



## Розділ V. Фізіологія людини і тварин

УДК 611.81

DOI: <https://doi.org/10.29038/NCBio.24.1-2>

### Морфологічні структури циркумвентрикулярного комплексу

Василь Пикалюк<sup>1</sup>, Ольга Антонюк<sup>2</sup>, Олександр Слободян<sup>2</sup>,  
Альона Романюк<sup>1</sup>, Людмила Апончук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна

<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Адреса для листування: [pikaluk@ukr.net](mailto:pikaluk@ukr.net), [olha.antonyuk@yahoo.com](mailto:olha.antonyuk@yahoo.com), [romaniuk.alona@vnu.edu.ua](mailto:romaniuk.alona@vnu.edu.ua),  
[aponchukljuda@ukr.net](mailto:aponchukljuda@ukr.net)

Отримано: 13.02.24; прийнято до друку: 15.05.24; опубліковано: 06.06.24

**Резюме.** Гомеостаз мозку вимагає підтримки бар'єрів між мозком і периферією, які забезпечуються мікросудинами головного мозку гематоенцефалічного бар'єру та епітеліальними клітинами судинних сплетень шлуночків. Циркумвентрикулярний комплекс (ЦВК) – структури, які розташовані навколо третього та четвертого шлуночків, вистилають порожнину третього шлуночка (нейрогіпофіз, судинний орган кінцевої пластинки, епіфіз, підсклепінний і субкомісуральний органи) і четвертого шлуночка (задня ділянка), відмінні від інших структур головного мозку завдяки максимальній васкуляризації і відсутності типового гематоенцефалічного бар'єру. Субкомісуральний орган і *area postrema* розташовані на місці злиття між шлуночками, тоді як нейрогіпофіз, судинний орган термінальної пластинки та шишкоподібна залоза на лінії шлуночкових западин. Всі структури ЦВК поділяють на сенсорні та секреторні. Судини в ЦВК розгалужуються на мережу фенестрованих капілярів з нещільно з'єднаними астроцитозними кінцями, що дозволяє розглядати їх, як «ворота» в мозок; речовини переносяться кров'ю і вільно покидають просвіт капілярів. Нейрони та гліальні клітини ЦВК утворюють унікальний симбіоз рецепторів та іонних каналів, отримуючи хімічні сигнали із кровотоку. ЦВК описують як «вікна мозку», що формують бар'єр кров-ліквор на стінці шлуночка, який складається з таніцитоподібних клітин, які вистилають епендиму шлуночків. Астроцити і таніцити утворюють щільний бар'єр у дистальному відділі ЦВК, перешкоджаючи вільній дифузії молекул, отриманих з крові у сусідні ділянки мозку. Бар'єр перед фенестрованими судинами ЦВК може обмежувати молекули, що переносяться кров'ю цими «вікнами мозку» та перешкоджати їх дифузії у ліквор. Зв'язки ЦВК між ЦНС і периферичним кровотоком служать альтернативним маршрутом для пептидів і гормонів нервової тканини в кров'яне русло, здійснюючи насамперед нейроімунно-ендокринні функції, а також роль «імунного сторожа».

**Ключові слова:** циркумвентрикулярний комплекс, ліквор, головний мозок, гематоенцефалічний бар'єр.

### Morphological structures of the circumventricular complex

Vasyl Pykalyuk<sup>1</sup>, Oleksandr Slobodian<sup>2</sup>, Olga Antonyuk<sup>2</sup>,  
Aliona Romaniuk<sup>1</sup>, Liudmila Aponchuk<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lesia Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

<sup>2</sup>Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Correspondence: [pikaluk@ukr.net](mailto:pikaluk@ukr.net), [olha.antonyuk@yahoo.com](mailto:olha.antonyuk@yahoo.com), [romaniuk.alona@vnu.edu.ua](mailto:romaniuk.alona@vnu.edu.ua), [aponchukljuda@ukr.net](mailto:aponchukljuda@ukr.net)

**Abstract.** Brain homeostasis requires the maintenance of barriers between the brain and the periphery, which are provided by brain microvessels in the blood-brain barrier and epithelial cells in the choroid plexus. Circumventricular complex (CVC) – structures located around the third and fourth ventricles, lining the cavity of the third ventricle (neurohypophysis, vascular organ of the end plate, epiphysis, subvault and subcommissural organs) and the fourth ventricle (posterior region), different from other structures of the brain due to the maximum vascularization and the absence of a typical blood-brain barrier. The subcommissural organ and the area postrema are located at

the confluence between the ventricles, while the neurohypophysis, the vascular organ of the terminal plate, and the pineal gland line the ventricular depressions. All structures of the central nervous system are divided into sensory and secretory. Vessels in the CVC branch into a network of fenestrated capillaries with loosely connected astrocytic ends, which allows them to be considered as gates to the brain; substances are transported by blood and freely leave the capillary lumen. Neurons and glial cells of the CVC form a unique symbiosis of receptors and ion channels, receiving chemical signals from the bloodstream. CVCs are described as the «windows of the brain» that form the blood-CSF barrier on the ventricular wall, which is composed of tanyocyte-like cells that line the ventricular ependyma. Astrocytes and tanyocytes form a dense barrier in the distal part of the CVC, preventing the free diffusion of the molecules obtained. From the blood to the neighboring areas of the brain. The barrier in front of the fenestrated vessels of the CVC may limit molecules carried by the blood through these «windows of the brain» and prevent their diffusion into the cerebrospinal fluid. In the central nervous system, connections between the central nervous system and peripheral blood flow serve as an alternative route for peptides and hormones of nervous tissue into the bloodstream, primarily performing neuroimmune-endocrine functions, as well as the role of an «immune watchman».

