

УДК 611.34:636.598

**Калашник С.В.**, аспірант \*  
**Бирка В.С.**, к.вет.н., доцент

*Харківська державна зооветеринарна академія; м. Харків, Україна*

### **СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНА ОРГАНІЗАЦІЯ АПУД-СИСТЕМИ ОРГАНІВ ДИХАННЯ**

*Представлені дані літератури стосовно особливостей складу, топографії, функціонального значення і методів дослідження ендокриноцитів органів дихання.*

*В апараті дихання апудоцити з'являються на ранніх стадіях ембріогенезу, їх гормони беруть участь у процесах цито-, гісто- і органогенезу, регулюють проліферацію і диференціювання клітин різних органів, впливають на діяльність як респіраторних органів, так і всього організму в ембріональний і постембріональний період онтогенезу.*

*Складність виявлення окремих ендокриноцитів АПУД-системи органів дихання і подальший прогрес у їх дослідженні полягає у використанні імуногістохімічних і електронномікроскопічних методів дослідження. В той же час важливими і достатньо інформаційними залишаються більш доступні у виконанні класичні гістохімічні методи.*

*Зважаючи на важливу роль АПУД-системи апарату дихання як одного з основних регуляторів процесів дихання і гомеостазу організму, вивчення її гістофізіології є однією з актуальних задач морфології. Знання нормальної будови і функціональних особливостей, змін АПУД-системи легенів за дії біотичних і абіотичних факторів необхідно враховувати під час досліджень стану респіраторних органів тварин.*

**Ключові слова:** органи дихання, ендокриноцити, апудоцити, гормони, біоаміни.

УДК 611.34:636.598

**Калашник С.В.**, аспірант, **Бирка В.С.**, к.вет.н., доцент

*Харьковская государственная зооветеринарная академия ; г. Харьков , Украина*

### **СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ АПУД- СИСТЕМЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

*Представлены данные литературы относительно особенностей состава , топографии, функционального значения и методов исследования эндокриноцитов органов дыхания.*

*В аппарате дыхания апудоциты появляются на ранних стадиях эмбриогенеза, их гормоны участвуют в процессах цито- , гисто - и органогенеза, регулируют пролиферацию и дифференцировку клеток различных*

\* Науковий керівник – к.вет.н., доцент Куш М.М.  
Калашник С.В., Бирка В.С., 2014

органов, влияющих на деятельность как респираторных органов, так и всего организма в эмбриональный и постэмбриональный период онтогенеза.

Сложность выявления отдельных эндокриноцитов АПУД-системы органов дыхания и дальнейший прогресс в их исследовании заключается в использовании иммуногистохимических и электронно методов исследования. В то же время важными и достаточно информационными остаются более доступны в исполнении классические гистохимические методы.

Учитывая важную роль АПУД-системы аппарата дыхания как одного из основных регуляторов процессов дыхания и гомеостаза организма, изучение ее гистофизиологии является одной из актуальных задач морфологии. Знание нормального строения и функциональных особенностей, изменений АПУД - системы легких за действия биотических и абиотических факторов необходимо учитывать при исследованиях состояния респираторных органов животных.

**Ключевые слова:** органы дыхания , эндокриноциты , апудоцитов , гормоны , биоамины .

UDC 611.34:636.598

**Kalashnyk S.V., Byrka V.S.**

*Kharkiv State Zooveterinary Academy, Kharkiv*

### **STRUCTURE-FUNCTIONAL ORGANIZATION OF RESPIRATORY ORGANS APUD-SISTEM**

*The data literature about peculiar of composition, topography, functional value and research methods of respiratory organs endocrine cells are presented.*

*The phone breathing apudotsyty appear in the early stages of embryogenesis, their hormones are involved in the processes of cyto -, histo -and organogenesis , regulate the proliferation and differentiation of cells of various organs, affect the activity of both respiratory organs and the whole body during embryonic and postembryonic period ontogeny.*

*Difficulty identifying individual endocrinocytes APUD system respiratory and further progress in their research is to use immunohistohimichnyh and electron microscope methods. At the same time, important and sufficient information are more accessible in the performance of classical histochemical methods.*

*Given the important role APUD system breathing apparatus as one of the key regulators of processes of respiration and homeostasis of the organism, studying its Histophysiology is one of the urgent problems of morphology. Knowledge of the normal structure and functional characteristics and changes APUD system of the lungs by the action of biotic and abiotic factors must be considered in the study of respiratory status of animals.*

**Key words:** organs of respiratory, endocrine cells, APUD-system, hormones, bioamines.

Вперше клітини дифузної ендокринної системи були описані у 1870 р. німецьким гістологом Г. Гейденгайном, який виявив у шлунково-кишковому тракті собаки особливі клітини, які давали хромафінну реакцію [38]. Пізніше,

у 1882 р. «спеціальні «ацидофільні клітини» із світлою цитоплазмою і великим світлим ядром» були описані у слизовій оболонці тонкого кишечника людини харківським гістологом Н.К. Кульчицьким, який назвав їх ентерохромафінними клітинами [7, 17].

