

**Полтавський державний медичний університет
Кафедра гістології, цитології та ембріології**

Лекція. Кровотворення

Завідувач кафедри
Лауреат Державної премії України в галузі науки і
техніки
доктор медичних наук, професор
Шепітько В.І.

План лекції

- 1. Загальна характеристика органів кровотворення.
- 2. Ембріональний гемопоез.
- 3. Постембріональний гемопоез.
- 4. Сучасна теорія кровотворення.
- 5. Особливості стовбурових клітин.
- 6. Характеристика клітин усіх класів кровотворення.

ГЕМОГРАМА

- Еритроцити (RBC) – $4,5 \pm 1,5 \times 10^{12}/\text{л}$
- Гемоглобін (HGB) – ж. 130-140 г/л, ч. 140-150 г/л
- КП – 0,86-1,05
- Гематокрит (HCT, Ht) – ж. $42 \pm 5\%$, ч. $47 \pm 7\%$
- ШОЕ (ESR) – ж. 3-15, ч. 1-10 мм/час
- Тромбоцити (PLT) – $150-450 \times 10^9/\text{л}$
- Лейкоцити (WBC) – $7,5 \pm 3,5 \times 10^9/\text{л}$
- Гранулоцити:
 - 1) Базофільні – 0-1% (до $0,06 \times 10^9/\text{л}$)
 - 2) Нейтрофільні:
 - юні – 0-1%
 - паличкаядерні – 1-5%
 - сегментоядерні – 40-70% ($2,2-4,2 \times 10^9/\text{л}$)
 - 3) Ацидофільні – 0-5% ($0,1-0,3 \times 10^9/\text{л}$)
- Лімфоцити – 20-35% ($1,5-2,8 \times 10^9/\text{л}$)
- Моноцити – 8-10% ($0,2-0,55 \times 10^9/\text{л}$)

ОСНОВНІ ЗМІНИ ГЕМОГРАМИ

- ГЕМАТОКРИТ – співвідношення між клітинами і плазмою крові.
- КП – співвідношення кількості гемоглобіна до числа еритроцитів.
- - ЦИТОЗ – збільшення кількості клітин
- - ПЕНІЯ – зменшення кількості клітин
- ЗСУВ ЛФ ВЛІВО – збільшення кількості молодих форм лейкоцитів
- АНІЗОЦИТОЗ – поява мікро- и макроцитів (більше 20%)
- ПОЙКІЛОЦИТОЗ – поява неправильних форм еритроцитів (більше 20%) – ехіноцити, пойкилоцити, дакроцити, планоцити, сфероцити.
- підвищення ШОЕ

- Гемопоез — утворення клітин крові (кровотворення), яке відбувається в кровотворних органах.

Термінологія:

- Рестрикція (лат. restrictio -обмеження) – ступеневе обмеження;
- Комітування (*англ. commit, -доручати*) - програмування окремого напрямку диферінціювання або програмування на синтез одного окремого продукту, т.б. потенцій клітин.
- Компартмент - (compartment) - буквально означає відділ, відсік, відділення.
- Дивергéнтний - від лат. divergere – розходитися;
- Конвергентний - від лат. Convergere - сходитися;

Термінологія:

- Тотипотентні СК – (totus - весь) стовбурові клітини утворюються при злитті яйцеклітини та сперматозоїда і в результаті декількох перших ділень заплідненої яйцеклетки. Ці клітини можуть диференціюватися в ембріональні та екстраембріональні (наприклад трофобласт – клітини плаценти та ін.) типи клітин;
- Плюрипотентні СК -походять від тотипотентних клітин і можуть диференціюватися в будь-який із трьох зародкових листків (ендодерма, мезодерма, ектодерма) ;
- Поліпотентні або мультипотенті СК дають початок клітинам різних тканин, але ця здатність обмежена межами одного зародкового листка. Наприклад: ектодерма дає початок нервовій системі, органам чуття, передньому та задньому відділам кишкової трубки, шкірному епітелію. Із мезодерми формується хрящова тканина і кістковий скелет, кровоносні судини, нирки і м'язи` і т.д.

Термінологія:

- Олігопотентні СК - диференціюються тільки в близькі по властивостям типи клітин, наприклад: гемопоетичні стовбурові клітини диференціюються тільки в червоні клітини крові, білі клітини крові, тромбоцити і т.д;
- Уніпотентні СК - (клітини-попередники, бласти) — незрілі клітини, які уже не являються стовбуровими, так як можуть утворювати лише один тип клітин. Вони здатні до багаточисельного самовідтворення, що дає їм змогу бути чисельним джерелом клітин одного конкретного типу і відрізняє їх від не стовбурових. Однак їх здатність до самовідтворення обмежена окремою чисельністю ділень, що також відрізняє їх від істинно стовбурових клітин. До клітин-попередників відносяться, наприклад, деякі із міосателітоцитів, які беруть участь в утворенні скелетної та м'язової тканини.

Гемопоез

- Згідно унітарної теорії кровотворення родоначальниця всіх формених елементів крові — стовбурава кровотворна клітина (СКК).
- Вона повільно і регулярно розмножується; її нащадки (поліпотентні стовбурові клітини) також пролиферують і дають початок декільком різним типам уніпотентних комітованих клітин.
- Комітовані клітини інтенсивно діляться, в результаті чого утворюються клітини—попередники зрілих клітинних типів.
- Проліферативну активність стовбурових клітин модулюють колонієстимулюючі фактори та інтерлейкіни.

Олександр Олександрович Максимов (1874-1928)



- Він постулював існування стовбурової кровотворної клітини (на засіданні Товариства Гематологів в Берліні 1 червня 1909 року він ввів поняття «**Stammzelle**»).
- активне впровадження методу тканинних культур в Росії,
- розробка гіпотези про існування «полібластів»,
- експериментально-наукове обґрунтування унітарної теорії кровотворення,
- введення в науку поняття про стовбурові клітини— це лише незначна частина заслуг А.А. Максимова, на основі яких розробляється сучасна клітинна біологія і регенеративна медицина не тільки в Росії, але і в усьому світі.

Принципово важливим для наступного вивчення кровотворення виявилось відкриття О. О. Максимовим 4-х груп клітин в кровотворних тканинах:

- 1.клітинні покоління з необмеженою потенцією розвитку,
2. клітинні покоління з частково обмеженою потенцією розвитку,
- 3.клітинні покоління з чітко обмеженою потенцією,
- 4.повністю диференційовані клітини, які завершують суїцидальний круг розвитку.



Образцов Василь Парменович (1849-1920) - терапевт

- новатор в області методів діагностики захворювань сецево-судинної і травної систем.
- В 1880 році захистив дисертацію «До морфології утворення крові в кістковому мозку у ссавців».
- З 1888 — завідуючий відділенням Олександрівської лікарні в Києві,
- з 1891 доцент, з 1893 професор Київського університету.
- В 1904-1918 очолював терапевтичну клініку медичного факультету Київського університету (буд. № 17 по бульвару Шевченко), яка пізніше, уже як міська лікарня №22, була названа його іменем.