**Key words:** circumventricular complex, cerebrospinal fluid, brain, blood-brain barrier.

## ВСТУП

Органи ЦВК розташовані по периферії шлуночкової системи головного мозку, які відособлені серед інших його структур завдяки інтенсивній васкуляризації і відсутності типового гематоенцефалічного бар'єру. У циркумвентрикулярних органах, на відміну інших відділів головного мозку, знаходяться капіляри фенестрованого типу, що дозволяє розглядати ЦВК як «ворота» в мозок. У ЦВК інградієнти крові відносно вільно залишають просвіт капілярів і доходять до зовнішньої межі шлуночків, де їх затримують щільні контакти, якими з'єднані клітини епендими, що вистилає шлуночки [6, 7]. У ЦВК входять такі структури: орган термінальної пластинки, субфорнікальний орган, серединне підвищення і нейрофіпофіз, які оточують гіпоталамус, шишкоподібна залоза, яка розташована між тілами таламуса, і задня ділянка на дні четвертого шлуночка. ЦВК локалізований навколо шлуночків головного мозку без гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) [19, 21, 27, 37, 38], що дозволяє аналізувати молекули, отримані з крові, і вивільняти синтезовані мозком нейропептиди в кровообіг [39]. Органи ЦВК – спеціалізовані нейроепітеліальні структури, розташовані по середній лінії мозку, які опосередковують зв'язок між мозком і периферією, виконуючи сенсорні та секреторні функції, що сприяє посиленню васкуляризації та відсутності ГЕБ. Органи ЦВК поділяють на дві групи: сенсорні (субкомісуральний орган, нейрогіпофіз, епіфіз) та секреторні (субфорнікальний орган, кінцева пластинка, заднє поле). Мало відомо про походження ЦВК (як розвитку, так і еволюції), але їх функціональна та організаційна схожість ставить питання про ступінь їхнього зв'язку. Міжвидові порівняння показують, що ЦВК демонструє високий ступінь еволюційної гнучкості. Таким чином, термін ЦВК є лише функціональним визначенням, має особливості, тобто спільні для кількох органів ЦВК, може бути результатом гомоплазії, а не онтогенетичних або філогенетичних відносин [31].

Гематоенцефалічний бар'єр зазвичай складається з ендотеліальних клітин щільного з'єднання, які перешкоджають вільному проникненню речовин, отриманих із крові, таким чином підтримуючи позаклітинне середовище мозку. Однак циркумвентрикулярні органи, які розташовані вздовж середніх ліній шлуночків головного мозку, не мають цих

ендотеліальних бар'єрів і мають фенестровані капіляри; отже, вони виконують важливу функцію передачі інформації між кровообігом і мозком. У огляді Seiji Miyata [38] обговорюються досягнення в характеристиках фенестрованих капілярів і динамічній реконструкції тканин, що супроводжується ангиогенезом і нейроліогенезом у сенсорних ЦВК дорослого мозку, де стверджується що органи ЦВК мають селективну за розміром і гетерогенну проникність судин.

### *Основні функції органів ЦВК:*

– секреторні органи відповідають за секрецію гормонів та глікопротеїнів у периферичну судинну мережу, використовуючи принцип зворотного зв'язку при зміні умов роботи головного мозку та/або дії зовнішніх подразників [10]. Капілярні сплетення шлуночків головного мозку рясно васкуляризовані, містять капіляри фенестрованого типу, але первинна роль у продукції спинномозкової рідини дозволяє виключити їх із системи органів ЦВК [1, 2, 3, 4, 5]. Спеціалізовані нейроепітеліальні структури ЦВК згруповані навколо третього та четвертого шлуночків уздовж середньої лінії мозку, забезпечують регульований обмін гормонів та інших молекул між кровотоком і мозком.

Сенсорні органи контролюють осмоляльність, рН, концентрацію іонів, ліпофобних амінокислот та нейропептидів в кровообігу через широкий спектр рецепторів [44]; об'єднують і передають інформацію, отриману з крові, до сусідніх ділянок мозку, щоб контролювати запалення, рідини організму та тепловий гомеостаз [18, 38, 41]. Задня ділянка має структуру подібну із субфорнікальним органом і знаходиться на поверхні довгастого мозку в задній частині головного мозку, впинаячись в нижньо-задню частину четвертого шлуночка, розташовуючись по обидва боки лінії, що з'єднує довгастий і спинний мозок. Функціонально заднє поле є центральною тригерною зоною для блювотного рефлексу. Вона функціонує як основний фізіологічний механізм ЦНС для цієї реакції, яка спрацьовує за наявності патологічних факторів [28]. Сенсорні органи ЦВК, ймовірно, є ділянками мозку, які беруть участь у нейронних відповідях на циркулюючі метаболічні сигнали та відіграють ключову роль у центральній регуляції енергетичного гомеостазу через нейроендокринні механізми [32].

