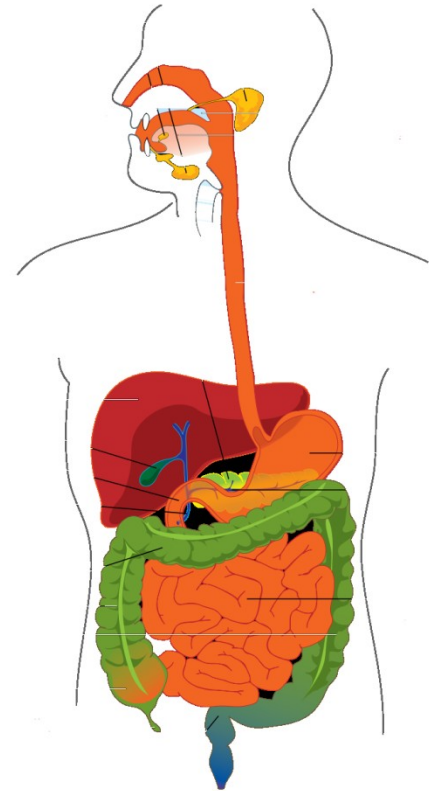


Trávicí systém

1. Mikroskopická stavba jícnu, žaludku, tenkého a tlustého střeva
- 2. Mikroskopická stavba jater a slinivky břišní, přehled vývoje trávicí trubice**

Petr Vaňhara, PhD

Department of Histology and Embryology LF MU
PVanhara@med.muni.cz



1. Mikroskopická anatomie jater a žlučových vývodů

- Makro – a mikroskopická anatomie
- Jaterní lalůček, definice a struktura
- Hepatocyty a další buňky přítomné v játrech
- Intra- a extrahepatální žlučové cesty
- Žlučník

2. Mikroskopická anatomie slinivky břišní

- Pankreatické aciny a jejich vývody
- Langerhansovy ostrůvky

3. Embryonální vývoj trávicí trubice, jater a slinivky břišní

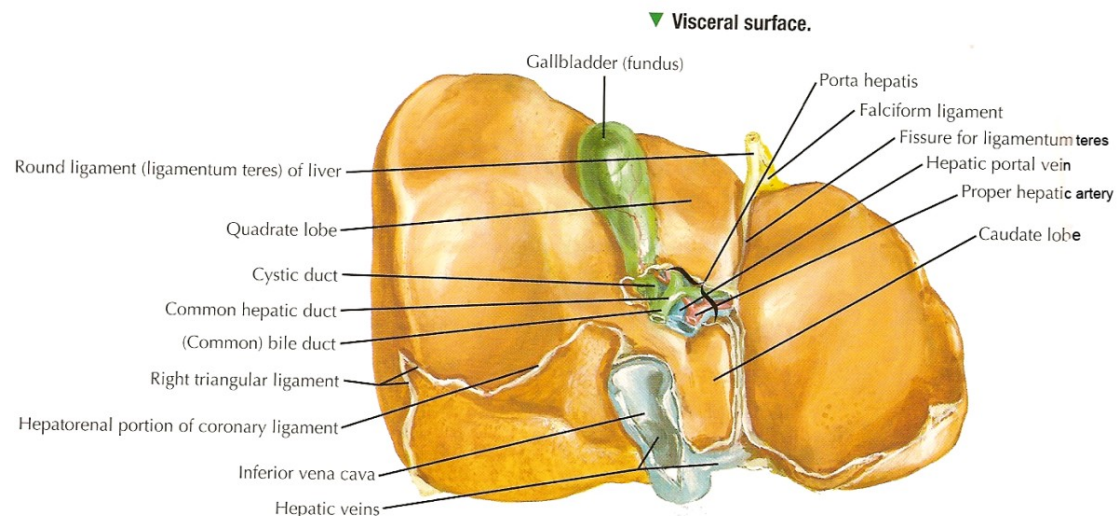
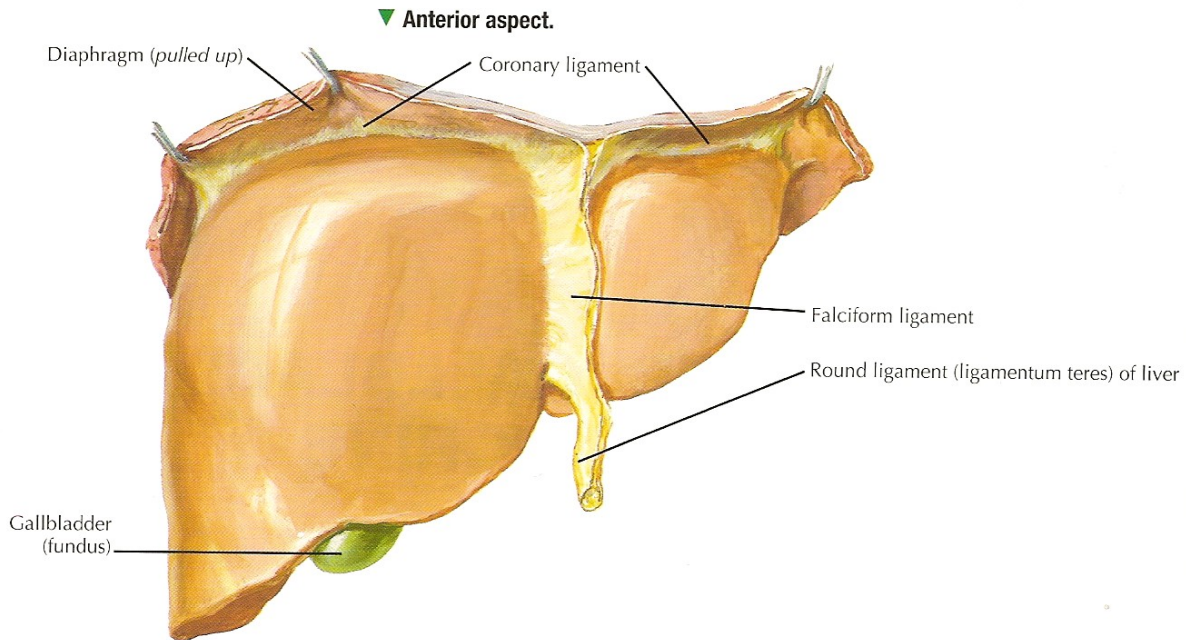
- Deriváty primitivního střeva
- Změny v morfologii a lokalizaci během embryonálního vývoje
- Regenerace