- У вченні унітаристів слід визнати вагоме положення про те, що як сам поліморфізм родоначальних клітин, так і те, що той або інший напрямок їх спеціального розвитку залежить від умов, в які вони потрапляють.
- У випадку виселення родоначальних клітин (лімфоцитів) із судинного русла в район запального вогнища утворюються сполучнотканинні клітини (фіброцити); великий лімфоцит, знаходячись в лімфоїдній тканині, дає малий лімфоцит, а в мієлоїдній тканині в екстраваскулярних умовах — гранулоцит, в умовах інтраваскулярних — нормобласт.

Зав'язін Олексій Олексійович (1886-1945) - гістолог, академік АН СРСР (1943) і АМН СРСР (1944), генерал-майор медичної служби (1944)

- Основні напрямки досліджень:
- порівняльна гістологія нервової системи, крові, сполучної тканини
- розвиток сполучної тканини в умовах експериментального асептичного запалення у червів, членистоногих, молюсків, хордових.
- Створив теорію паралелізмів (тканини, які виконують у тварин різних типів однакові функції, виявляють подібні риси будови і паралельні напрямки еволюції).
- Один із засновників еволюційної гістології.



- О.О. Заварзін – видатний учений і пристрасний патріот, закінчив в 1942 р. монографію, в якій узагальнені результати 20-річного вивчення гістології сполучної тканини і крові, він зробив в ній присвячення: «Великій перемозі над варварством і мракобіссям, святій пам`яті загиблих в боротьбі за цю світлу справу, своїй великій, чудесній Батьківщині цю книгу присвячує автор».
- Заварзін вічно був войовничим, завжди молодим. Натура кипляча, імпульсивна. Його моральна особистість не допускала ні найменшої угоди зі своїми переконаннями. Наукова діяльність його яскрава і самобутня.

Хлопін Микола Григорович (1897-1961)

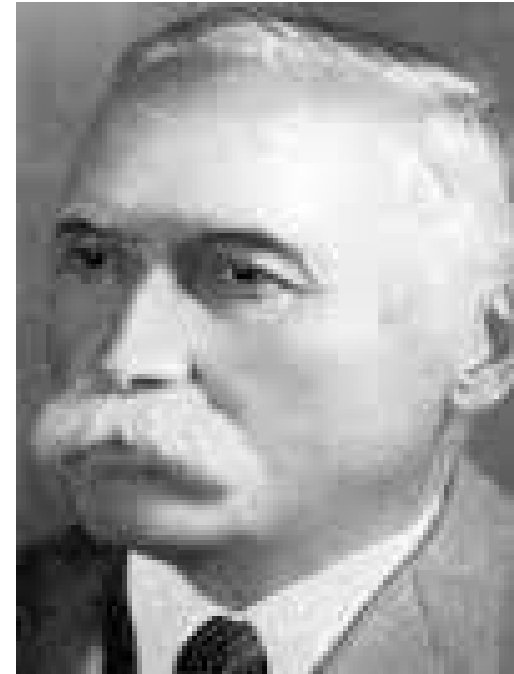
— гістолог, дійсний член АМН СРСР

- Теорія дивергентного розвитку тканин — еволюція тканин відбувається на основі тих же закономірностей, що і еволюція організмів, тобто насамперед дивергентно. (**Дивергéнтний** (від лат. *divergere* – розходитися; **Конвергентний** (від лат. *convergere* – сходиться))
- Класифікація епітеліальних тканин (епідермальні, ентеродермальні, нефродермальні і целодермальні) розроблена в 1934 році.
- Метод культури тканин — модифікований для цілей вивчення проблем диференціювання, детермінації і класифікації тканин, широко застосований в гістологічних дослідженнях.



Крюков Олександр Миколайович (1878-1952)

- Один із основоположників сучасної *гематології*;
- створив помірно унітарну теорію кровотворення,
- вияснив роль авітамінозу в розвитку перніціозної анемії.



Богомолець Олександр Олександрович(1881-1946)

патофізіолог і громадський діяч, 7-й президент АН України, академік і віце-президент АН СРСР і АМН СРСР. Лауреат Сталінської премії першого ступеня

- довів, що сполучна тканина виконує важливі захисні функції.
- В ній утворюються антитіла проти патогенних мікробів, її клітинні елементи беруть участь у фагоцитозі.
- Саме в сполучній тканині розігрується найважливіша захисна реакція організму – запалення.



Періоди гемопоезу

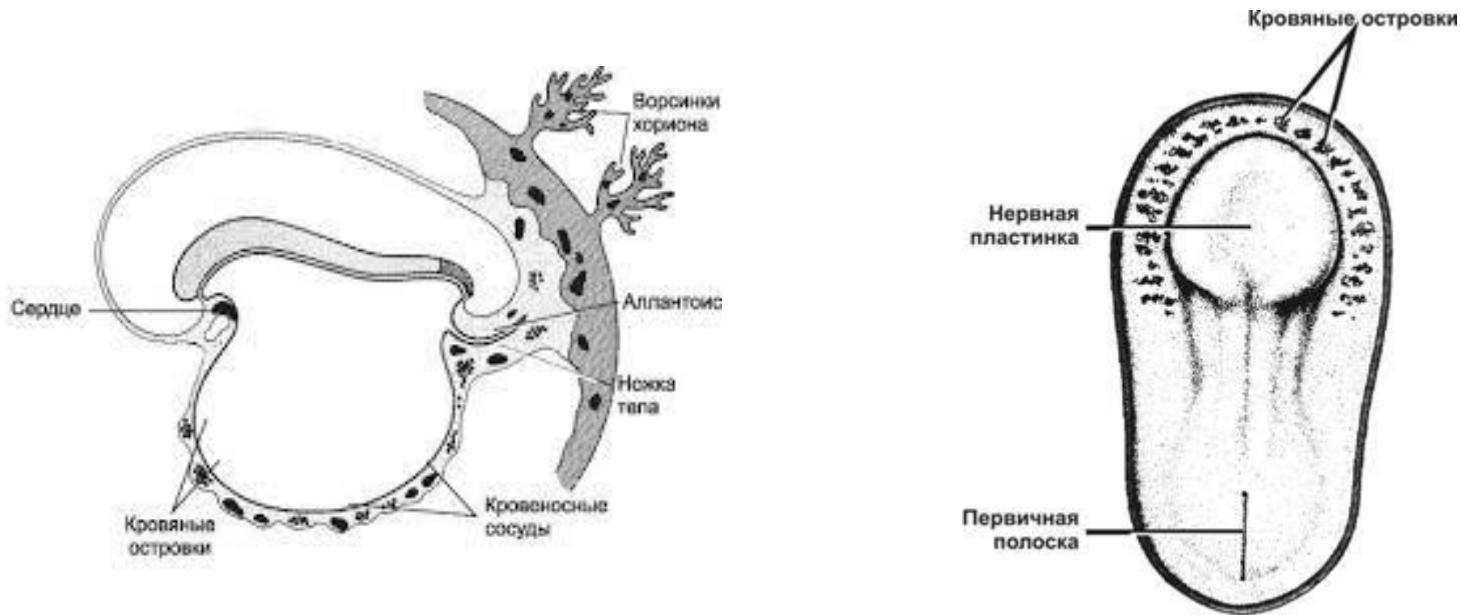
- *Пренатальний* (внутрішньоутробний) - починається на ранніх стадіях розвитку зародка та призводить до утворення системи крові.
- *Постнатальний* (після народження) – забезпечує життєдіяльність організму за рахунок функціонування клітин крові, їх загибелі і утворення нових клітин.