Отже, навколошлуночкові органи ЦВК – невеликі структури, що вистилають порожнини

шлуночкової системи головного мозку, пов'язані з напівпрозорими ділянками ГЕБ. Тому вважається, що органи ЦВК опосередковують біохімічну передачу сигналів і клітинний обмін між мозком і системою крові. Їхня класифікація все ще є суперечливою, а розвиток не повністю вивченим в основному через відсутність тканиноспецифічних молекулярних маркерів. Сенсорні органи ЦВК враховуючи, факт розташування за межами ГЕБ володіють клітинним механізмом виявлення циркулюючої інформації; створюють прямі та/або непрямі синаптичні мережі до нейроендокринних ядер гіпоталамуса. Існують анатомічні, функціональні ознаки, що вказують на участь сенсорних ЦВК в нейроендокринному регульованому контролі метаболізму [22]. У межах ЦНС мережа ділянок мозку бере участь у метаболічній регуляції, однак загально визнано, що метаболічна інформація, як з периферичних так і з центральних входів, буде зрештою інтегрована в гіпоталамус [43, 46]. Ядра гіпоталамуса, зокрема паравентрикулярне і супраоптичне ядра, мають широкий спектр нейроендокринних нейронів і тому вважаються центральними ділянками нейроендокринної регуляції. Однак більшість циркулюючих факторів (гормони, цитокіни, метаболіти тощо) не можуть отримати прямий доступ до цих ядер гіпоталамуса, оскільки вони захищені ГЕБ і/або речовини транспортуються в обмеженій кількості через ГЕБ. Спеціалізовані ендотеліальні клітини, розташовані між кровотоком і мозком виконують роль захисного бар'єра проти циркулюючих токсинів і патогенів. Це свідчить про участь інших ділянок мозку, розташованих вище за паравентрикулярне і супраоптичне ядра, у нейроендокринно-залежному метаболічному гомеостазі.

Розглянемо структури ЦВК.

**Серединне підвищення** розташоване в нижній частині гіпоталамуса вентрально до третього шлуночка; містить велику кількість кінцевих капілярів, що забезпечує обмін білків та нейрогормонів між ліквором та периферичним кровотоком [6]. Середнє підвищення часто розглядають як власне орган ЦВК, що знаходиться на межі між вентральним гіпоталамусом і заглибленням лійки. У серединному підвищенні є спеціалізовані епендимні клітини – таніцити. Клітини дна третього шлуночка мають тісні зв'язки з глибоко лежачими структурами гіпоталамуса [15].

**Нейрогіпофіз** утворює задню частку гіпофіза, структуру розміром з горошину, яка виступає вентрально від гіпоталамуса через ніжкоподібну воронкову заглибину. Передня частка гіпофіза (аденогіпофіз) бере початок від даху стомодеуму (ротова ектодерма) і тому не є нервовою. Зрілий нейрогіпофіз отримує аксони від магноцелюлярних нейронів у паравентрикулярних і супраоптичних ядрах гіпоталамуса і вивільняє гормони окситоцин і вазопресин. Аденогіпофіз контролюється пептидними гормонами, які вивільняються нейронами гіпоталамуса поблизу серединного підвищення, а потім транспортуються до передньої частки гіпофіза

через систему судин, яка називається порталною системою гіпофіза. Гіпофіз є основним регулятором росту, гомеостазу, метаболізму та репродукції. Нейрогіпофіз і серединне підвищення розглядається разом, оскільки вони розвиваються в безпосередній близькості і, таким чином, ймовірно, мають спільний ембріональний зачаток та механізм розвитку, утворюючи єдину функціональну одиницю [16, 17, 45].

**Судинний орган термінальної пластинки** – це сенсорний орган ЦВК, який розташований у передній стінці третього шлуночка головного мозку, характеризується наявністю аферентних проекцій від субфорнікального органу, середньої преоптичної ядерної ділянки, стовбура мозку, гіпоталамуса [1] та бере участь в осморегуляції та реагує на такі фактори, як ангіотензин II, і регулює спрагу через зв'язки з серединним преоптичним ядром. Нейрони судинного органу термінальної пластинки знаходяться в тонкому шарі нейроепітелію, який утворює частину передньої стінки третього шлуночка Судинний орган термінальної пластинки має еферентні проекції у сфері мозкових смужок та базальних гангліїв. Будучи одним з найважливіших учасників підтримки гомеостазу внутрішнього середовища організму, орган містить первинні нейрони, відповідальні за регулювання осмотичного гомеостазу, які у свою чергу, мають ангіотензинові рецептори, що використовуються циркулюючим ангіотензином II для ініціювання споживання води та натрію. На додаток до ангіотензинових рецепторів, нейрони судинного органу термінальної пластинки характеризуються наявністю неселективних катіонних каналів, які вважаються перехідними потенційними першими об'ємними рецепторами [11, 12, 13, 36].