Припущення про те, що в епітеліальному вистиланні дихальних шляхів є клітини з нейроендокринною функцією, було висловлено в 1938 р. F. Feurter [35]. Ендокринні клітини в органах дихання називають клітинами Кульчицького, клітинами Фейртера або Р-клітинами (за першою літерою слова pulmonary) [31]. Проте ні F. Feurter, ні Н.К. Кульчицький не дали детальної характеристики будови та функції цих клітин.

Одиночні ендокринні клітини є обов'язковим компонентом епітелію шлунково-кишкового тракту, сечостатевого апарату й органів дихання, які об'єднані в АПУД-систему [24]. Термін «APUD» розшифровується як Amine Precursor Uptake and Decarboxylation і позначає основні властивості клітин дифузної ендокринної системи (ДЕС-системи) – апудоцитів: поглинати попередники біогенних амінів, піддавати їх декарбоксілюванню з утворенням біогенних амінів і пептидних гормонів [50].

Стимулом до детального вивчення одиночних ендокриноцитів слугувала сформульована F. Feurter концепція щодо існування в організмі дифузної периферичної ендокринної (паракринної) системи [34]. У світлі цієї концепції кишечник розглядається як дифузний ендокринний орган, який виробляє пептидні гормони і біоаміни, які чинять як місцеву (паракринну), так і загальну (ендокринну) дію.

Першим гормоном, який був виявлений у клітинах АПУД-системи, був біоамін серотонін [27]. За допомогою FIF-методу (формальдегід індукованої флуоресценції) Pearse A.G.E. виявив клітини, що містять біологічно активні аміни, або накопичують їх при введенні екзогенних попередників. Він назвав основні властивості апудоцитів: вміст флюорогенних амінів (катехоламіни, 5-гідрокситриптофан та ін.); захоплення попередників амінів; декарбоксілювання амінокислот; високий вміст  $\alpha$ -гліцерофосфатдегідрогенази, неспецифічної естерази і (або) холінестерази; прихована метахромазія, обумовлена бічними ланцюжками карбоксильних груп; наявність ендокринних гранул [45, 46].

У даний час розрізняють центральний відділ АПУД-системи (ендокринні клітини гіпоталамуса, епіфіза, гіпофіза), проміжний відділ – апудоцити у складі залоз внутрішньої секреції (С-клітини щитоподібної залози) і клітини ДЕС-системи, тобто дифузно розсіяні у різних органах ендокриноцити [28].

Достатньо довгий час тривала наукова дискусія щодо джерел походження клітин АПУД-системи. Виявлення ферменту нервових клітин – холінестерази і здатність метаболізувати біоаміни у клітинах АПУД-системи дозволили Pearse A.G.E. вважати єдиним джерелом походження усіх апудоцитів нервовий гребінь, а пізніше – ектобласт [45]. Ці положення, враховуючи величезний авторитет вченого, деякий час панували. Але подальші експериментальні дослідження довели ентодермальну природу ендокриноцитів АПУД-системи, зважаючи на їх появу в епітелії кишки і дихальних шляхів до початку міграції

клітин нервового гребня (а в експерименті і після його видалення), що свідчить, що вони не можуть бути його похідними [36, 46, 49].

За звичайного гістологічного забарвлення апудоцити мають більший розмір, округлу або трикутну форму, округлої форми ядро, розташоване на апікальному полюсі клітини. Базальний полюс містить секреторні гранули, які забарвлюються солями срібла і є основною ознакою апудоцитів й місцем накопичення біогенних амінів і пептидних гормонів, а їх ультраструктурні особливості є характерною ознакою виду гормону і типу клітини [37]. За допомогою електронного мікроскопу у цитоплазмі клітин виявляється добре розвинена ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі і мітохондрії [5].