ПРЕНАТАЛЬНИЙ ГЕМОПОЕЗ

- У ембріона і плода послідовно та з частковим перекриванням по часу виникнення і загасання виділяють стадії:
 - 1.мегалобластичну,
 - 2.гепатоспленотимічну,
 - 3.медулярну (кістковомозкове кровотворення).

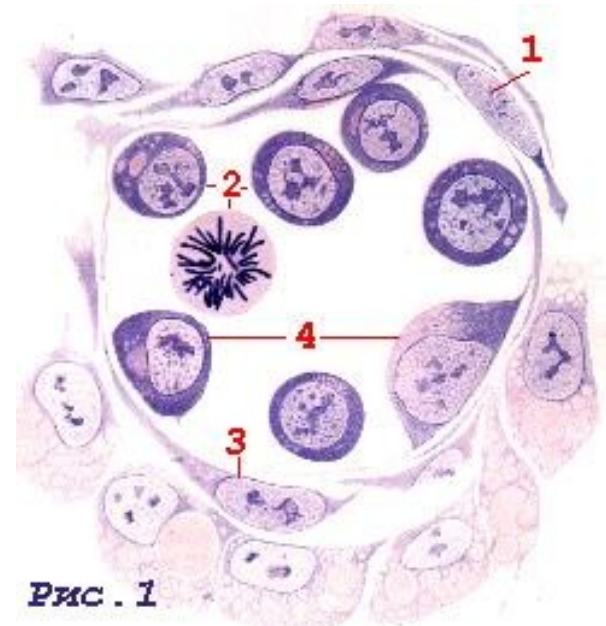
1.МЕГАЛОБЛАСТИЧНА СТАДІЯ

- У позазародковій мезодермі жовткового мішка на протязі 3-го тижня формуються скупчення мезенхімних клітин — кров'яні островці.



- Клітини, розміщені по периферії островця, диференціюються в ендотеліальні клітини первинних кровоносних судин (3).

- В центральній частині островця утворюються первинні клітини крові (2, 4) - первинні еритробласти - великі клітини, які мають ядро і ембріональний Hb.

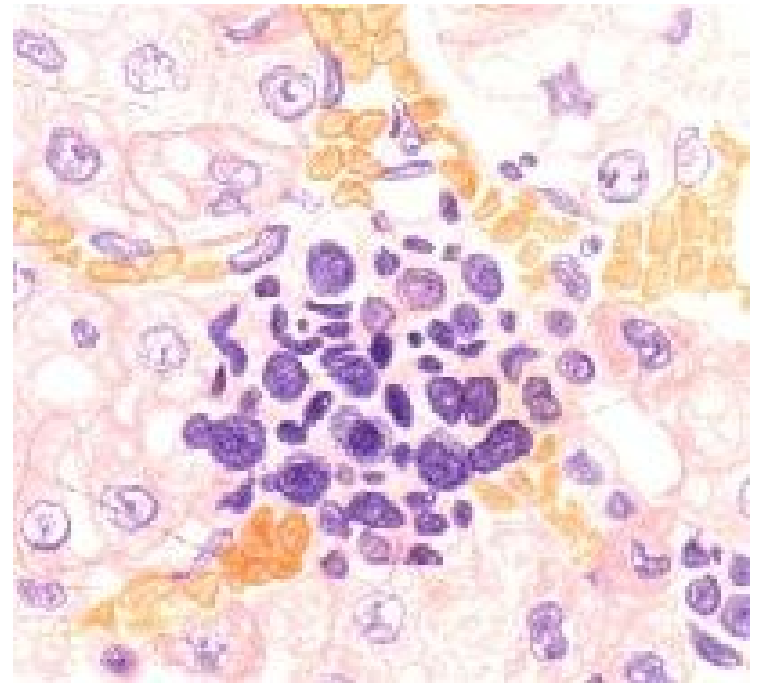


- Лейкоцитів і тромбоцитів на цій стадії немає.
- На 12-му тижні кровотворення в жовтковому мішку закінчується.

2. ГЕПАТОСПЛЕНОТИМІЧНА СТАДІЯ

Гепатоспленотимічна стадія починається на 2 місяці розвитку, коли стовбурові кровотворні клітини заселяють печінку, селезінку і тимус.

- **Печінка.** В печінці кровотворення починається на 5–6 тижні розвитку. Тут утворюються еритроцити, гранулоцити і тромбоцити. До кінця 5-го місяця інтенсивність гемопоезу в печенці зменшуться, але в невеликій мірі продовжується ще декілька тижнів після народження.



- **Селезінка.** Гемопоез в селезінці найбільш проявляється з 4 по 8 місяць внутрішньоутробного розвитку. Тут утворюються еритроцити і невелика кількість гранулоцитів та тромбоцитів. Безпосередньо перед народженням важливою функцією селезінки стає утворення лімфоцитів.
- **Тимус.** В виличковій залозі перші лімфоцити з`являються на 7–8 тижні.

3. КІСТКОВОМОЗКОВЕ КРОТВОРЕННЯ

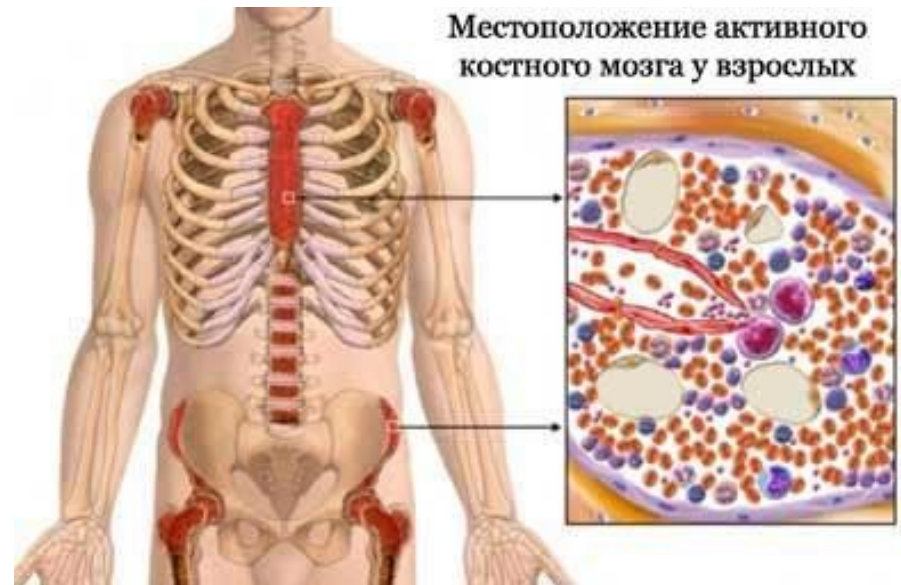
- На протязі 5-го місяця розвитку гемопоєз починається в кістковому мозку, а до 7-го місяця кістковий мозок стає головним органом гемопоєзу.
- Після народження і до статевої зрілості кількість осередків кровотворення в кістковому мозку зменшується, хоча кістковий мозок повністю зберігає гемопоетичний потенціал.