JÁTRA (HEPAR)

- Jaterní parenchym – největší žlázová tkáň lidského těla
- Vazivové pouzdro
- Nutritivní a funkční krevní zásobení
- Endokrinní i exokrinní funkce
- Uniformní histologická struktura ve všech čtyřech hlavních anatomických oddílech (lalocích) i segmentech

- Hepatocyty a další buněčné typy
- Stroma pojivové tkáně
- Krevní a lymfatické cévy
- Sinusoidy
- Inervace

- Vazivové pouzdro
- Serózní pokryv



CAPSULA FIBROSA HEPATIS

Capsule

Hepatic parenchyma

- Serózní mesothelium
- Vazivo – kolagenní a elastická vlákna
- 70-100 μ m
- Porta hepatis

L

A

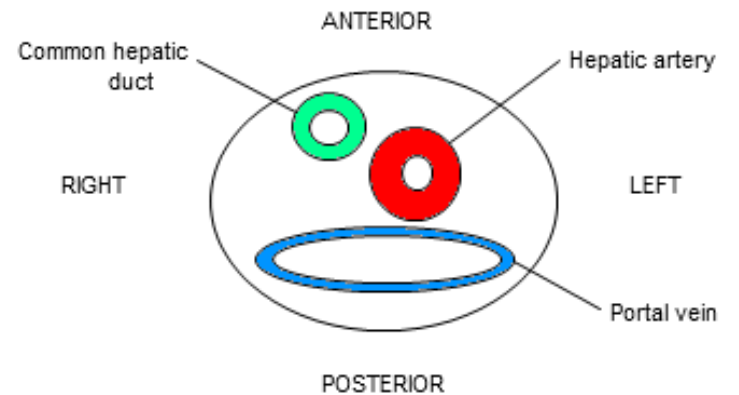
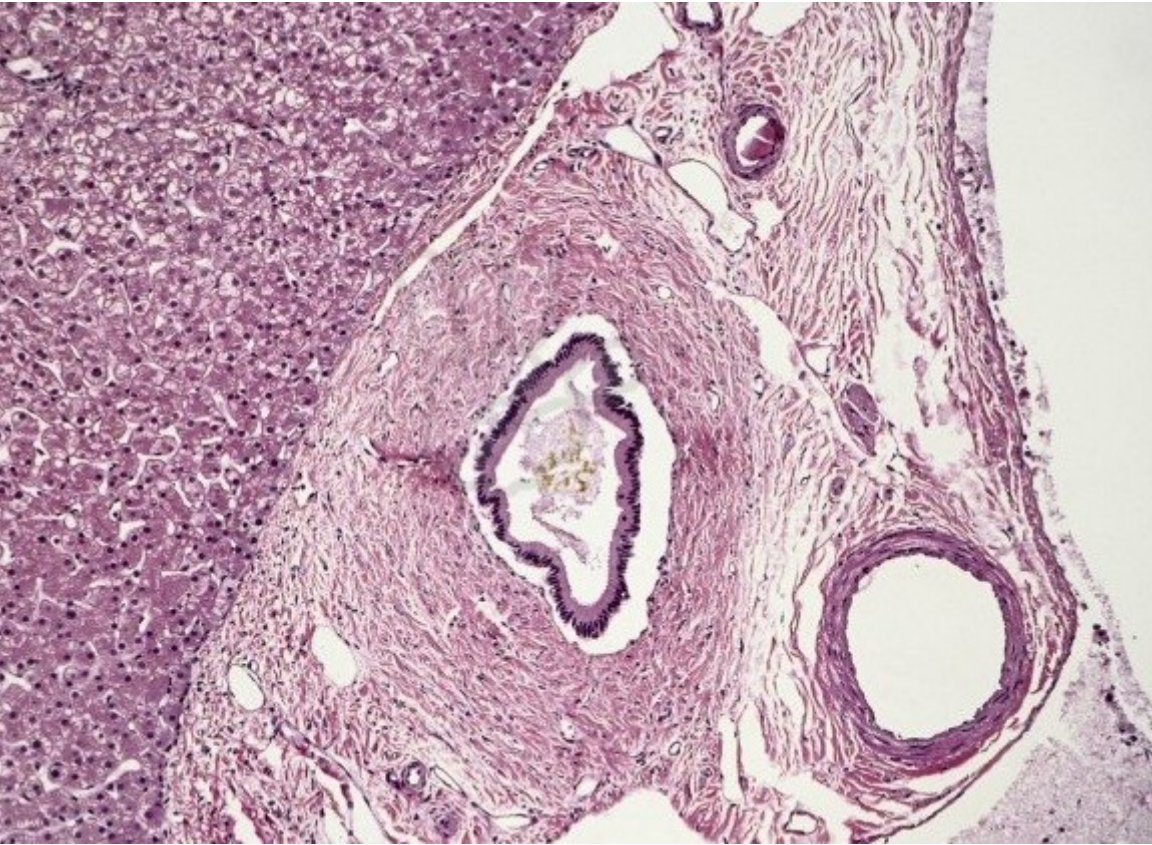
Capsule

