів щитоподібної залози?

3.1.7. Що таке мутації NIS?

3.1.8. Як відбувається транспорт тиреоїдних гормонів через плазматичну мембрану?

3.1.9. Які є рецептори гормонів щитовидної залози?

3.1.10. Які ви знаєте аутоімунні захворювання щитоподібної залози?

## **3.2. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**

*а) щитоподібна залоза; забарвлення азуром II та еозином. 06.20, ок.7.*

## **ЗМІСТ ТЕМИ**

### **Морфологія щитоподібної залози**

Щитоподібна залоза є важливою частиною ендокринної системи. Розташована залоза на передній частині шиї і має форму метелика. Це невелика паренхіматозна залоза, її вага та розміри індивідуальні.

Структурно-функціональною одиницею щитоподібної залози є фолікул. Їх налічується сотні, вони різні за діаметром та можуть мати різні форми (овальні, круглі).

Найчисленнішими клітинами щитоподібної залози є тироцити. Цитоплазма цих клітин фарбується слабо-базофільно. В центрі клітини знаходиться округле ядро, над ним розташовується комплекс Гольджі та наявні органели загального призначення.

Другий тип клітин фолікулярного епітелію – С-клітини (кальцитоніноцити, парафолікулярні клітини), розвиваються із клітин нервового гребеня.

### **Секреторний цикл кальцитоніну (СТ)**

Кальцитонін – це поліпептидний гормон, який складається з 32 амінокислотних залишків. Попередником кальцитоніну є прекальцитонін (Pre-ProCT), що містить в своєму складі 141 амінокислоту. Дані літератури свідчать, що існує нетиреоїдний кальцитонін-подібний пептид. Так передміхурова залоза здатна синтезувати, а також присутній у нервовій системі.

### **Синтез гормонів щитоподібної залози.**

Тиреоїдні гормони, що синтезує залоза мають ключове значення для нормального росту та розвитку організму в цілому. Процес синтезу гормонів – трийодтироніну (Т3) і трийодтироксину (Т4) проходить в декілька етапів.

### **Мутації NIS: базолатеральний ефект транспорту йодиду**

NIS представляє собою глікопротеїн 13-трансмембранного домену, який виконує функцію посередника в активному транспорті йоду у різних тканинах, таких як щитовидна залоза, слинні залози, шлунок, молочні залози та тонкий кишківник.



## **Мутації PDS: дефект апікального транспорту йодиду (синдром Пендера)**

Пендрин - це аніонообмінник з широким спектром можливостей, який присутній у щитоподібній залозі, внутрішньому вусі та нирках. У тканині щитовидної залози пендрин локалізується на апікальній мембрані тироцитів. Вважається, що він виконує функцію опосередкованого апікального транспорту йодиду.

### **Транспорт тиреоїдних гормонів через плазматичну мембрану**

Через плазматичну мембрану тиреоїдні гормони транспортуються за участю білків-переносників, оскільки тиротропні гормони є похідними амінокислот. Концепція плазматичного транспорту вперше була запропонована німецькими вченими Говіндом Рао і Хайнцем Бройером.

### **Рецептори гормонів щитовидної залози**

Передача сигналів тиреоїдних гормонів може проходити двома різними способами: негеномним та геномним.

### **Регуляція функцій щитоподібної залози**

Тиреотропін-релізінг-гормон (ТРГ) виробляється гіпоталамусом відповідно до різних чинників і стимулює вивільнення тиреотропного гормону (ТТГ) з аденогіпофізу. ТТГ взаємодіє з рецепторами фолікулярних клітин щитоподібної залози за участю циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) та фосфатидилінозитол-3-кінази.

### **Порушення функцій щитоподібної залози**

Дефіцит або надлишок тиреоїдних гормонів може призвести до несприятливих наслідків для здоров'я людини. Найпоширенішим симптомом дисфункції щитоподібної залози є зоб. Він може бути наслідком як гіпо- так і гіпертеріозу.

## **Матеріали для самоконтролю:**

1. Гладка мускулатура відповідає за процес перистальтики. Яке з наведених тверджень щодо перистальтики є правильним?

- A. Перистальтика мимоволі контролюється.
- B. Перистальтика відбувається в порожнині рота.
- C. Ви можете подумки контролювати перистальтику після проковтування їжі.
- D. Перистальтика в товстій кишці не відбувається.

2. Що регулює перистальтику кишечника?