**Субфорнікальний орган** є сенсорним органом ЦВК, що бере участь в осморегуляції [12], в енергетичному гомеостазі [25, 35], і є одним із навколошлуночкових органів мозку. Розташований у дорзо-передньому куті третього шлуночка у пластинці даху під склепінням близько до міжшлуночкового отвору Монро. Як і всі циркумвентрикулярні органи, субфорнікальний орган добре васкуляризований, деякі капіляри мають фенестрації, які збільшують проникність капілярів. Він реагує на широкий спектр гормонів і нейромедіаторів, на відміну від секреторних навколошлуночкових органів, отримуючи нейронні проекції від заднього мозку, а також взаємозв'язки з кількома ділянками переднього мозку, включаючи термінальну пластинку та ядра гіпоталамуса [7]. У ембріональному розвитку він диференціюється порівняно пізно [14].

**Шишкоподібний орган (епіфіз)** – секреторний орган ЦВК, розташований у задній частині проміжного мозку, який є центральним органом ендокринної системи, розвивається на 5–6-му тижнях ембріогенезу зі склепіння (епіталамуса), задньої частини проміжного мозку. Сплюснутий у краніально-каудальному напрямку, розташовується в поздовжній борозні (між горбками) покриття середнього мозку і сполучений з проміжним мозком

через спайку повідків надгорбкової ділянки. Залоза внутрішньої секреції, яка є регулятором циркадних ритмів, продукує серотонін, мелатонін та ще близько 40 різних регуляторних пептидів. В зрілому мозку ніжка шишкоподібної залози пов'язана з третім шлуночком і знаходиться поблизу межі між проміжним і середнім мозком.

**Субкомісуральний орган** роташовується позаду від інвагінації ніжки шишкоподібної залози попереду від входу в мозковий водопровід і нижче задньої спайки, виступаючи в третій шлуночок головного мозку. Орган секретує низку факторів, таких як транспортер гормонів щитоподібної залози транстиретопін, різні високомолекулярні глікопротеїни, деякі з яких є нерозчинними та утворюють волокна Рейснера, довгий волокнистий агрегат. Субкомісуральний орган відіграє провідну роль у регуляції нейрогенезу [24]. Його утворення тісно пов'язане з формуванням задньої спайки. Є докази того, що він необхідний для правильного визначення шляху комісуральних аксонів [23].

**Заднє поле** – це єдиний сенсорний орган ЦВК, пов'язаний з четвертим, а не з третім шлуночком, який знаходиться на задньому кінці дна четвертого шлуночка і бере участь у виявленні токсинів кровотоку, формуванні відрази до їжі, нудоти та блювоти, а також у кардіореспіраторному гомеостазі [40]. Розвиток заднього мозку регулюється передачею сигналів ретинової кислоти, а формування норадренергічних нейронів задньої ділянки залежить від цього сигналу.

Ембріональний розвиток ЦВК організовується секретованими факторами, які вивільняються з сигнальних центрів, таких як прехордальна пластинка і транскрипційними факторами, які забезпечують зчитування цих сигналів, надають клітинам попередній шаблон і визначають, як клітини реагують на наступну сигнальну подію [29, 30]. Транскрипційні фактори, кодовані генами гомеобоксів, є ключовими регуляторами нейронного розвитку, які забезпечуються ендотеліальними гемокапілярами, що не дозволяє молекулам вільно дифундувати між сироваткою крові та паренхімою – властивість, яка визначає гематоенцефалічний бар'єр. Винятки з цієї закономірності зустрічаються в ЦВК, невеликих серединних структурах мозку, які постаються капілярами з високою проникністю. Ендотеліальні клітини в цих високопроникних судинних системах мають дуже низьку передачу сигналів бета-катеніну порівняно з бар'єрно-компетентними ендотеліальними клітинами, а підвищення сигналізації бета-катеніну призводить до часткового перетворення проникних ендотеліальних клітин на стан бар'єрного типу [42]. Головний мозок потребує речовин, які не розчиняються в жирах, наприклад, у глюкозі – для забезпечення своїх енергетичних потреб, в амінокислотах – для синтезу білків. Оскільки гідрофільні речовини простою дифузиею пройти в мозок не можуть, для доставки існують транспортні системи зі специфічними білками – переносниками. Наразі відомі транспортні системи для D-глюкози, великих нейтральних основних та кислих аміно-

кислот, електролітів ( $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ , та ін.), водорозчинних вітамінів, нуклеозидів. Всі ці системи володіють загальними властивостями: селективністю, стереоспецифічністю, конкурентним інгібуванням і насичуваністю [8, 26].