ПОСТНАТАЛЬНИЙ ГЕМОПОЕЗ

- У дорослої людини кровотворення обмежується кістковим мозком і лімфоїдною тканиною.
- Коли кістковий мозок не в змозі задовольнити підвищений і тривалий запит на утворення клітин крові, гемопоетична активність печінки, селезінки і лімфатичних вузлів може відновитися(екстрамедулярний гемопоез).

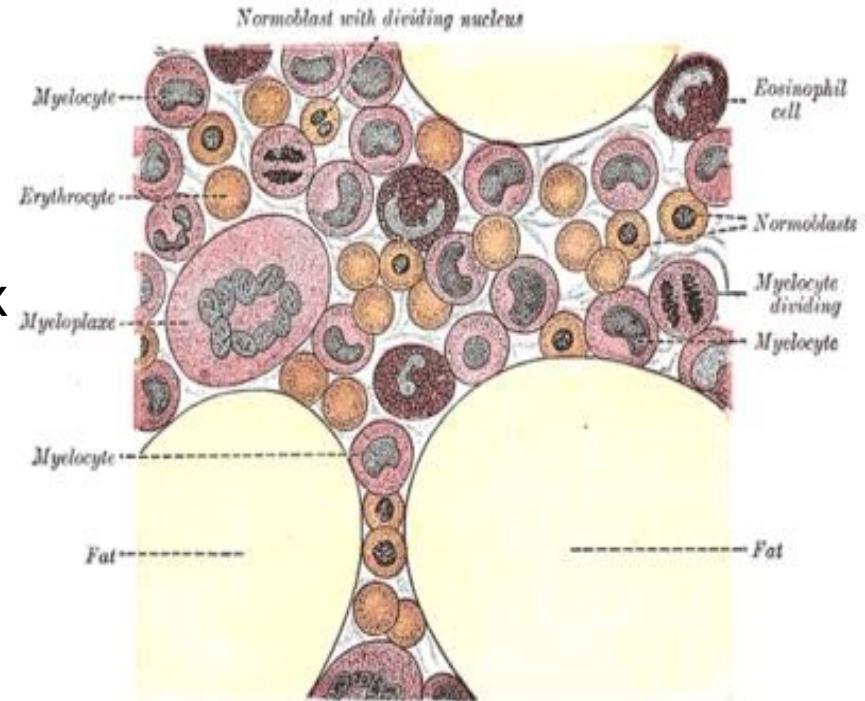
- У дорослої людини гемопоез відбувається в кістковому мозку кісток:

1. черепа,
2. ребер,
3. грудини,
4. хребців,
5. кісток тазу,
6. епіфізів довгих кісток,
7. в лімфоїдній тканині.

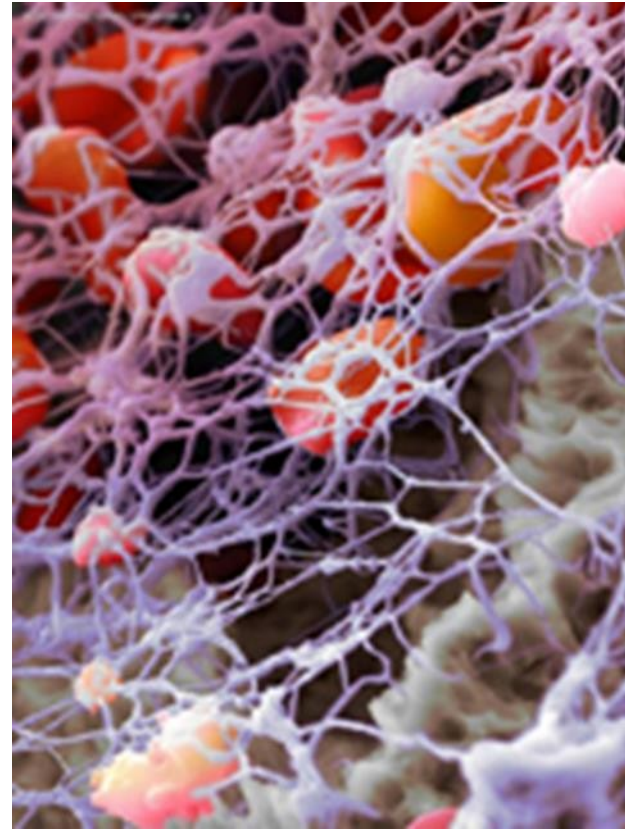


Червоний кістковий мозок

- Містить у великій кількості дозріваючі еритроцити, що надає кістковомозковим осередкам гемопоезу червоний колір.
- Строма складається з ретикулярних клітин з довгими відростками, ретикулярних волокон, синусоїдних капілярів і адипоцитів, які складають майже половину об'єму кісткового мозку.
- Кістковий мозок також містить стовбурові мезенхімні клітини (СМК) і так звані стромальні клітини.



Ретикулярні волокна
разом з відростками
ретикулярних клітин
формують
тривимірну сітку і
утворюють
порожнини,
заповнені
острівцями
гемопоетичних
клітин.



- Зрілі клітини крові виходять в кровоток через щілини в стінці синусоїдних капілярів.
- Кістковий мозок містить велику кількість макрофагів, розміщених поряд з синусоїдами.
- Матрикс кісткового мозку складається із I–VI типів колагену, ламініну, фібронектину, тенасцину, протеогліканів.
- Ламінін і фібронектин зв'язують гемопоетичні клітини з елементами стромы. Протеоглікани можуть зв'язувати фактори росту та інші модулятори гемопоезу.
- Крім кровотворення, в кістковому мозку, як і селезінці і печінці, відбувається видалення із кровотоку старих і дефектних клітин крові.
- Кістковий мозок відіграє центральну роль в імунному захисті, оскільки в ньому утворюються В–лимфоцити, а також наявна велика кількість плазматичних клітин, синтезуючих АТ.

ЖОВТИЙ КІСТКОВИЙ МОЗОК

- У дорослих велика частина жовтого кісткового мозку стає неактивною; в ній переважають жирові клітини.
- Жовтий кістковий мозок може і відновити свою активність, якщо необхідно посилити гемопоез (наприклад, при хроничній гіпоксії або виражених кровотечах).