У дослідженні апудоцитів виділяють три групи методів: гістохімічні, електронно-мікроскопічні і імуногістохімічні. За допомоги гістохімічних методів встановлюється приналежність клітин до АПУД-системи. Для цього використовують методи з використанням солей срібла, свинцевого гематоксиліну. При цьому застосовують аргірофільні реакції за Гримеліусом, Севьер-Мунгером, Давенпортом і аргентафінну реакцію за Массоном [12].

Аргірофільну реакцію за Гримеліусом дає більшість клітин АПУД-системи. Аргірофілія ендокринних клітин корелює з імуноцитохімічним виявленням у них хромограніну А. За методом Севьера-Мунгера виявляють ЕС1-, ЕС2-клітини і С-клітини [18]. Метод Давенпорта дозволяє виявити Д-клітини, метод Массона – найбільш поширений тип апудоцитів – ЕС1-клітини [52]. Свинцевий гематоксилін і метод забарвлення за Гримеліусом є перехресними реакціями, які використовують окремо. Методи з використанням срібла є досить примхливими, хоча й дозволяють виконувати морфометричні дослідження [18]. Велике значення має спосіб фіксації матеріалу, перевага надається нейтральному забуференому формаліну, фіксатору Буена.

Завдяки електронномікроскопічному методу визначаються типи ендокриноцитів за ультраструктурними особливостями гранул – їх розміром, формою, вмістом [15, 43].

Основну роль у визначенні типу гормону і точної ідентифікації апудоцита відіграють імуногістохімічні методи, які забезпечують високу специфічність визначення гормонального профілю ендокриноцита. Саме завдяки таким методам вдалося досягти значного прогресу у вивченні дифузної ендокринної системи, виділити окремі види апудоцитів, були отримані відомості стосовно хімічної природи їх гормонів [26].

Найбільш великим і складним ендокринним органом хребетних тварин є гастроентеропанкреатична система (ГЕП-система), яка об'єднує ендокриноцити шлунково-кишкового тракту, що виробляють гормони і біоаміни [25].

Апудоцити кишечника становлять менше 1 % всіх ентероцитів; серед них виділяють близько 20 різних субпопуляцій клітин [32]. Встановлено, що клітини ГЕП-системи мають клітинний цикл від 4 до 120 діб [42]. Кількість імуногістохімічно ідентифікованих ендокриноцитів кишечника людини, за винятком сліпої кишки і апендикса, дорівнює приблизно  $3 \times 10^9$  [32]. Причому переважну більшість різних типів ендокриноцитів містить дванадцятипала

кишка, а в каудальному напрямку кишківника щільність заселення слизової оболонки апудоцитами прогресивно зменшується [16].

У плода людини і тварин першими у складі епітеліального пласта кишечника диференціюються саме ендокринні клітини, що свідчить за їх активну роль у процесах гістогенезу органів [22, 53].

Кількість і локалізація апудоцитів у дихальних шляхах залежить від віку людини. Особливо багато їх у бронхіальному дереві плодів і дітей. Клітини з аргірофільними зернами виявляються у 12-14-тижневих плодів. Аргірофільні клітини розташовуються одиночно, або групами з 2-3 клітин, розташовуються у бронхах і ділянках формування альвеол. Вони мають трикутну форму з розширеною основою. Ендокриноцити контактують з сусідніми клітинами за допомоги цитоплазматичних виступів і десмосом. У цитоплазмі виявляються пухирці з щільним центром, мікрофібрилярні структури, гладка і шорстка ендоплазматична сітка, невеликі мітохондрії і комплекс Гольджі [37, 43].

Велика кількість апудоцитів у легенях дітей може сприяти розвитку патологічного процесу. Дегрануляція клітин і збільшення вмісту серотоніну за умови низької активності моноамінооксидази в легенях дітей викликає спазм м'язів бронхів і судин, утворення мікротромбозів [19].

Ендокринні клітини плодів поділяють на три типи. Клітини першого типу мають полігонально-вузьку або горизонтально-витагнуту форму, довгі цитоплазматичні відростки, які тягнуться під основою епітелію на відстань 5-6 сусідніх клітин. В альвеолах відростки знаходяться між ендотеліоцитами капілярів і епітеліоцитами альвеол. Ендокриноцити другого типу переважно пірамідної форми, своїми відростками глибоко сягають у пухку сполучну тканину власної пластинки слизової оболонки. Апікальний полюс має мікрворсинки, в цитоплазмі виявляються гранули округлої форми з гомогенним вмістом. Ендокриноцити третього типу мають овальну форму, на базальному полюсі цитоплазми містять великі гранули [2, 4].