Секреторні органи ЦВК вивільняють пептиди, а сенсорні ЦВК регулюють передачу сигналу. Однак патогени можуть потрапити в мозок через ЦВК і спровокувати нейрозапалення та нейродегенерацію. Дослідження головного мозку, які проведені на здорових чоловіках середнього та старшого віку за допомогою МРТ з динамічним контрастуванням для оцінки характеристик проникності у органах ЦВК, показало значне поглинання контрасту в цих ділянках через відсутність ГЕБ. Для контрастування концентрацій у часі ЦВК було застосовано фармакокінетичне моделювання білої та сірої речовини. Це спостереження вказує на те, що поточні вимірювання підтверджують поширене припущення про високопроникність ЦВК, причому секреторні ЦВК є найбільш проникними і отримали назву «вікон мозку», а значить патогени можуть проникати через ці вікна та викликати запальну реакцію. Нейрофізіологічні способи оцінки проникності ЦВК можуть зрештою допомогти блокувати проникнення патогенів, визначити фактори, які порушують гомеостаз, і, можливо, сприяти ініціативам з подолання нейродегенеративних розладів [20].

**Тваринні моделі циркуляторного комплексу і їх гістологічні структури.** Schulz M. [42] розглядає процеси під час запальних станів ЦНС, таких як розсіяний склероз або експериментальний аутоімунний енцефаломієліт, коли імунні клітини мігрують з кровотоку в паренхіму ЦНС і в спинномозкову рідину на тваринних моделях. Ендотеліальний ГЕБ вважається найбільш очевидним місцем входу для циркулюючих імунних клітин. При цьому судинне сплетення розглядалося як альтернативне місце входу циркулюючих лімфоцитів у спинномозкову рідину. Судинні сплетення, які не відносяться до ЦВК, локалізовані у порожнинах шлуночків, а їхня ендотеліальна стінка є складовою частиною ГЕБ мозку. Структури ЦВК, які, подібні до судинного сплетення, не мають ендотеліального ГЕБ, подаються як можливі місця входу імунних клітин у паренхіму ЦНС або спинномозкову рідину. Інтенсивність сигналу МРТ судинного сплетення, субфорнікулярного органу та задньої ділянки значно зросла під час експериментального аутоімунного енцефаломієліту, корелюючи з тяжкістю захворювання та затримкою його початку після імунізації. Для судинного сплетення ступінь посилення сигналу є діагностичним критерієм розрізнення хворих і здорових контрольних мишей з чутливістю 89 % і специфічністю 80 % [49]. Гістологічною структурною одиницею ГЕБ виступають таніцити – високоспеціалізовані епендимні клітини, які утворюють бар'єр між кров'ю та спинномозковою рідиною на рівні навколошлуночкових органів, роташованих в туберальній ділянці гіпоталамуса. Цей епендимний шар містить добре організовані щільні з'єднання –

ознаку бар'єрів ЦНС. Зміщення бар'єрних властивостей із судинної на шлуночкову дозволяє дифузії молекул, що переносяться кров'ю, у паренхіму, у той час як щільні з'єднання таніцитів контролюють їхню дифузії в спинномозкову рідину, таким чином підтримуючи гомеостаз мозку. Згідно з спостереженнями Langlet F., et al [33] на 2–3-місячних самцях мишей, дослідження проникності показують, що цей епендимний шар діє як дифузійний бар'єр. При цьому вяснена роль таніцитоподібних епендимних клітин в судинних органах термінальної пластинки, субфорнікальному органі та центральному каналі, які експресують маркер нейтральних стовбурових клітин нестин, гліальний фібрилярний кислий білок в ділянку, що визначає їх диференціацію. Проліферація цих клітин сприяє безперервній інтрацеребровентрикулярній інфузії фактора росту фібробластів-2 та епідермального фактора росту. Таніцитоподібні епендимні клітини в центральному каналі здатні утворювати нейросфери, що самовідновлюються, і давати початок переважно новим астроцитам і олігодендроцитам. Колагеноіндукований невеликий медулярний крововилив збільшував проліферацію таніцитоподібних епендимних клітин у центральному каналі. Ці результати демонструють, що таніцитоподібні епендимні клітини мозку дорослих мишей мають нейтральні стовбурові клітини, дозволяючи припустити, що вони є джерелом нових клітин нейронального клону при пошкодженні головного мозку і свідчать про те, що у ЦВК можуть існувати досі невідоме джерело стовбурових клітин/клітин-попередників, здатних породжувати нові нейрони та/або глію в мозку дорослої людини [9, 20].