ТЕРМІНОЛОГІЯ

Стовбу́рова кро́вотворна клі́тина морфологічно подібна з малим лімфоцитом, здатна до диференціювання в усі клітини крові.

- Така клітина була названа CFU-blast (CFU — Colony Forming Unit, колонієутворююча одиниця).
- Стовбу́рова кро́вотворна клі́тина може виходити в кровотік; постійно, але рідко ділитися, причому з відносно незмінною частою (т.б. нечутлива до запиту).
- Відносний спокій — визначальна характеристика стовбу́рової кро́вотворної клі́тини, тоді коли її нащадки мають високу проліферативну активність.

- Вступ стовбурової кровотворної клітини в клітинний цикл регулюється молекулярним «перемикачем» — інгібітором циклін-залежної кінази p21^{cip1/waf1} (p21).
- При діленні стовбурової кровотворної клітини дочірні клітини обирають симетричне або асиметричне ділення, т.б. або залишаються стовбуровими кровотворними клітинами, або диференціюються в поліпотентні нащадки з їх наступним диференціюванням в клітини крові, або піддаються апоптозу.
- Утворені при діленні клітини диференціюються в проліферуючі поліпотентні клітини—попередники (колонієутворюючі одиниці) лімфоцитопоезу (CFU-Ly) і мієлопоезу (CFU-GEMM).
- В результаті ділення CFU-Ly і CFU-GEMM їх нащадки залишаються поліпотентними або диференціюються в один із декількох типів комітованих уніпотентних клітин (колонієутворюючих одиниць), також активно проліферуючих, але дифенціюючих тільки в одному напрямку.

Участь остеобластів в формуванні ніші стовбурової кровотворної клітини.

- Давно помічено, що нові центри кровотворення виникають в безпосередній близькості від кістки.
- Остеобласти в області ендоста впливають на процес кровотворення.
- Остеобласт взаємодіє з стовбуровою кровотворною клітиною і разом зі стромальною клітиною кісткового мозку бере участь в утворенні ніші стовбурової кровотворної клітини.
- Остеобласти продукують багаточисельні фактори, контролюючи виживання, проліферацію і дозрівання стовбурової кровотворної клітини.

Цитокіни

- Остеобласти продукують і виділяють цитокіни, котрі впливають на стовбурову кровотворну клітину.
- Среди них:
 1. колонієстимулюючий фактор гранулоцитів (G-CSF),
 2. колонієстимулюючий фактор моноцитів (M-CSF),
 3. колонієстимулюючий фактор гранулоцитів і моноцитів (GM-CSF),
 4. ІЛ1, ІЛ6, ІЛ7,
 5. лейкоз-інгібіруючий фактор (LIF),
 6. остеопротегерин, остеопротегерин ліганд (RANKL),
 7. стромальний фактор (SDF-1), TNF α , VEGF.

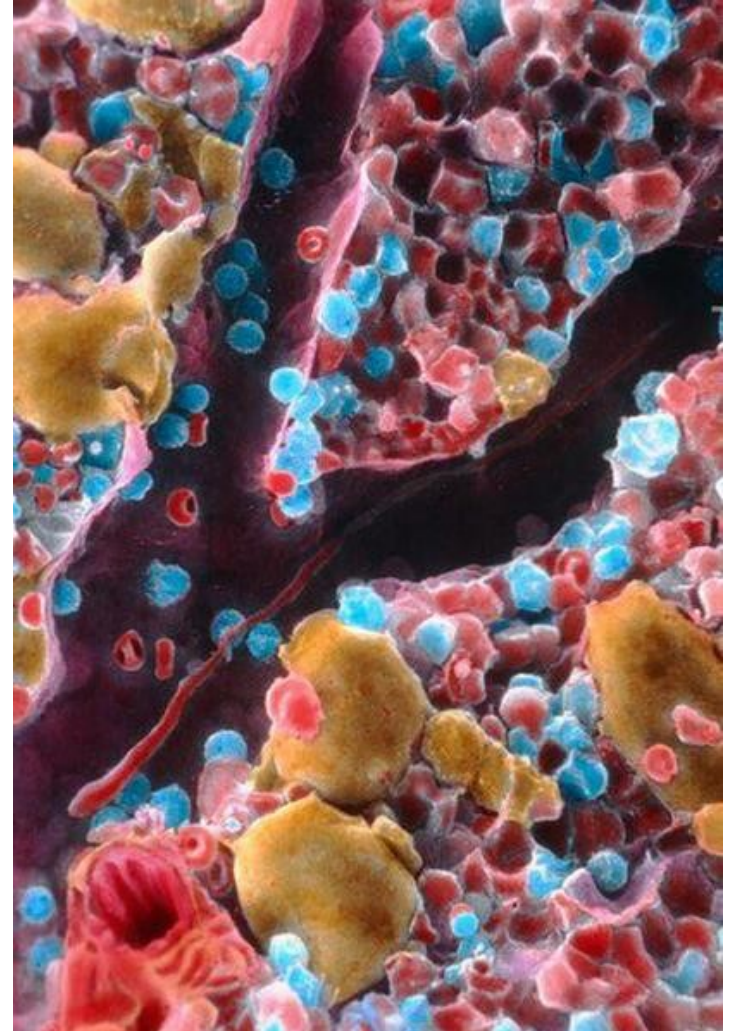
Трансплантація стовбурових кровотворних клітин

проводиться при лікуванні ряду вроджених захворювань крові:

- апластична анемія,
- β -таласемія,
- серповидноклітинна анемія,
- лімфопроліферативний синдром, пов'язаний з X-хромосою,
- гемобластоз (лімфом і лейкемії),
- при хіміотерапії раку для підтримання пулу поліпотентних кровотворних клітин червоного кісткового мозку.