Hepatic parenchyma

Capsule

Hepatic parenchyma

CAPSULA FIBROSA HEPATIS



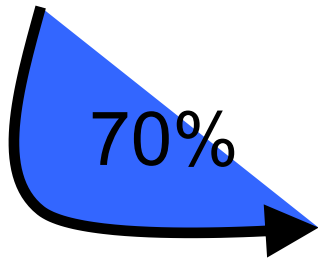
VASKULARIZACE

FUNKČNÍ

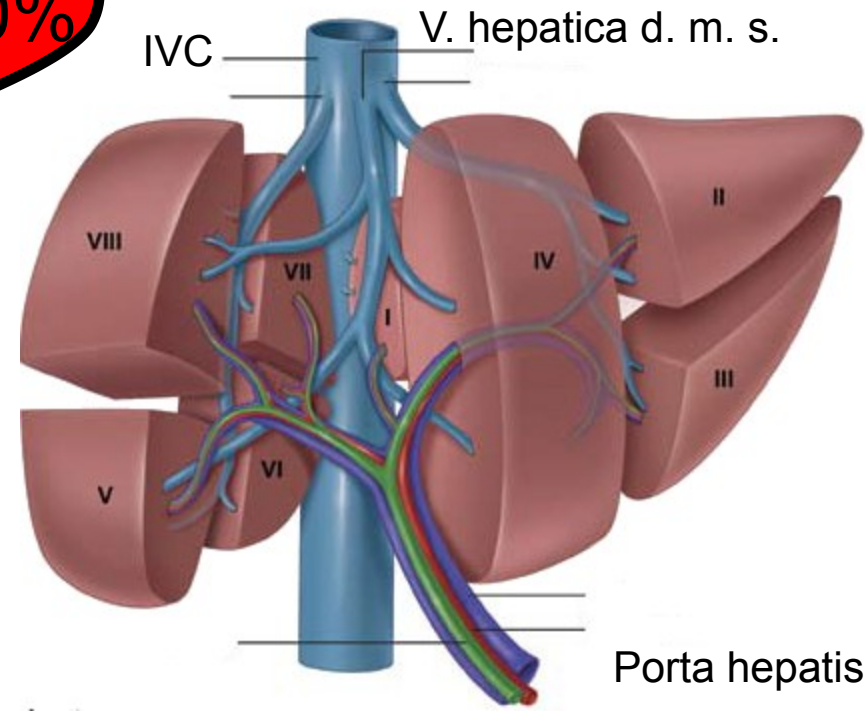
- kapilární řečiště žaludku a střev
- vena portae
- interlobulární vény
- cirkumlobulární venuly

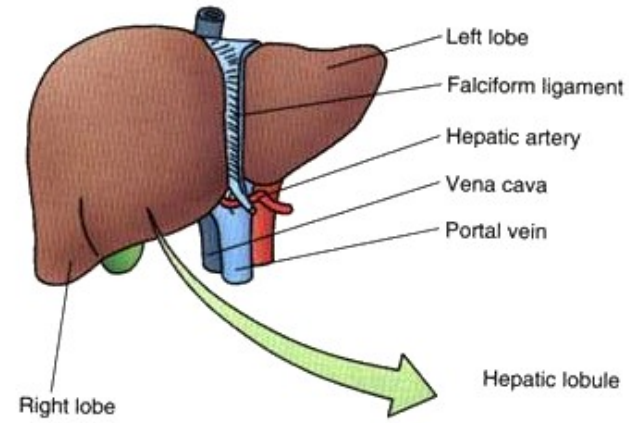
NUTRITIVNÍ

- aorta
- arteria hepatica
- segmentové tepny
- interlobulární tepny
- cirkumlobulární arterioly



- **jaterní sinusoidy**
- venae centralis
- venae sublobularis
- venae hepaticae
- vena cava inferior

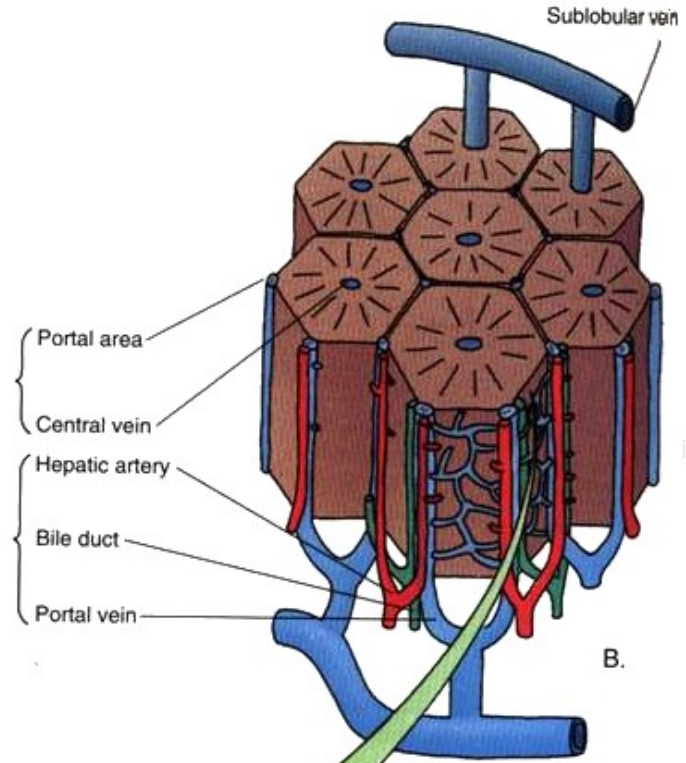




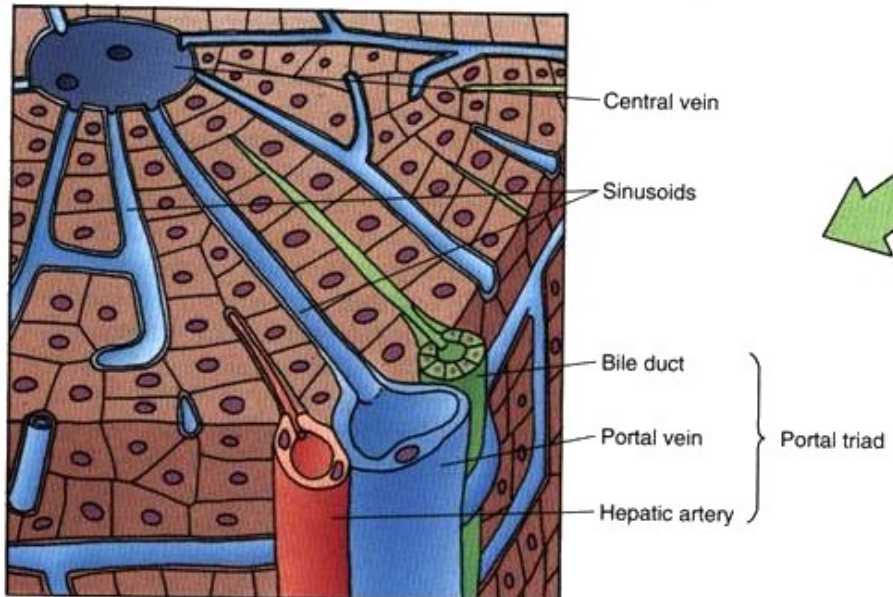
A.