Існує залежність між віком плода і здатністю ендокринного апарату синтезувати біоаміни і пептидні гормони. Імунореактивність до бомбезин-подібних пептидів визначається в апудоцитах легенів протягом майже всього періоду внутрішньоутробного розвитку. Імунореактивність до кальцитоніну реєструється з другої половини ембріогенезу, збільшується до народження [8]. Перші ендокринні клітини, що містять серотонін, виявляються в легенях на 12-му тижні ембріогенезу [19].

У новонароджених кролів в умовах нормоксії з часом зменшується кількість апудоцитів, в той час як у тварин, яких утримували в умовах гіпоксії, спостерігали плавне і значне збільшення їх вмісту, а також деяку дегрануляцію. Було зроблено припущення, що фізіологічні фактори і оточуюче середовище у неонатальний період життя чинять вплив на кількість і активність ендокриноцитів органів дихання. За умови зменшення кількості тучних клітин вміст апудоцитів у дихальних шляхах збільшується. Були знайдені внутрішньоепітеліальні нервові волокна, але вони не були обмежені іннервацією лише апудоцитів [39].

У легенях дорослої людини кількість апудоцитів становить 2-4 клітини на 1 тисячу епітеліоцитів [14]. Їх вміст збільшується у дистальному напрямі, але у термінальних бронхіолах і ацинусах вони зустрічаються рідко. Максимальна кількість апудоцитів визначається у субсегментарних бронхах, у місцях біфуркації бронхів [20, 55].

Клітини дифузного епітеліального ендокринного апарату трахеобронхіального дерева дорослих тварин виділяються характерними морфологічними і гістохімічними властивостями. Через майже прозору цитоплазму їх називають «світлими» клітинами. Їх форма частіше всього трикутна, овальна або з невеликим розширенням на базальному полюсі, де знаходиться ядро. Апікальний полюс іноді досягає загального рівня епітеліального шару. Нервові волокна, що розташовані між епітеліоцитами, утворюють із ендокриноцитами контакти – аферентну хемочутливу систему. Наявність синапсоподібних зв'язків між апудоцитами (гранулярними клітинами) і епітеліальними нервовими закінченнями свідчить, що вони можуть мати подвійну функцію: як рецептори і як ендокринні клітини [55].

«Світлі» клітини своїм базальним полюсом часто формують контакти з тучними клітинами, що посилює значення нейрон-гуморальної епітеліальної аферентної системи. Нейроепітеліальні тілця, які сформовані з груп аргірофільних клітин, що містять серотонін і інтенсивно флюоресцують та мають контакт з аферентними нервовими волокнами, у найбільшій кількості зустрічаються в епітелії слизової оболонки трахеї у ділянках, що прилягають до стравоходу [6].

Система легеневих нейроендокринних клітин (ЛНЕК) (pulmonary neuroendocrine cells – PNEC) складається з одиночних PNEC, їх кластерів і нейроепітеліальних тілець (neuroepithelial bodies – NEBs), що зустрічаються у слизовій оболонці дихальних шляхів хребетних [43, 44].

У слизовій оболонці легенів виділяють кілька типів апудоцитів, які синтезують понад 30 регуляторних чинників, найбільш важливими з яких є: ССК – холецистокінін, ЕС1 (К1) – серотонін, ЕС2 (К2) – мелатонін, гастрин-рілізінг фактор, Р – бомбезин, дофамін, Д1 – ВІП, лейкенкефалін, С – кальцитонін, Д-клітини – соматостатин [8, 10, 11, 13].

Хоча кількість апудоцитів в органах дихання є незначною, їх вміст у епітелії слизової оболонки перснеподібного хряща морщака становить більше 5% від загальної кількості епітеліоцитів [31]. Кількість апудоцитів збільшується під впливом гіпербаричної оксигенації, при цьому посилюється синтез гормонів і змінюється їх функціональна активність [1].

Апудоцити в легенях здійснюють нейрогуморальний контроль тону судин і повітряносних шляхів, діють як периферичні хеморецептори, передають сигнали на міоцити, а також беруть участь у клітинній проліферації, диференціюванні, регуляції продукції слизу дихальним епітелієм [4]. Вони мають певні нейроендокринні маркери: аргірофільні гранули, що виявляються за допомогою реакції Грімеліуса; холінестеразу, наявність якої пояснюється іннервацією більшості цих клітин холінергічними клітинами; нейронспецифічну енолазу; хромограніни – групу кислих глікопротеїнів у секреторних гранулах ендокринних і нейроендокринних клітин,

найпоширенішим з яких є хромогранін А; білковий продукт гена 9.5; поверхневі маркери – 7 B2 поліпептид і адгезивні молекули нервових клітин [6, 21].