Сенсорні органи ЦВК через їхні зв'язки з гіпоталамусом і стовбуром мозку відіграють вирішальну роль у багатьох гомеостатичних і негомостатичних функціях, таких як баланс натрію і води, серцево-судинна регуляція, енергетичний обмін, сон-неспання, температура тіла, модуляція болю, ріст, лактація, відтворення та імунomodуляції [21]. У людини приблизно 80 % шишкоподібної залози складається з пінеалоцитів, що виробляють мелатонін, і об'єм шишкоподібної залози пропорційний рівням мелатоніну в плазмі, сечі або слині [34]. Більшість органів ЦВК, за винятком інвагінаційного нейрогіпофіза та шишкоподібного органу, вистелені спеціалізованими епендимними клітинами таніцитами, які є селективним бар'єром між кровообігом і спинномозковою рідиною та контактують як з нейронами, так і з кровоносними судинами через довгі тонкі відростки [33]. Дуже мало відомо про перші етапи специфікації таніцитів, але виявлення

того, що вони утворюють постійну популяцію стовбурових клітин дорослого мозку, ймовірно, забезпечить продовження інтересу до їх клітинної біології.

Таким чином, хоча ембріологи та нейробіологи описують функції органів ЦВК, багато питань залишаються без відповіді: ембріональне походження задньої ділянки, судинного органа термінальної пластинки, субкомісурального та субфорнікального органів є досить загадковими з точки зору пошуку генетичної мережі, що регулюють їхній розвиток. Безсумнівно, необхідні додаткові дослідження для подальшого нашого розуміння формування цих важливих структур ЦВК, які пов'язують мозок з кровообігом і спинномозковою рідиною, інтегруючи гомеостатичні та адаптаційні механізми нервової системи.

## ВИСНОВКИ

Функції ЦВК забезпечують швидкий нейрогуморальний обмін та прямий обмін між кров'ю та нервовою тканиною органів, дозволяють поліпшити гормонів гіпоталамуса залишати мозок, не порушуючи гематоенцефалічний бар'єр, а також речовин, які не проникають через гематоенцефалічний бар'єр, викликати зміни у функції мозку. Органи ЦВК опосередковують зв'язок між мозком і периферією, виконуючи сенсорні та секреторні функції, що сприяє посиленню васкуляризації та відсутності ГЕБ. Спеціалізовані нейроепітеліальні структури ЦВК згруповані навколо третього та четвертого шлуночків уздовж середньої лінії мозку, забезпечують регульований обмін гормонів та інших молекул між кровотоком і мозком. Функції ЦВК можуть бути секреторними, такими як нейрогіпофіз/середнє підвищення, шишкоподібна залоза та субкомісуральний орган, або сенсорними, такими як задня ділянка, орган термінальної пластинки і субфорнікальний орган. Хоча органи ЦВК функціонально та морфологічно різноманітні, вони також мають низку спільних рис: оскільки їхні капіляри фенестровані, при відсутності ГЕБ, який характерний для решти органів ЦНС. Вони, як правило, містять спеціалізовані нейрогліальні клітини (пітуїцити, таніцити) і забезпечують взаємодію не тільки між кровотоком і мозком, але також між мозковою тканиною і спинномозковою рідиною в шлуночковій системі ЦНС. Органи ЦВК є генетично детермінованим місцем постійної локалізації поліпотентних клітин головного мозку, виконуючу депоновану функцію регенераторного потенціалу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Пикалюк, В. С.; Бессалова, Є. Ю.; Кісельов, В. В.; Роль і місце спинномозкової рідини в нейроендокринній регуляції діяльності репродуктивної системи живого організму. *Кримський журнал експериментальної і клінічної медицини*. 2012. 9(3-4(9-8)). С. 41–46.
2. Пикалюк, В. С.; Бессалова, Є. Ю.; Новосельцева, О. К. Лактотропний ефект ксеногенної цереброспінальної рідини.

3. Пикалюк, В. С.; Бессалова, Є. Ю.; Олейникова, О. К.; Корольов, В. А.; Волков, П. М. Роль цереброспінальної рідини в морфологічній і функціональній інтеграції регуляторних систем: фізіологія та медицина. *Дослідження, високі технології, стартапи. Збірник статей VI міжнародної практичної конференції*, 2014 С. 6–9.