Hepatic lobule

Portal triad

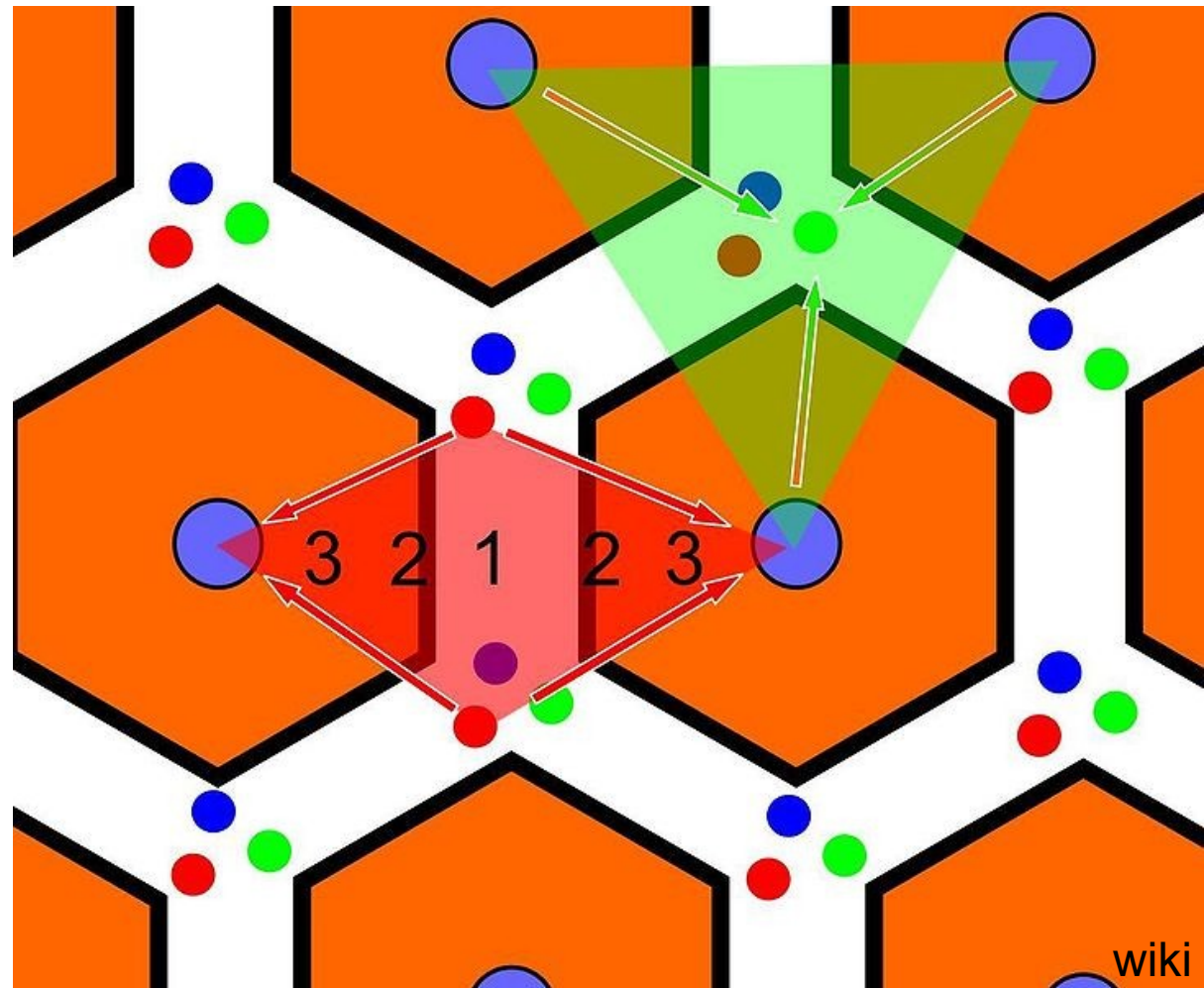
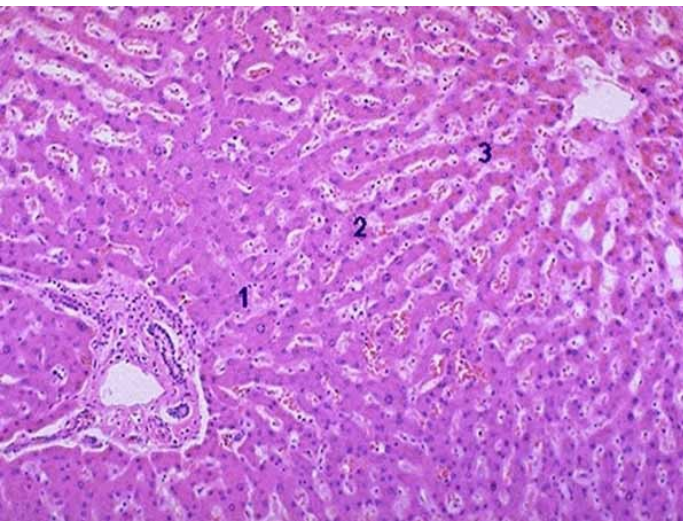