Вміст серотоніну в апудоцитах дорослих людей є низьким. Лише під впливом попередників серотоніну і дофаміну в апудоцитах легенів збільшують вміст біоамінів. Крім того, вважають, що серотонін і бомбезин міститься в одних ендокринних гранулах клітин P1 легенів плодів людини [21]. Особливо важливі функції серотонін виконує під час розвитку легенів і їх неонатальної адаптації [29].

Біогенні аміни виступають як ініціатори запалення. Виникнення багатьох симптомів пневмонії пов'язане з дією біоамінів на тканини легенів. Крім паракринного впливу на орган, у ряді випадків аміни надходять у кров, впливають на функціональний і структурний стан інших органів і систем всього організму. Ці дані, отримані на підставі біохімічних досліджень, в незначному ступені підкріплені морфологічно. Відомо, що підвищення концентрації гормонів у плазмі крові за хронічних неспецифічних захворювань легенів у людей пов'язано з збільшенням кількості ендокриноцитів. Так, за хронічного бронхіту і емфіземи збільшується вміст апудоцитів у великих бронхах, що продукують кальцитонін, лейенкефалін і серотонін. У той же час, у респіраторних бронхіолах і альвеолярних ходах їх кількість була меншою [4].

Під час гострого запалення у легенях збільшується вміст серотоніну і катехоламінів. За хронічного процесу їх вміст поступово зменшувався, але не досягав початкового рівня. Вважається, що найбільше значення у діагностиці запалення легенів має визначення вмісту серотоніну [8, 24].

За хронічного туберкульозу, неспецифічних запальних захворювань в епітелії слизової оболонки бронхів зростає вміст серотонін-позитивних клітин. За умови кавернізації вогнищ туберкульозу спостерігали зменшення їх кількості. Встановлена залежність вмісту біогенних амінів в апудоцитах слизової оболонки бронхів від фази процесу, тривалості захворювання, характеру бронхіту, що дозволяє припустити їх участь у патогенезі хронічного бронхіту як ініціатора запалення [24].

Пухлини, що розвиваються з ендокринних клітин АПУД-системи, називаються апудоми. До них відносять карциноїди і деякі різновиди дрібноклітинного раку. Частота пухлин з ендокринним диференціюванням відображає локалізацію апудоцитів в бронхах людей. Центральні карциноїди трапляються частіше, ніж периферичні. Дослідження засвідчили, що в карциноїдах досить значний вміст серотоніну, виявляються пептидні гормони: бомбезин, кальцитонін, лейенкефалін, панкреатичний поліпептид, соматостатин, вазоактивний інтестинальний пептид, фактор, що стимулює секрецію соматотропного гормону. В пухлинах легенів з ендокринним диференціюванням може бути виявлено від 2 до 9 гормонів [3, 9, 33].

Проте виявлення гормонів за злоякісних новоутворень легенів неендокринної природи встановлено навіть тоді, коли апудоцити в тканині пухлини відсутні. Вважається, що гормони і біоаміни за раку легенів продукують ендокриноцити позапухлинної локалізації – в їх тканині або в інших органах. Причому, кількість одних типів апудоцитів збільшується, а інших – зменшується [23].

Наявність різноманітних гормонпродукуючих клітин у легенях птахів за допомоги імуногістохімічного методу встановлено у курки [51, 55], перепілки [54], свійської птиці і голуба [40], страуса [41].

У бронхах і бронхіолах легенів страуса встановлено наявність серотоніну і CGRP – calcitonin gene related peptide (кальцитонін-генпов'язаного пептиду), у нейроепітеліальних тільцях альвеолярних мішків – соматостатину-14. Серотонін-позитивні клітини виявлені як у вигляді одиночних клітин, так і кластерів з 2-3 апудоцитів. Вони мали як сферичну, так і округло-сферичну форму і належали до «закритого» типу, тобто не мали контакту з просвітом бронхів або альвеол. Соматостатин реєстрували більш часто у клітинах нейроепітеліальних тілець, рідко – в одиночних апудоцитах. Соматостатин більш відомий за своєю локалізацією у Д-клітинах ендокринних острівців підшлункової залози. Холецистокіну і кальцитоніну виявлено не було. Кальцитонін-ген пов'язаний пептид виявляє як судинорозширювальну, так і повітряноснозвужувальну дію [30].