- A. Плечове сплетення
- B. Крижове сплетення
- C. сплетіння Ауербаха
- D. дискоїдне сплетення

3. Мінімальна перистальтика в:
- A. Стравохід
  - B. Дванадцятипала кишка
  - C. Пряма кишка
  - D. Шлунок
4. В гістологічному препараті представлений поперечний зріз стінки порожнистого органу, слизова оболонка якого вкрита багат шаровим плоским незроговілим епітелієм. Який це орган?
- A. Стравохід.
  - B. 12-пала кишка.
  - C. Товста кишка.
  - D. Матка.
  - E. Апендикс
5. Хворий 60 років тривалий час лікується з приводу хронічного гастриту. При ендоскопії шлунка спостерігаються зміни з боку епітелію слизової оболонки. Який епітелій зазнав змін?
- A. Одношаровий циліндричний залозистий
  - B. Одношаровий циліндричний з облямівкою
  - C. Одношаровий циліндричний війчастий
  - D. Одношаровий багаторядний
  - E. Одношаровий плоский
6. В біоптаті слизової оболонки ротової порожнини виявляються морфологічні ознаки ясен. Які особливості будови слизової оболонки ясен можна спостерігати в нормі?
- A. Нерухомо зрощена з окістям, власна пластинка утворює високі сосочки, відсутня м'язова пластинка
  - B. Пухко зрощена з окістям, добре виражена м'язова пластинка
  - C. Відсутня м'язова пластинка, підслизова основа добре розвинута
  - D. Власна та м'язова пластинки відсутні
  - E. Вміщує багато дрібних слинних залоз
7. У хворого на хронічний ентероколіт виявлено порушення травлення та всмоктування білків у тонкій кишці внаслідок недостатньої кількості дипептидаз у кишковому соці. Функція яких клітин порушена?
- A. Клітин Панета

- В. Стовпчастих з облямівкою
- С. Стовпчастих без облямівки
- Д. Келихоподібних
- Е. Ендокриноцитів

8. При запальних захворюваннях шлунку пошкоджується покривний епітелій слизової оболонки. Який епітелій страждає при цьому?

- А. Одношаровий призматичний залозистий
- В. Одношаровий плоский
- С. Одношаровий кубічний мікроворсинчастий
- Д. Одношаровий кубічний
- Е. Багатошаровий кубічний

9. При захворюваннях слизової оболонки тонкої кишки страждає функція всмоктування. Який епітелій відповідає за цю функцію?

- А. Одношаровий призматичний з облямівкою
- В. Одношаровий кубічний
- С. Одношаровий призматичний війчастий
- Д. Багатошаровий плоский
- Е. Багатошаровий кубічний

10. Деякі захворювання тонкої кишки пов'язані з порушенням функції екзокриноцитів з ацидофільними гранулами (клітини Панета). Де розташовані ці клітини?

- А. На дні кишкових крипт
- В. На апікальній частині кишкових ворсинок
- С. На бокових поверхнях кишкових ворсинок
- Д. У місці переходу ворсинок в крипти
- Е. У верхній частині кишкових крипт

Відповіді:

1 - А 2 – А ; 3 -А; 4 – А; 5 –А ; 6 - А; 7 – А ; 8 - А; 9 - А; 10 - А.

### **Література.**

1. Гістологія, цитологія, ембріологія. Підручник для студентів ВНЗ МЦЗ України За ред. О.Д.Луцика і Ю.Б.Чайковського. – Вінниця, Нова Книга, 2018 – 591с.
2. В.Н. Нечипорук, М. Сучасні погляди на біосинтез і механізм дії тиреоїдних гормонів / В.Н. Нечипорук, М.М. Корда // Медична та клінічна хімія. - 2015. - Т.17. №2 - стр.88
3. Фармакологія за Рангом і Дейлом : пер. (-го англ.вид.: у 2 т. Т.1 / Джеймс М. Рітер, Род Флафер, Грем Гендерсон, Юн Конг Лоук, Девід Мак'юен, Гамфрі