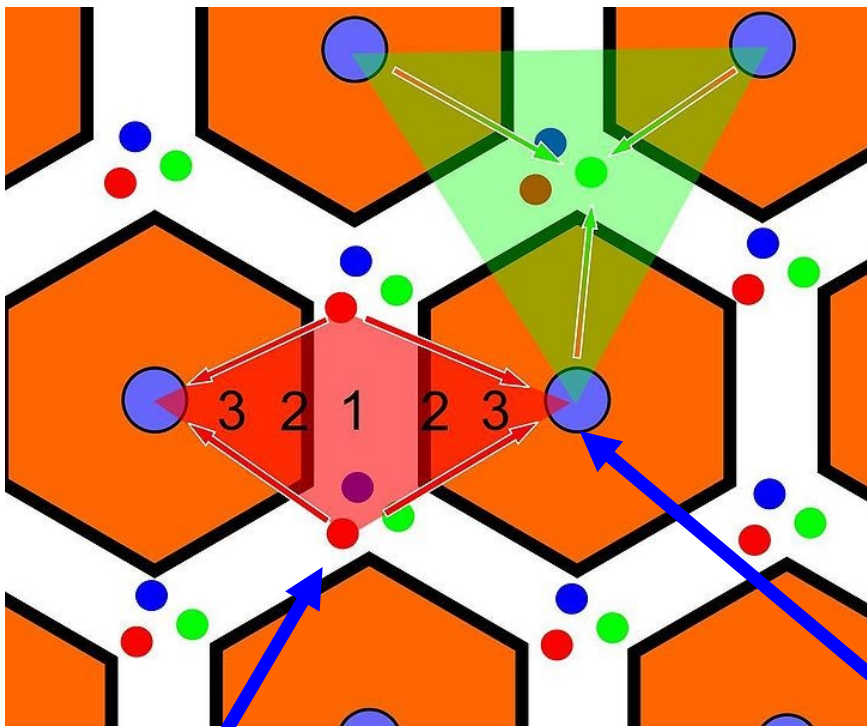
B.



MIKROSKOPICKÉ ČLENĚNÍ JATERNÍ TKÁNĚ

- Tři různé možné definice
- Histologická – **lobulus venae centralis**
- Metabolická – **jaterní acinus**
 - metabolická zóna 1 – 3
 - zásobení hepatocytů kyslíkem
- Historická (fyziologická) jednotka
 - **lobulus venae interlobularis**



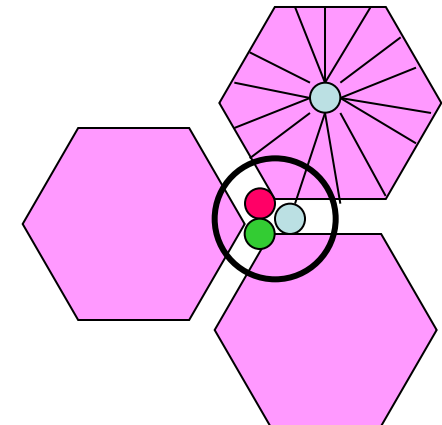
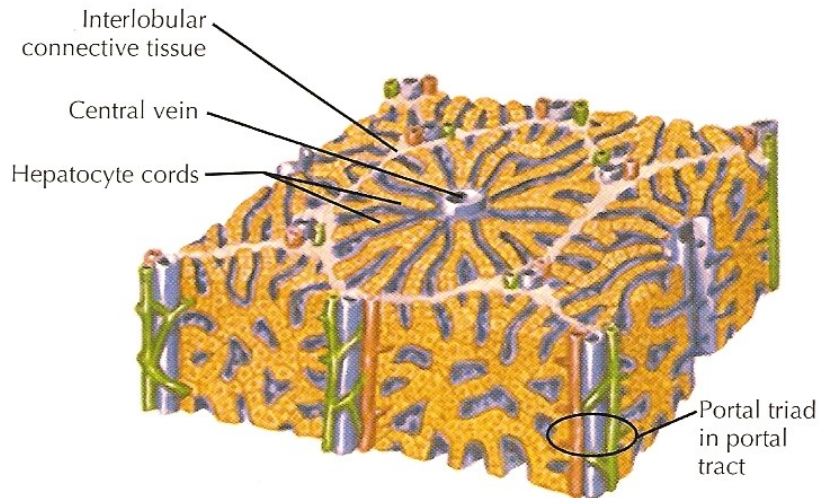


Zóna I (periportální)	Zóna III (perivenózní)
převaha oxidačních dějů	syntéza glykogenu
beta-oxidace mastných kyselin	glykolýza
katabolismus aminokyselin	lipogeneze
glukoneogeneze	ketogeneze
tvorba močoviny	tvorba glutaminu
syntéza cholesterolu (HMG-CoA reduktáza)	syntéza žlučových kyselin (cholesterol 7-alfa hydroxyláza)
glykogenolýza (uvolňování glukózy do krve)	biotransformace
tvorba žluče	