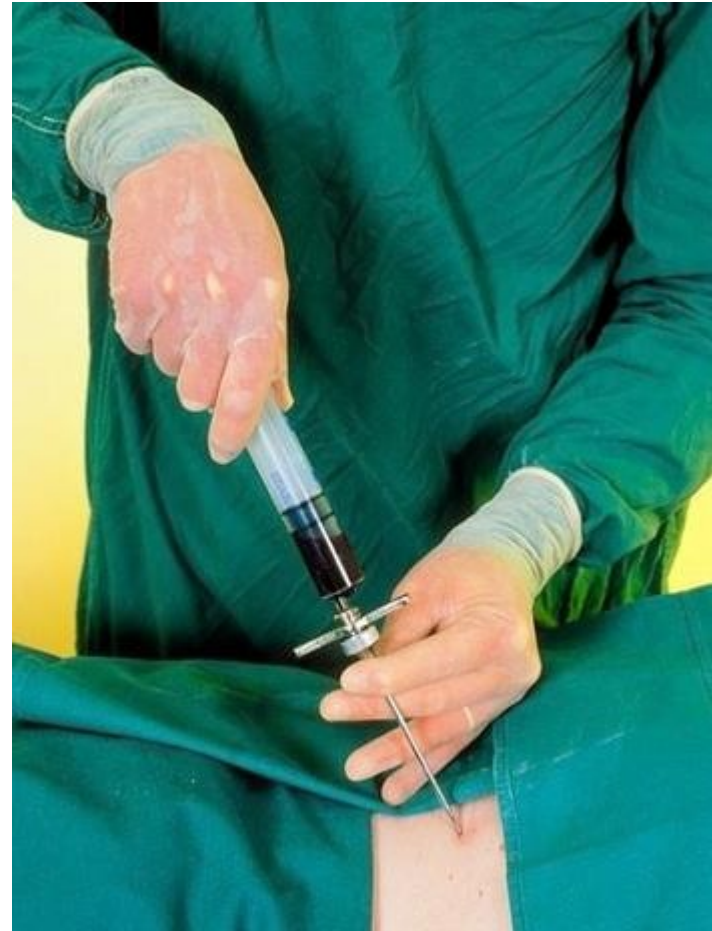
Отримання стовбурових клітин

- Пуповинна кров і плацента.
- Можливо отримати декілька мільйонів стовбурових клітин, що недостатньо для трансплантації дорослій людині (потрібно 7–10 мільйонів клітин на 1 кг маси тіла), але може бути достанім для трансплантації дітям.



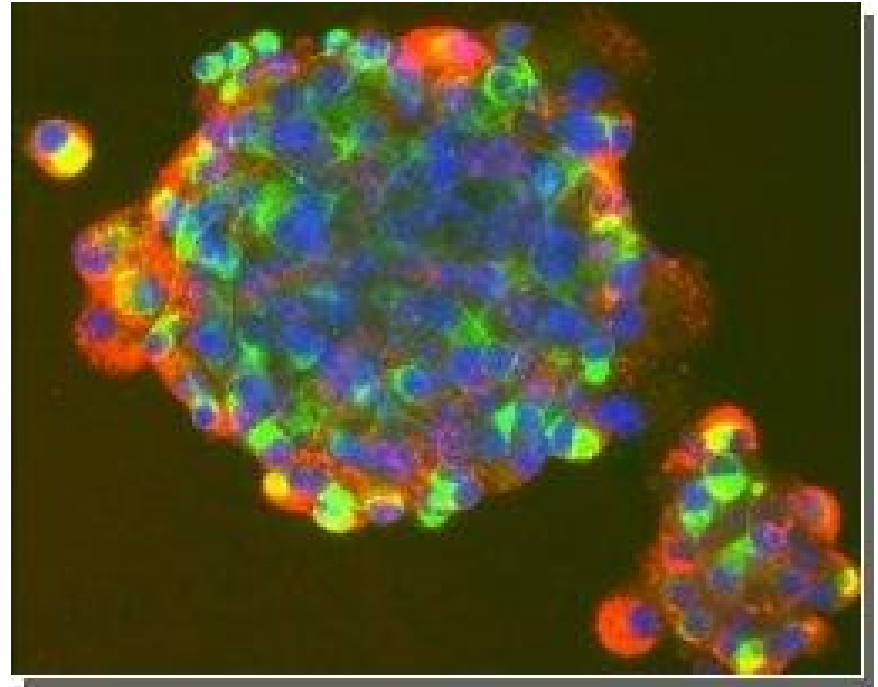
Отримання стовбурових клітин

- Червоний кістковий мозок.
- В середньому вдається виділити одну стовбурову кровотворну клітину на кожні 100 000 отриманих аспірацією клітин.

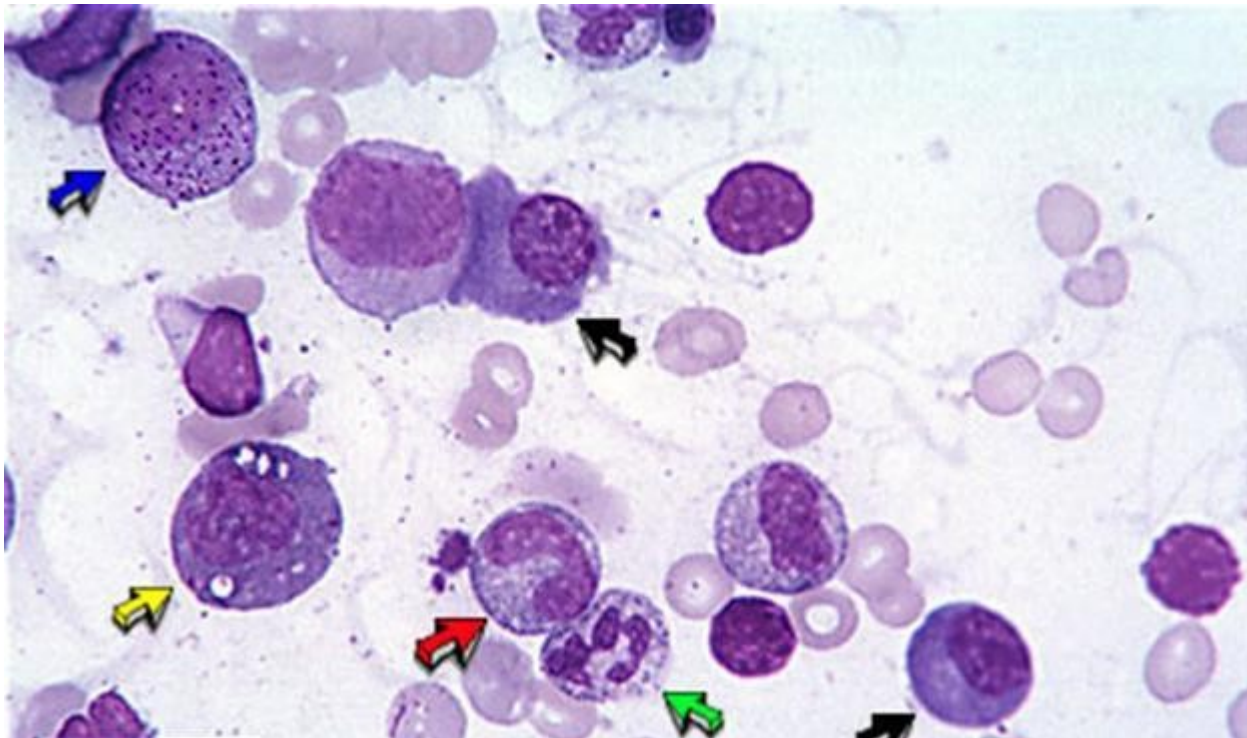


Отримання стовбурових клітин

- Периферійна кров.
- Ін'єкція G-CSF за декілька днів до забору крові стимулює вихід стовбурових кровотворних клітин з червоного кісткового мозку в кров.
- Менструальна кров — цінне джерело стовбурових клітин.