4. Пикалюк, В. С.; Бессалова, С. Ю.; Олейникова, О. К. Сучасний погляд на регуляторну роль цереброспінальної рідини в організмі ссавців та людини. *Актуальні питання антропології*, 2014. Вип. 9. С. 265–274.
5. Пикалюк, В. С.; Корольов, В. А.; Бессалова, С. Ю.; Ткач, В. В.; Макалиш, Т. П. Роль цереброспінальної рідини в механізмах взаємодії нервової, ендокринної та імунної систем. *Актуальні питання морфології. Збірник матеріалів міжнародної наукової конференції, присвяченої 100-річчю від дня народження проф. Б. В. Перліна*. Кишинів. 2012. С. 312–317.
6. Пикалюк, В. С.; Корсунська, Л. Л.; Роменський, А. О.; Шаймарданова, Л. Р. Циркумвентрикулярна система як «ворота» у головний мозок. *Таврійський медико-біологічний вісник*, 2013. 16(1, ч. 1(61)). С. 270–276.
7. Пикалюк, В. С.; Ткач, В. В.; Роменський, А. О.; Шаймарданова, Л. Р. Деякі аспекти циркумвентрикулярної системи. *Кримський журнал експериментальної та клінічної медицини*, 2016. 6(3). С. 177–182.
8. Arendt, D.; Tosches, M. A.; Marlow, H. From nerve net to nerve ring, nerve cord and brain – evolution of the nervous system. *Nat Rev Neurosci.*, 2016. 17 P. 61–72.
9. Bennett, L.; Yang, M.; Enikolopov, G.; Iacovitti, L. Circumventricular Organs: A Novel Site of Neural Stem Cells in the Adult Brain. *Mol Cell Neurosci.*, 2009. 41(3). P. 337–347. DOI: 10.1016/j.mcn.2009.04.007.
10. Blaylock, R. L.; Excitotoxins, neurodegeneration, neurodevelopment, migraines, seizures. *Medical Sentinel Magazine by the Association of American Physicians and Surgeons*, 2000. 7(2) P. 12.
11. Bourque, C. W.; Oliet, S. H.; Richard, D. Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation. *Front Neuroendocrinol.*, 1994. 15(3). P. 231–74. DOI: 10.1006/fne.1994.1010.
12. Bourque, C. W. Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci.*, 2008. 9 P. 519–531.
13. Cancelliere, N. M.; Black, E. A.; Ferguson, A. V. Neurohumoral integration of cardiovascular function by the lamina terminalis. *Curr Hypertens Rep.*, 2015. 17. P. 9.
14. Castaneyra-Perdomo, A.; Meyer, G.; Heylings, D. J. Early development of the human area postrema and subfornical organ. *Anat. Rec.*, 1992. 232. P. 612–619.
15. Ciura, S.; Liedtke, W.; Bourque, Ch. W. Hypertonicity Sensing in Organum Vasculosum Lamina Terminalis Neurons: A Mechanical Process Involving TRPV1 But Not TRPV4. *The Journal of Neuroscience.*, 2011. 31(41). P. 14669–4676.
16. Clarke, I. J. Hypothalamus as an endocrine organ. *Compr Physiol.*, 2015. 5. P. 217–253.
17. Davis, S. W.; Ellsworth, B. S.; Perez Millan MI, et al. Pituitary gland development and disease: from stem cell to hormone production. *Curr Top Dev Biol.*, 2013. 106. P. 1–47.
18. Ferguson, A. V.; Bains, J. S.; Electrophysiology of the circumventricular organs. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 1996. 17(4). P. 440–475.
19. Fry, M.; Hoyda, T. D.; Ferguson, A. V. Making sense of it: Roles of the sensory circumventricular organs in feeding and regulation of energy homeostasis. *Exp. Biol. Med.*, 2007. 232. P. 14–26.
20. Furube, E.; Ishii, H.; Nambu, Y.; Kurganov, E.; Nagaoka, S.; Morita, M.; Miyata, S.; Neural stem cell phenotype of tanycyte-like ependymal cells in the circumventricular organs and central canal of adult mouse brain. *Sci Rep.*, 2020. 10. P. 2826. DOI: 10.1038/s41598-020-59629-5.
21. Ganong, W. F. Circumventricular organs: Definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2000. 27. P. 422–427.
22. García-Lecea, M.; Gasanov, E.; Jedrychowska, J.; Kondrychyn, I.; Te, Ch.; May-Su, Y.; Korzh, V. Development of Circumventricular Organs in the Mirror of Zebrafish Enhancer-Trap Transgenics. *Front Neuroanat.*, 2017. 11. P. 114. DOI: 10.3389/fnana.2017.00114.
23. Grondona, J. M.; Hoyo-Becerra, C.; Visser, R. et al. The subcommissural organ and the development of the posterior commissure. *Int Rev Cell Mol Biol.*, 2012. 296. P. 63–137.
24. Guerra, M. M.; Gonzalez, C.; Caprile, T., et al. Understanding how the subcommissural organ and other periventricular secretory structures contribute via the cerebrospinal fluid to neurogenesis. *Front Cell Neurosci.*, 2015. 9. P. 480.
25. Hindmarch, C. C.; Ferguson, A. V. Physiological roles for the subfornical organ: a dynamic transcriptome shaped by autonomic state. *J. Physiol.*, 2016. 594. P. 1581–1589.
26. Hirth F. On the origin and evolution of the tripartite brain. *Brain Behav Evol.*, 2010. 76. P. 3–10.
27. Hofer, H. O. The terminal organ of the subcommissural complex of chordates: Definition and perspectives. *Gegenbaurs Morphol. Jahrb.*, 1987. 133. P. 217–226.