LALŮČEK CENTRÁLNÍ VÉNY

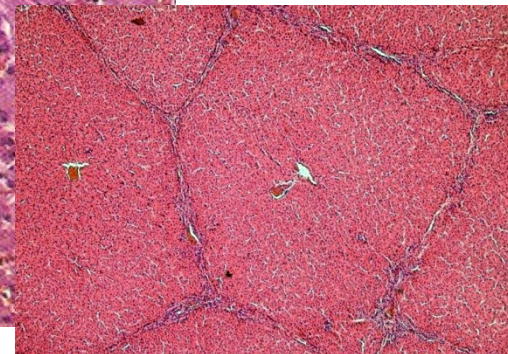
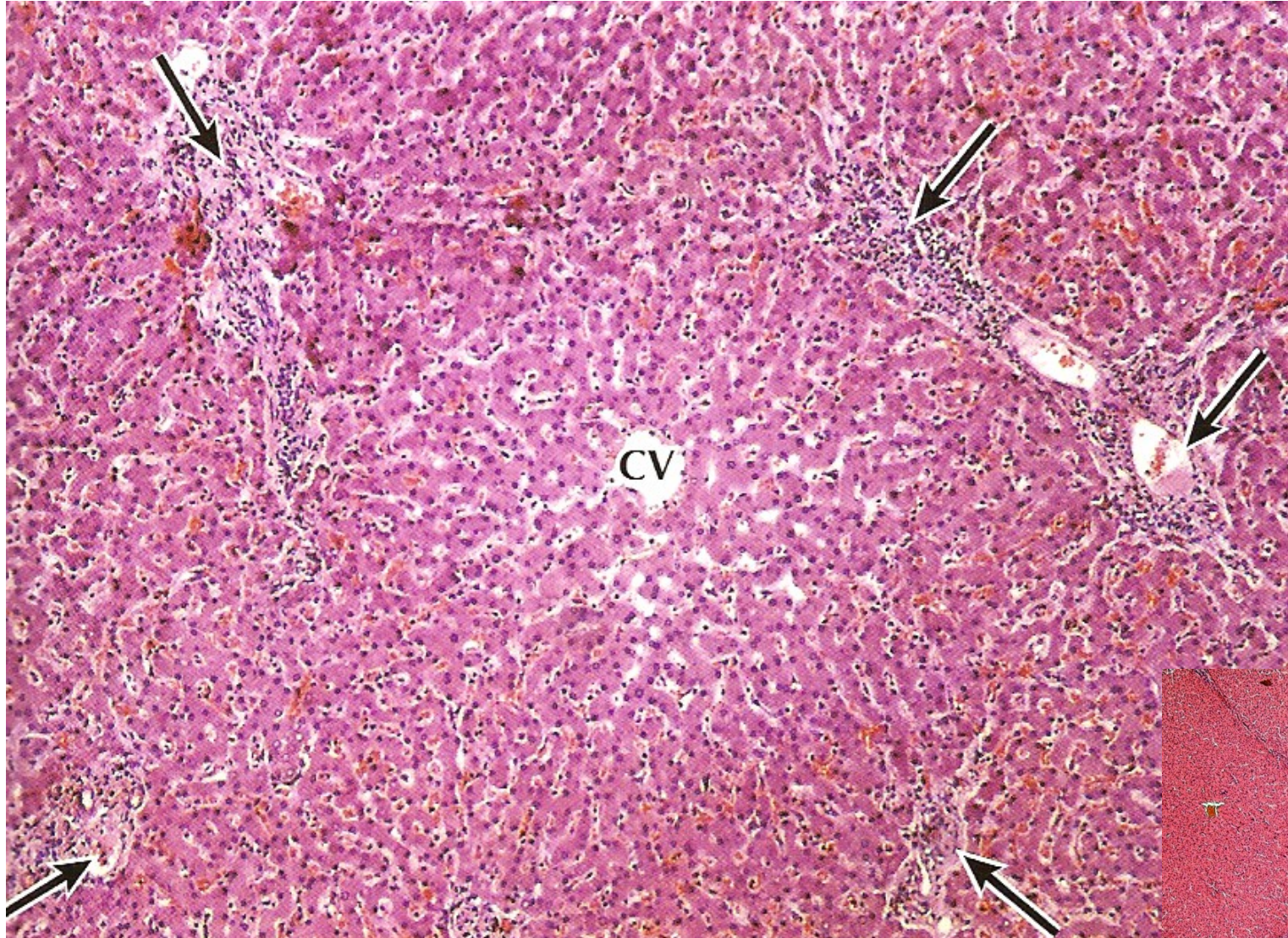
Lobulus venae centralis

- Klasická morfologická jednotka
- Polygonální buňky (hexagonální), 0.7 x 2mm
- Centrální vena
- Trámce hepatocytů – radiální uspořádání
- Jaterní sinusoidy
- Portální triáda, portobiliární oblast