Поліпотентні
(плюрипотентні і мультипотентні), олігоп
отентні і уніпотентні клітини
морфологічно не розрізняються

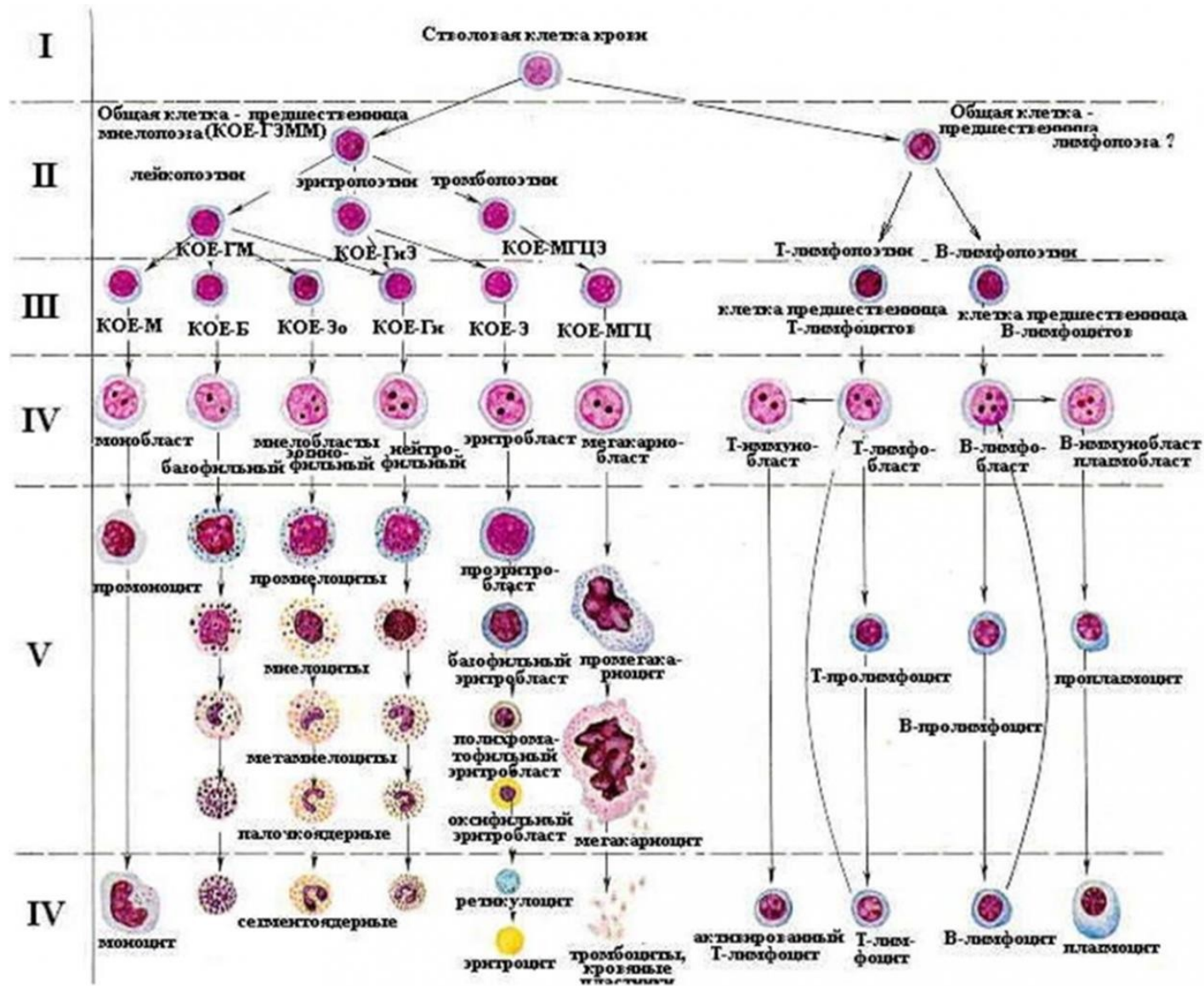


- **Уніпотентні комітовані клітини** - здатні до диференціювання в один клітинний тип, проліферують і в присутності факторів росту диференціюються в клітини–попередники.
- Уніпотентні клітини морфологічно не відрізняються від стовбурових клітин. Програмування клітини на певний шлях диференціювання (комітування), очевидно відбувається випадковим чином.

Клітини–попередники

- клітини одної лінії,
- відрізняються морфологічно,
- утворюються послідовно в кожній лінії, починаючи з комітованої уніпотентної клітини,
- завершується формуванням зрілої клітини крові.

Постембріональний гемопоез



Сучасна теорія кровотворення

Нормальне кровотворення **поліклональне**, т. б. здійснюється одночасно багатьма клонами.

Розмір індивідуального клона - **0,5-1 млн** зрілих клітин

Тривалість життя клона - не перевищує 1 місяць, близько 10% клонів існують до півроку.

Клональний склад кровотворної тканини повністю змінюється протягом 1-4 місяців.

Постійна заміна клонів пояснюється виснаженням проліферативного потенціалу стовбурової кровотворної клітини, тому зникнувші клони ніколи не з'являються знову.

Різні гемопоетичні органи заселені різними клонами і тільки деякі з них досягають такої величини, що охоплюють більше чим одну кровотворну територію.

Диференціювання клітин гемопоєзу

Клітини гемопоєзу умовно розділені на **5-6 відділів**, кордони між якими дещо нечіткі, а між відділами міститься багато перехідних, проміжних форм.

В процесі диференціювання відбувається поступове зниження проліферативної активності клітин і здатності розвиватися з початку у всі кровотворні лінії, а потім у все більше обмежену кількість ліній.

Диференціювання клітин гемопоезу

- **I відділ – тотипотентна** (плюрипотентна) ембріональна стовбура клітина (ЕСК), знаходиться на самому верху ієрархічних сходів.
- **II відділ** - пул **полі** - або **мультипотентних** стовбурових кровотворних клітин (СКК).
- **III відділ** - По мірі зниження проліферативного потенціалу СКК диференціюється в **поліолігопотентні комітовані клітини-попередники**, які мають обмежену потентність, так як комітовані (commit - прийняття на себе обов'язків) до диференціювання в напрямку 2-5 гемопоетичних клітинних ліній.