28. Issa, A. T.; Miyata, K.; Heng, V.; Mitchell, K. D.; Derbenev, A. V. Increased neuronal activity in the OVLT of Cyp11a1 Ren2 transgenic rats with inducible Ang II dependent malignant hypertension. *Neurosci. Lett.*, 2012. 519. P. 26–30.
29. Kiecker, C.; Graham, A.; Logan, M. Differential cellular responses to hedgehog signalling in vertebrates-what is the role of competence? *J. Dev. Biol.* 2016. 4. P. 36.
30. Kiecker, C.; Lumsden, A. The role of organizers in patterning the nervous system. *Annu Rev. Neurosci.*, 2012. 35. P. 347–367.
31. Kiecker, C. The origins of the circumventricular organs. *J. Anat.*, 2018. 32(4). P. 540–553. DOI: 10.1111/joa.12771.
32. Kwon, J. J.; Dow, S. A.; Young, C. N. Sensory Circumventricular Organs, Neuroendocrine Control, and Metabolic Regulation. *Metabolites.*, 2021. 11(8). P. 494. DOI: 10.3390/metabo11080494.
33. Langlet, F.; Mullier, A.; Bouret, S. G.; Prevot, V.; Dehouck, B. Tanycyte-Like Cells Form a Blood–Cerebrospinal Fluid Barrier in the Circumventricular Organs of the Mouse Brain. *J Comp. Neurol.*, 2013. 15. 521(15). P. 3389–3405. DOI: 10.1002/cne.23355.
34. Liebrich, L. S.; Schredl, M.; Findeisen, P.; Groden, C.; Bumb, J. M.; Nölte, I. S. Morphology and function: MR pineal volume and melatonin level in human saliva are correlated. *J. Magn. Reson. Imaging.*, 2014. 40. P. 966–971. DOI: 10.1002/jmri.24449.
35. Matsuda, T.; Hiyama, T. Y.; Niimura, F., et al. Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ. *Nat. Neurosci.*, 2017. 20. P. 230–241.
36. McKinley, M. J.; Yao, S. T.; Uschakov, A., et al. The median preoptic nucleus: front and centre for the regulation of body fluid, sodium, temperature, sleep and cardiovascular homeostasis. *Acta Physiol. (Oxf.)*, 2015. 214. P. 8–32.
37. Mimeo, A.; Smith, P. M.; Ferguson, A. V. Circumventricular organs: Targets for integration of circulating fluid and energy balance signals? *Physiol. Behav.*, 2013. 121. P. 96–102.
38. Miyata, S. New aspects in fenestrated capillary and tissue dynamics in the sensory circumventricular organs of adult brains. *Front. Neurosci.*, 2015. 9. P. 390. DOI: 10.3389/fnins.2015.00390.
39. Morita, S.; Furube, E.; Mannari, T.; Okuda, H.; Tatsumi, K.; Wanaka, A.; Miyata, S. Heterogeneous vascular permeability and alternative diffusion barrier in sensory circumventricular organs of adult mouse brain. *Cell Tissue Res.*, 2016. 363. P. 497–511. DOI: 10.1007/s00441-015-2207-7.
40. Price, C. J.; Hoyda, T. D.; Ferguson, A. V. The area postrema: a brain monitor and integrator of systemic autonomic state. *Neuroscientist*, 2008. 14. P. 182–194.
41. Roth, J.; Rummel, C.; Barth, S. W.; Gerstberger, R.; Hübschle, T. Molecular aspects of fever and hyperthermia. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2009. 29. P. 229–245.
42. Schulz, M.; Engelhardt, B. The circumventricular organs participate in the immunopathogenesis of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cerebrospinal Fluid Res.*, 2005. 2. P. 8. DOI: 10.1186/1743-8454-2-8.
43. Silva, S. C.; Cavadas, C. Hypothalamic Dysfunction in Obesity and Metabolic Disorders. *Adv. Neurobiol.*, 2017. 19. P. 73–116. DOI: 10.1007/978-3-319-63260-5\_4.
44. Sisó, S.; Jeffrey, M.; González, L. Sensory circumventricular organs in health and disease. *Acta Neuropathol.*, 2010. 120. P. 689–705.
45. Szarek, E.; Cheah, P. S.; Schwartz, J., et al. Molecular genetics of the developing neuroendocrine hypothalamus. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2010. 323 P. 115–123.
46. Timper, K.; Brüning, J. C. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: Pathways to obesity. *Dis. Model. Mech.*, 2017. 10. P. 679–689. DOI: 10.1242/dmm.026609.
47. Verheggen, I. C.; de Jong, J. J.; van Bostel, M. P.; Postma, A. A.; Verhey, F. R.; Jansen, J. F., et al. Permeability of the windows of the brain: feasibility of dynamic contrast-enhanced MRI of the circumventricular organs. *Fluids Barriers CNS.*, 2020. 17. P. 66. DOI: 10.1186/s12987-020-00228-x.
48. Wang, Y.; Sabbagh, M. F.; Gu, X.; Rattner, A.; Williams, J.; Nathans, J. Beta-catenin signaling regulates barrier-specific gene expression in circumventricular organ and ocular vasculatures. *Elife.*, 2019. 1:8. P. 43257. DOI: 10.7554/eLife.43257.
49. Wuerfel, E.; Infante-Duarte, C.; Glumm, R.; Jens, T. Wuerfel. Gadofluorine M-enhanced MRI shows involvement of circumventricular organs in neuroinflammation. *J. Neuroinflammation*, 2010. 7. P. 70. DOI: 10.1186/1742-2094-7-70.