LALŮČEK CENTRÁLNÍ VÉNY

Lobulus venae centralis



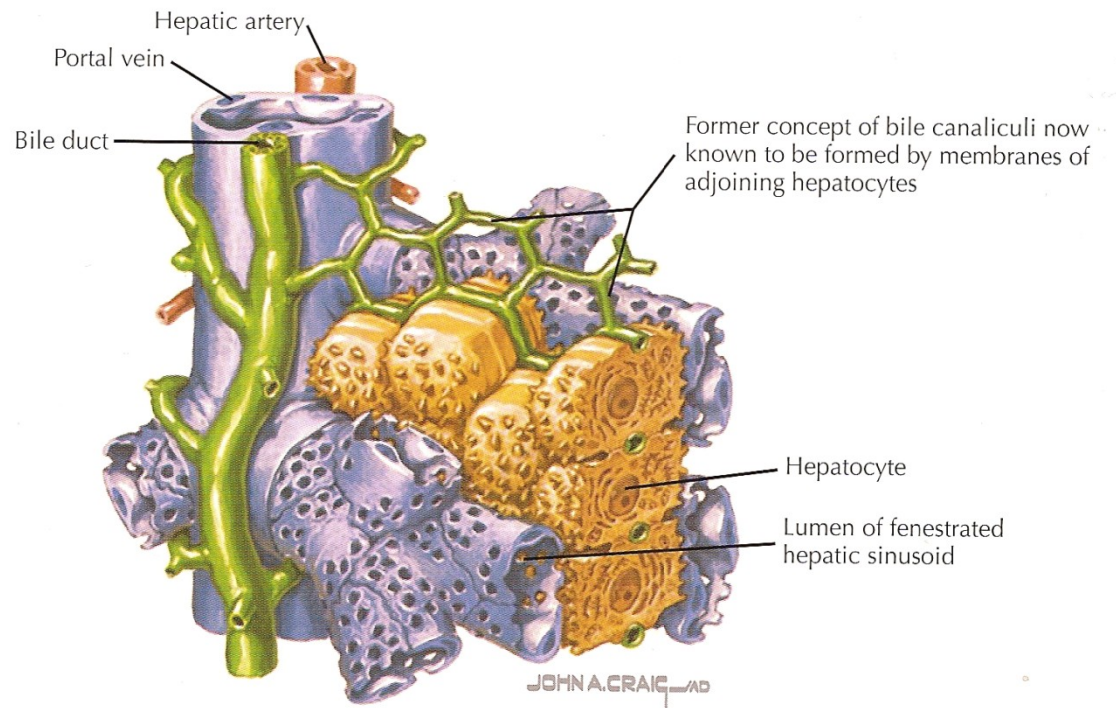
LALŮČEK CENTRÁLNÍ VÉNY

Portální triáda

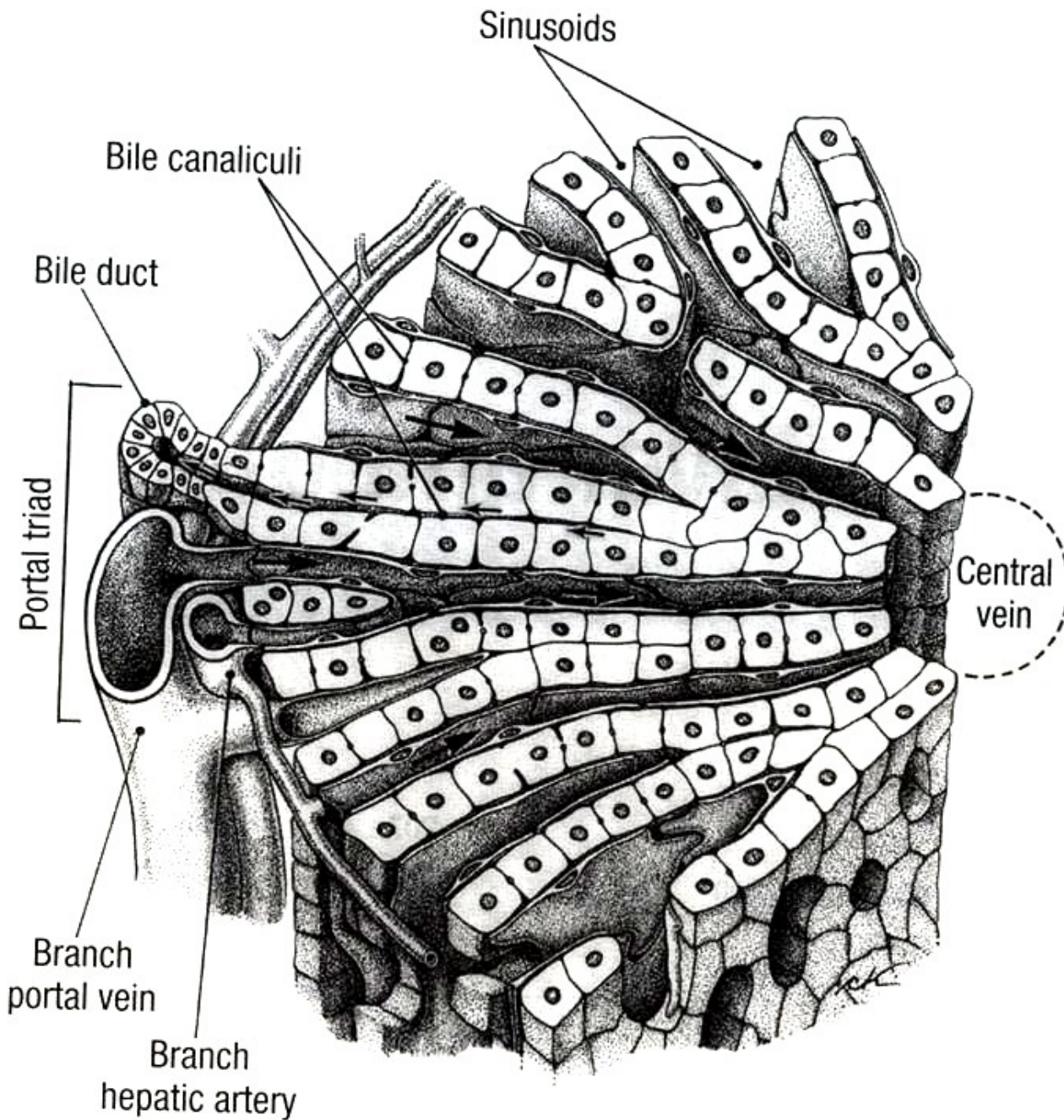
Kontakt tří-čtyř sousedících lalůčku

- Interlobulární arterie
- Interlobulární vena
- Interlobulární žlučovod
- Lymfatické cévy
- Inervace – nervus vagus

Řídké intersticiální vazivo



▲ Parts of hepatic lobule at portal triad (high magnification).