#### **Висновки:**

1. В апараті дихання апудоцити з'являються на ранніх стадіях ембріогенезу, їх гормони беруть участь у процесах цито-, гісто- і органогенезу, регулюють проліферацію і диференціювання клітин різних органів, впливають на діяльність як респіраторних органів, так і всього організму в ембріональний і постембріональний період онтогенезу.

2. Складність виявлення окремих ендокриноцитів АПУД-системи органів дихання і подальший прогрес у їх дослідженні полягає у використанні імуногістохімічних і електронномікроскопічних методів дослідження. В той же час важливими і достатньо інформаційними залишаються більш доступні у виконанні класичні гістохімічні методи.

3. Зважаючи на важливу роль АПУД-системи апарату дихання як одного з основних регуляторів процесів дихання і гомеостазу організму, вивчення її гістофізіології є однією з актуальних задач морфології. Знання нормальної будови і функціональних особливостей, змін АПУД-системи легенів за дії біотичних і абіотичних факторів необхідно враховувати під час досліджень стану респіраторних органів тварин.

#### **Література**

1. Артемьева Е. Г. Эффективность эндобронхиальной лазеротерапии у больных хроническим бронхитом / Е. Г. Артемьева, И. А. Латфуллин // Клиническая медицина. – 2000. – Т. 78, № 12. – С. 25–28.

2. Блинова С. А. Распределение аргирофильных клеток в лёгких плодов человека / С. А. Блинова // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1987. – Изд. 92. – № 4. – С. 74–78.

3. Блинова С. А. Содержание эндокринных клеток АПУД-системы лёгких при раке этого органа / С. А. Блинова // Архив патологии. – 1998. – Вып. 9. – С. 46–50.

4. Блинова С. А. Эндокринные клетки АПУД-системы в органах дыхания человека / С. А. Блинова // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1987. – Изд. 96, № 6. – С. 69–74.

5. Блинова С. А. Эндокринные клетки АПУД-системы в лёгких человека (электронно-микроскопическая характеристика) // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1989. – Т. № 2. – С. 55–59.



6. Боднар Л. В. АПУД-система легенів / Л. В. Боднар, О. Г. Курик, М. Д. Андреев // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10, № 6. – С. 88–93.
7. Васильев К. К. Гистолог профессор Н.К. Кульчицкий (1856-1925) / Васильев К. К., Павлычева С. В. // Морфология. - 2004. – Т. 125, № 4. – С. 91–92.
8. Громов Л. А. Нейропептиды / Л. А. Громов. – Киев : Здоровье, 1992. – 248 с.
9. Дерижанова И. С. Опухоли диффузной эндокринной системы – карциноиды / И. С. Дерижанова. – Ростов–на–Дону, 1991. – 285 с.
10. Евсюкова Е. В. Нейроэндокринная система лёгких человека / Е. В. Евсюкова // Физиология человека. – 2006. – Т. 32, № 4. – С. 121-130.
11. Желудочно-кишечные гормоны и патология пищеварительной системы : пер. с англ. / Под ред. М. Гроссмана. – М. : Медицина, 1981. – 272 с.
12. Кветной И. М. Окрашивание ткани эндокринных желёз и элементов АПУД-системы / И. М. Кветной, В. В. Южаков // Микроскопическая техника: Руководство / Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова – М. : Медицина. – 1996. – С. 375–419.
13. Кветной И. М., Южаков В. В. Диффузная эндокринная система / И. М. Кветной, В. В. Южаков // Руководство по гистологии. В 2 т. II. – СПб. : СпецЛит, 2001. – С. 509-541.
14. Козлова И. В. Изменение АПУД-системы толстой кишки как фактор развития колоректального рака / И. В. Козлова, М. А. Осадчук, И. М. Кветной // Клиническая медицина. – 1999. – № 8. – С. 26-28.
15. Костюкевич С. В. Эндокринные клетки эпителия слизистой оболочки каудальной части кишечника сизого голубя / С. В. Костюкевич // Морфология. – 2003. – Т. 123, № 3. – С. 74-78.
16. Костюкевич С. В. Эндокринный аппарат эпителия слизистой оболочки толстой кишки отдельных представителей позвоночных животных и человека в норме и некоторых видах патологии : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 03.00.25 / Науч.-исслед. ин-т эксперим. медицины РАМН Санкт-Петербург, 2004. – 39 с.
17. Кульчицкий Н. К. К вопросу о строении слизистой оболочки тонких кишок и механике всасывания / Н. К. Кульчицкий. – Харьков : изд-во Харьковского университета, 1882.
18. Микроскопическая техника : Руководство / Под ред. Д. С. Саркисова и Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 544 с.
19. Михайлюк И. О. Особенности АПУД-системы лёгких в антенатальном периоде и при болезни гиалиновых мембран : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Ивано-Франковск, 1994. – 31 с.
20. «Новое» о гистогенезе апудоцитов (открытие или заблуждения) / О. К. Хмельницкий, Б. С. Серёжин, Н. М. Хмельницкая, М. С. Третьякова // Архив патологии. – 1999. – Т. 61. – № 2. – С. 61–62.
21. Осадчук М. А. Диффузная нейроэндокринная система / Осадчук М. А., Киричук В. Ф., Кветной И. М. – Саратов: изд-во Саратовского мед. ун-та, 1996. – 110 с.
22. Работникова Е. Л. Эндокриноциты аппендикса плода человека / Е. Л. Работникова // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1988. – Т. 45. – № 8. – С. 78–81.