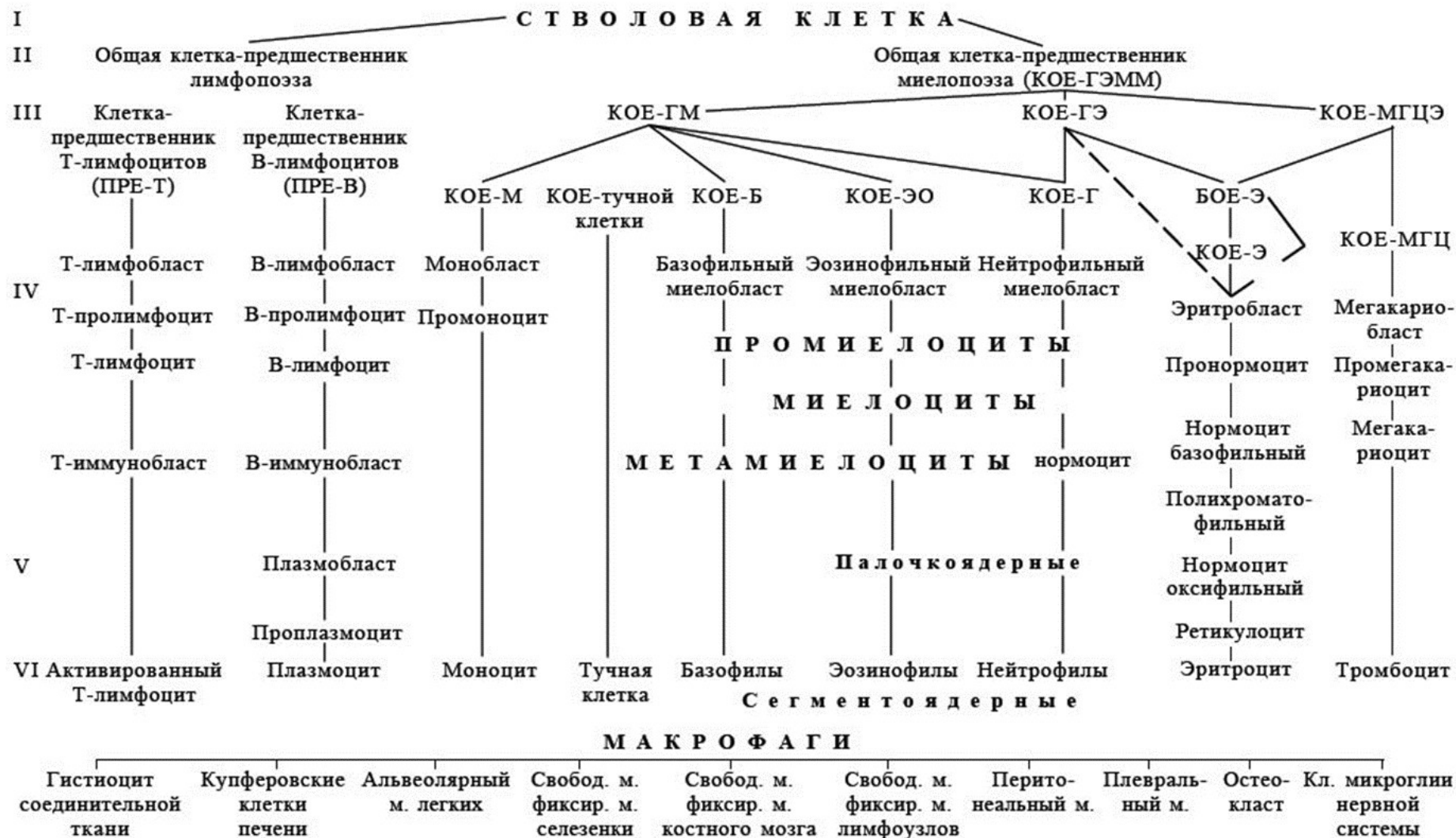
Клітини IV відділу – уніпотентні (**монопотентні**) **комітовані попередники** є родоначальними для одного ростка гемопоєзу:

- КУО-Г для гранулоцитарного,
- КУО-М - для моноцитарно-макрофагального,
- КУО-Е і БУО-У (бурстоутворююча одиниця) - попередники еритроїдних клітин,
- КУО-Мгкц - попередники мегакаріоцитів

Всі комітовані клітини-попередники мають обмежений життєвий цикл і не здатні до повернення в стан клітинного спокою.

Монопотентні комітовані попередники експресують маркери відповідної клітинної лінії диференціювання.

- СКК і клітини-попередники мають здатність до міграції - виходу в кров і повернення в кістковий мозок, що отримало назву “**homing-effect**” (інстинкт будинку). Саме ця їх здатність забезпечує обмін кровотворних клітин між розмежованими кровотворними територіями, дозволяє використання їх для трансплантації в практиці.



Регуляція гемопоезу

Кровотворна тканина - динамічна, постійно здатна до оновлення клітинна система організму.

В хвилину в кровотворних органах утворюється більше 30 млн клітин. На протязі життя людини - близько 7 тонн.

По мірі дозрівання, утворенні в кістковому мозку клітини, рівномірно поступають в кровоносне русло.

Еритроцити циркулюють в крові - 110-130 діб, тромбоцити - около 10 діб, нейтрофіли - менше 10 г.

Щоденно втрачаються 1×10^{11} клітин крові, що доповнюється «клітинною фабрикою» - кістковим мозком. При збільшенні попиту на зрілі клітини (крововтрата, гострий гемоліз, запалення), виробництво може бути збільшено в ході декількох годин в 10-12 разів.

Збільшення клітинної продукції забезпечується гемопоетичними факторами росту.

Перелік питань для дискусії

1. В умовному експерименті в стінці жовткового мішка, на ранньому етапі ембріогенезу експериментальним шляхом зруйнована мезенхіма. Які наслідки даного експерименту?
2. Методом ауторадіографії в червоному кістковому мозку помітили ядра поліпотентних клітин гемопоетичного ряду. В якому наступному класі клітин буде виявлена мітка?
3. Методом ауторадіографії в червоному кістковому мозку помітили ядра частково детермінованих клітин попередників. В якому наступному класі клітин буде виявлена мітка?
4. Методом ауторадіографії позначили ядра морфологічно різних проліферуючих клітин еритропоетичного ряду. В яких клітинах буде виявлена мітка?
5. Методом ауторадіографії позначили ядра морфологічно різних проліферуючих клітин нейтрофілоцитопоезу. В яких клітинах виявиться мітка?

Список літератури:

- 1.Гістологія, цитологія, ембріологія / За ред. О.Д. Луцика, Ю.Б. Чайковського // Підручник. Вінниця «Нова книга» -2018. – 591 с.
- 2.Афанасьев Ю.И. Гистология / Под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной //-М.:Медицина,-1983, 1989, 1999, 2012.
- 3.Быков В.Л. Цитология и общая гистология / В. Л. Быков //- Санкт-Петербург-1999.
- 4.Волков К.С.Ультраструктура клітин і тканин / К.С. Волков, Н.В. Пасечко // Атлас. Тернопіль. Укр мед книга - 1997. 93 с.
- 5.Луцик О.Д. Гістологія людини // О.Д.Луцик, А.Й. Іванова, К.С. Кабак, Ю.Б. Чайковський // Підручник. Київ «Книга-плюс», -2010. – 582 с.
- 6.Чайковський Ю.Б. Гістологія, цитологія та ембріологія / Ю.Б. Чайковський, Л.М. Сокурєнко // Атлас для самостійної роботи студентів. Луцьк,-2006.-152 с.

Контакти

ШЕПІТЬКО Володимир Іванович

0505923182

svi.umsa@gmail.com

•Борута Наталія Володимирівна

•0509582691

•boruta.nata@ukr.net

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!