- П. Ранг ; наук. Ред.. пер. : Ганна Зайченко, Микола Хайтович. – К. : ВСВ “Медицина “, 2021. – хіі, 588 с.
4. Ciril S., Anyetei-Anum, Vincent R. Rogerro, and Lizabeth A. Allison Thyroid hormone receptor localization in target tissues / *J.Endocrinol* 2018 Apr; 237(1):R19-R34 12. doi: [10.1530/JOE-17-0708](https://doi.org/10.1530/JOE-17-0708)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5843491/>
  5. Hernando Vargas-Uricoechea Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid *Cells* 2023, 12(6), 918; <https://doi.org/10.3390/cells12060918>  
<https://www.mdpi.com/2073-4409/12/6/918>
  6. Federica Sapanaro, Simona Sestito, Massimiliano Runfola, Simona Rapposelli, Grazia Chiellini elective Thyroid Hormone Receptor-Beta (TR $\beta$ ) Agonists: New Perspectives for the Treatment of Metabolic and Neurodegenerative Disorders *Front.Med.*, 09 July 2020 Volume 7 – 2020  
<https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00331>
  7. Laura Masi and Maria Lusia Brandi. Calcitonin and calcitonin receptors / *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* – 2007 May-Aug; 4(2): 117-122  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2781237/>
  8. Lorena Licata, Cristina A. DibFsdso, Marco Vacante, Francesco Basile, Antonio Bionds, Pierina Richiusa, Alessandra Gurrera, Roberto Ciuns / A Rare Case of Negative Serum Calcitonin in Metastatic Medulary Thyroid Carcinoma:Diagnosis, Treatment, and Follow-Up Strategy. *American Journal of Cas Reports* 11 September 2022  
<https://amjcaserep.com/abstract/full/idArt/935207>
  9. Mahin Hashemipour, **Fahimeh Soheilipour**, Sakineh Karimizare, Hossein Khanahmad, Morteza Karimipour, Sepideh Aminzadeh, Leila Kokabee, Massoud Amini, Silva Hovsepien, and Rezvaneh Hadian / Thyroid Peroxidase Gene Mutation in Patients with Congenital Hypothyroidism in Isfahan, Iran / *International Journal of Endocrinologi* Aug.2012  
<https://www.hindawi.com/journals/ije/2012/717283/>
  10. Mercedes Fernández, Micaela Pannella, Vito Antonio Baldassarro, Alessandra Flagelli, Giuseppe Alastra, Luciana Giardino, and Laura Calzà Thyroid Hormone Signaling in Embryonic Stem Cells: Crosstalk with the Retinoic Acid Pathway *International Journal Molecular Sciences*. 2020 Dec; 21(23): 8945. doi: [10.3390/ijms21238945](https://doi.org/10.3390/ijms21238945)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7728128/>
  11. Min Jung Kwak Clinical genetics of defects in thyroid hormone synthesis. *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 2018;23(4): 169-175.  
<https://e-apem.org/journal/view.php?doi=10.6065/apem.2018.23.4.169>
  12. Mirjana Babic Leko, Lea Langer Horvat, Patrick R. Hof, Goran Simic. Environmental Factors That Affect Parathyroid Hormone and Calcitonin Levels/ *Molecular Sciences Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23(1), 44; <https://doi.org/10.3390/ijms23010044>  
<https://www.mdpi.com/1422-0067/23/1/44>

13. Rudolf Hoermann, John E.M. Midgley, Rolf Larisch and Johannes W. Dietrich Resent Advances in Thyroid Hormone Regulation: Toward a New Paradigm for Optimal Dsagnosis and Treatment *Endocrinol.*, 22 December 2017  
Volume 8 - 2017  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2017.00364/full>
14. Sandra Incerpi, Fabio Gionfra, Roberto De Vito, Zulema A. Percario, Stefano Leone, Davide Gnocchi, Miriam Rossi, Francesco Caruso, Sergio Scapin, Paul J. Davis, Hunh-Yun Lin, Elisabetta Affabris, and Jens Z. / Pedersen Extranuclear effects of thyroid hormones and analogs during development: An old mechanism with emerging roles / *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022 Sep 23. doi: [10.3389/fendo.2022.961744](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.961744)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9540375/>
15. Sun Jung Kim, Hyeok Jun Yun, Su-Jin Shin, Yong Sang Lee Hang-Seok Chang Serum Calcitonin-Negative Medullary Thyroid Carcinoma: A Case Series of 19 Patients in a Single Center .*Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 747704  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8602843/>
16. Ulrich Schweizer, Jörg Johannes, Dorothea Bayer, and Doreen BraunStructure and Function of Thyroid Hormone Plasma Membrane Transporters *Eur Thyroid J.* 2014 Sep; 3(3): 143–153 doi: [10.1159/000367858](https://doi.org/10.1159/000367858)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4224232/>