23. Райхлин Н. Т. АПУД-система и эктопическая продукция гормонов опухолями / Н. Т. Райхлин, И. М. Кветной, Г. М. Дейнеко // Эксперим. онкол. – 1983. – Т. 5, № 4. – С. 10–16.
24. Райхлин Н. Т. АПУД-система: общепатологические и онкологические аспекты / Н. Т. Райхлин, И. М. Кветной, М. Ф. Осадчук : в 2-х ч. – Ч. 1. – Обнинск, 1993. – 127 с.; Ч. 2. – Обнинск, 1993. – 109 с.
25. Райхлин Н. Т. АПУД-система: структура, функция, патология / Н. Т. Райхлин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1997. – № 3. – С. 34–36.
26. Райхлин Н. Т. Энтерохромоаффинные клетки: морфология, гистохимия, функциональное значение / Н. Т. Райхлин, И. М. Кветной // Успехи современной биологии. – 1975. – Т. 79. – Вып. 3. – С. 444–458.
27. Barter R. Detection of 5-hydroxytryptamine in mammalian enterochromaffin cells / R. Barter, A. G. E. Pearse // Nature. – 1953. – Vol. 172. – № 4383. – P. 810.
28. Baylis B. W. Central and autonomic nervous system lines to the APUD system (and their APUDomas) / Baylis B. W., Tranmer B. I., Ohtaki M. // Semin. Surg. Oncol. – 1993. – Vol. 9, № 5. – P. 387–393.
29. Bayraktar M. Serotonin, CGRP, Calcitonin, CCK, Somatostatin and VIP in the endocrine cells of developing rat lung / M. Bayraktar, Taracci B.G. // Rev. Med. Vet. – 2006. – Vol. 157. – P. 313–318.
30. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator / S. D. Brain, T. J. Williams, H. R. Morris, I. Macintyre // Nature. – Vol. 313. – P. 54–56.
31. DiAugustine R. P. Neuroendocrine (Small Granule) Epithelial Cells of the Lung / R. P. DiAugustine, K. S. Sonstegard // Environmental Health Perspectives. – 1984. – Vol. 55. – P. 271–295.
32. Endocrine cells in human intestine: an immunocytochemical study / K. Sjoulund, G. Sanden, R. Hakanson, Sundler F. // Gastroenterology. – 1983. – Vol. 85. – № 5. – P. 1120–1130.
33. Erlandson R. A. Tumors of the endocrine / neuroendocrine system: an overview / R. A. Erlandson, I. M. Nesland // Ultrastructure. Pathol. – 1994. – Vol. 18. – № 1–2. – P. 149–170.
34. Feyrter F. Uber die peripheren endocrinen (paracrinen) Drusen des Menschen. Wien; Dusseldorf: Maudrich-Verlag. – 1953. – 203 s.
35. Feyrter F. Uber diffuse endocrine epitheliale Organe. – Leipzig, J. A. Barth, 1938.
36. Gurdip S. The Endodermal Origin of Digestive and Respiratory Tract APUD Cells / S. Gurdip M. D. Sidhu // American Journal of Pathology. – 1979. – Vol. 96. – № 1 – P. 5–17.
37. Hage E. Electron microscopic identification of several types of endocrine cells in the bronchial epithelium of human fetuses / E. Hage // Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat. – 1973. – Bd. 141. – S. 141.
38. Heidenhain R. Untersuchungen uber den Bau der Labdrusen Arch. Mikr. Anat., 1870. – Bd. 6. – S. 368–406.
39. Hernandez-Vasquez A. / Quantitative characteristics of the Feyrter (APUD) cells of the neonatal rabbit lung in normoxia and chronic hypoxia / A. Hernandez-Vasquez, J. A. Will, W. B. Quay // Thorax. – 1977. – Vol. 32. – P. 449–456.

40. Immunocytochemical study of the lung of domestic fowl and pigeon: Endocrine cells and nerves / J. Lopez, M. A. Barrenechea, P. Burrell, P. Sesma // *Cell. Tiss. Res.* – 1993. – Vol. 273. – P. 89–95.
41. Immunohistochemical study of the endocrine cells in the gastrointestinal tract of the ostrich / Berrin Gencer Tarakci, Mine Yaman, Ali Bayraktar, Ihsan Yaman // *Medycyna Wet.* – 2008. – Vol. 64 (1). – P. 64–67.
42. Lehy T. Population kinetics of antral gastrin cells in the mouse / T. Lehy, G. Willems // *Gastroenterology.* – 1976. – Vol. 71. – P. 614–619.
43. Neuroepithelial Bodies in Relatively Mature Lungs: An Investigation in Prenatal and Newborn Lambs / A. Van Lommel, J. M. Lauweryns, M. Marcus, J. D. Vertommen // *Acta Anatomica.* – 1995. – Vol. 153. – P. 203–209.
44. Pan J. H. Innervation of pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies in developing rabbit lung / J. H. Pan, H. Yeger, E. Cutz // *J. Histochem. Cytochem.* – 2004. – № 52 (3). – P. 379–389.
45. Pearse A. G. E. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cell of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept / A. G. E. Pearse // *J. Histo-chem. Cytochem.* – 1969. – Vol. 17. – № 5. – P. 303–313.
46. Pearse A. G. E. Common cytochemical and ultra-structural characteristics of cells producing polypeptide hormones (The APUD series) and their relevance to thyroid and ultimo brachial C cell and calcitonin / A. G. E. Pearse // *Rroc. Roy. Soc.* – 1968. – Vol. 170. – P. 71–80.
47. Pearse A. G. Endocrine–Autonomic relationships: neural crest and placodal contributions to the enteric nervous system // *Histochemistry and Cell Biol. Auton. Neurons and paraganglia.* – Berlin. – 1987. – P. 201–207.
48. Peptic ulcer: new therapies, new diseases / Grossman M. I. [et. all] // *Ann. Intern Med.* – 1981. – № 95 (5). – P. 609–627.
49. Pictet R.L. The neural crest and origin of the insulin-producing and other gastrointestinal hormone-producing cells / R. L. Pictet, L. B. Rall, P. Phelps // *Science.* – 1976. – Vol. 191. – P. 191–192.
50. Rawdon B. B. Origin and differentiation of gut endocrine cells / B. B. Rawdon, A. Andrew // *Histol Histopath.* – 1993. – Vol. 8. – P. 567–580.
51. Salvi E. An Immunohistochemical study on neurons and paraneurons of the pre- and post-natal chicken lung / E. Salvi, T. Renda // *Arch. Histol., Cytol.* – 1992. – Vol. 55 (2). – P. 125–135.
52. Singh I. A. A modification of the Masson-Hamperl method for staining of argentaffin cells / I. A. Singh // *Anat. Anz.* – 1964. – Bd. 115. – H. 1. – S. 81–82.
53. Singh J. The prenatal development of enterochromaffin cells in the human gastro-intestinal tract / J. Singh // *J. Anat. London.* – 1963. – Vol. 97. № 3. – P. 377–387.
54. The pulmonary neuroepithelial endocrine system in the quail, *Coturnix coturnix*. Light and electron microscopical immunocytochemistry and morphology / D. Adriaensen, D. W. Shneuermann, T. Gomi, A. Kimura [et all.] // *Anat. Rec.* – 1994. – № 239. – P. 65–74.
55. Wasano K. APUD-type recepto-secretory cells in the chicken lung / K. Wasano, T. Yamamoto // *Cell and Tissue Research.* – 1979. – № 201 (2). – P. 197–205.

Рецензент – д.вет.н., професор Головач П.І.