PORTÁLNÍ TRIÁDA

Liver H&E

central vein

sinusoids

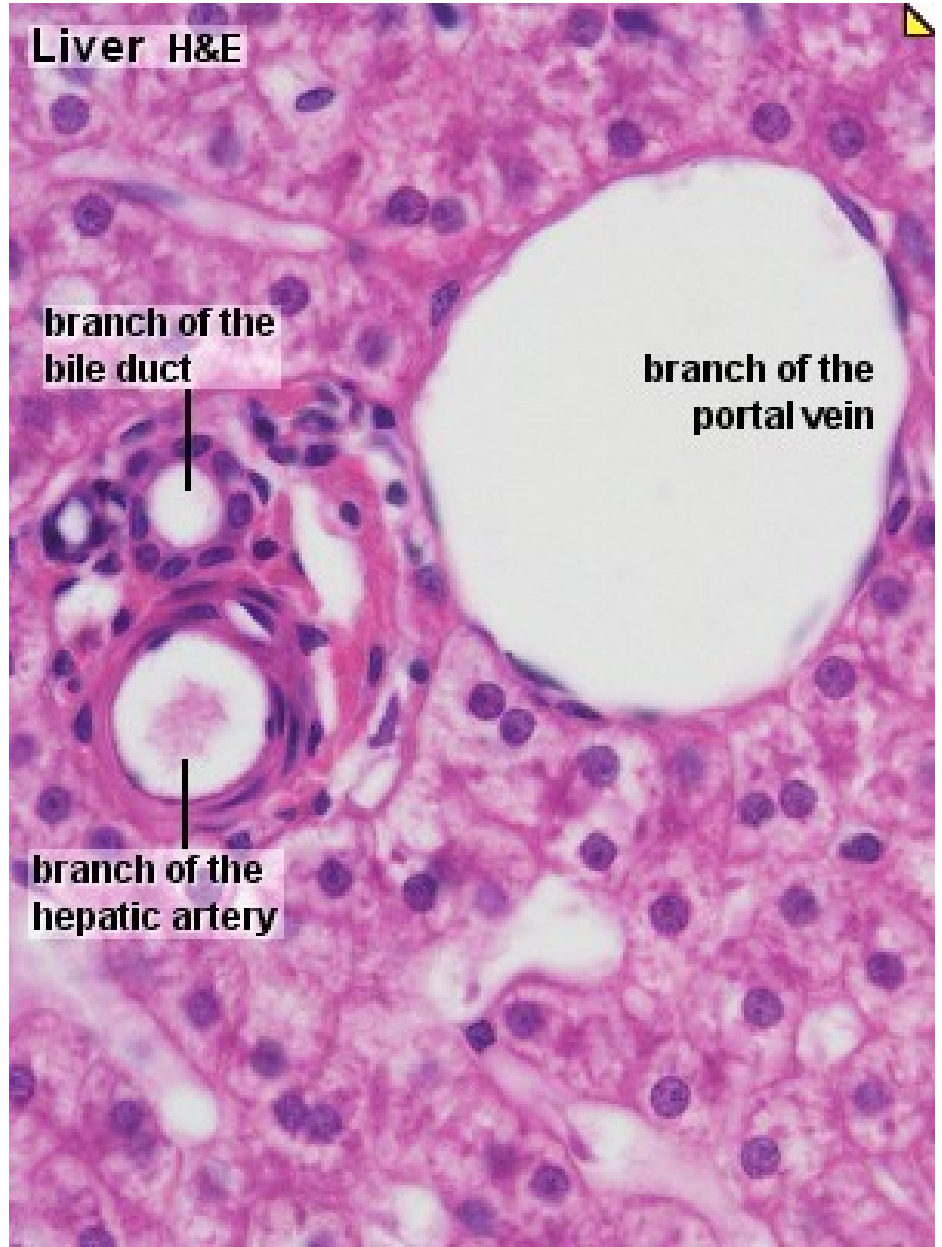
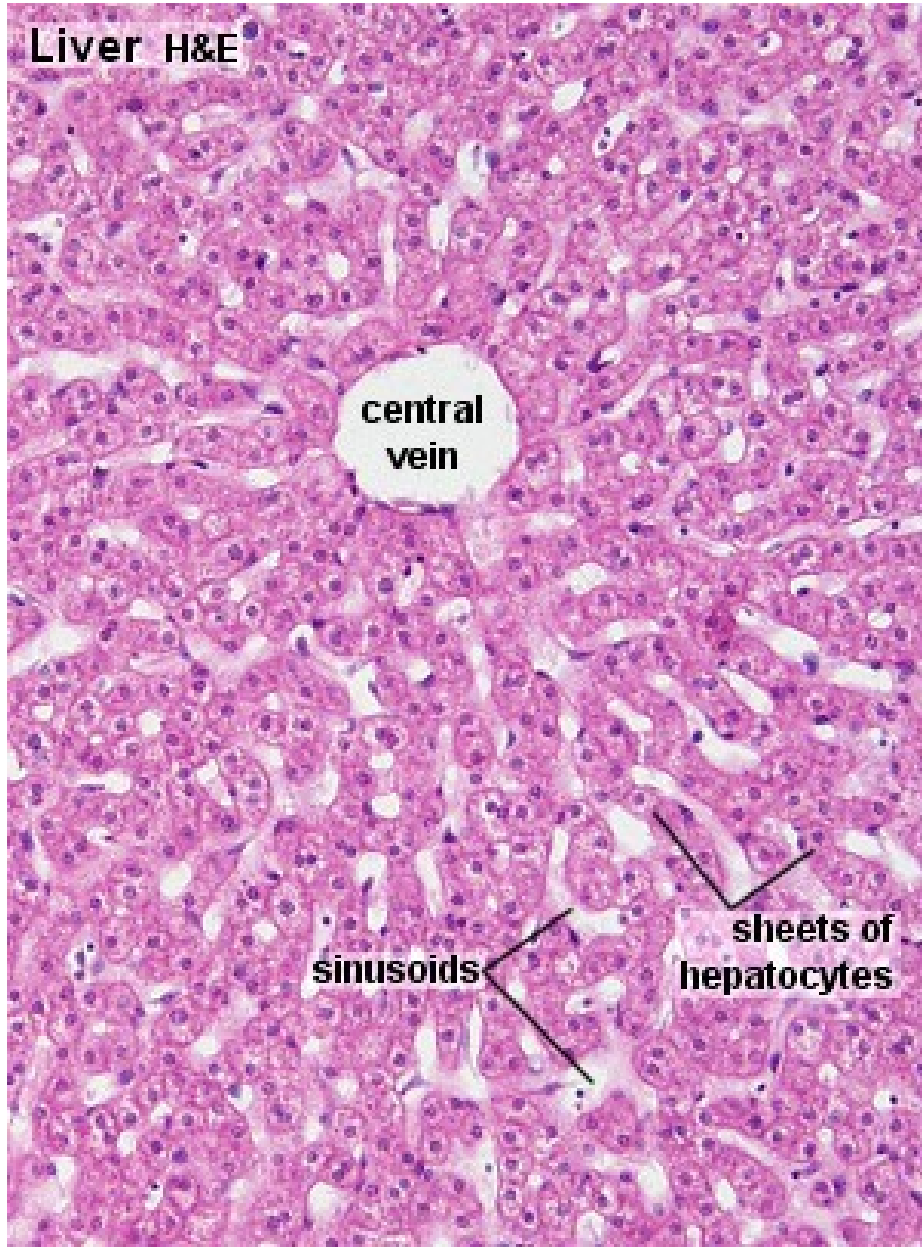
sheets of hepatocytes

Liver H&E

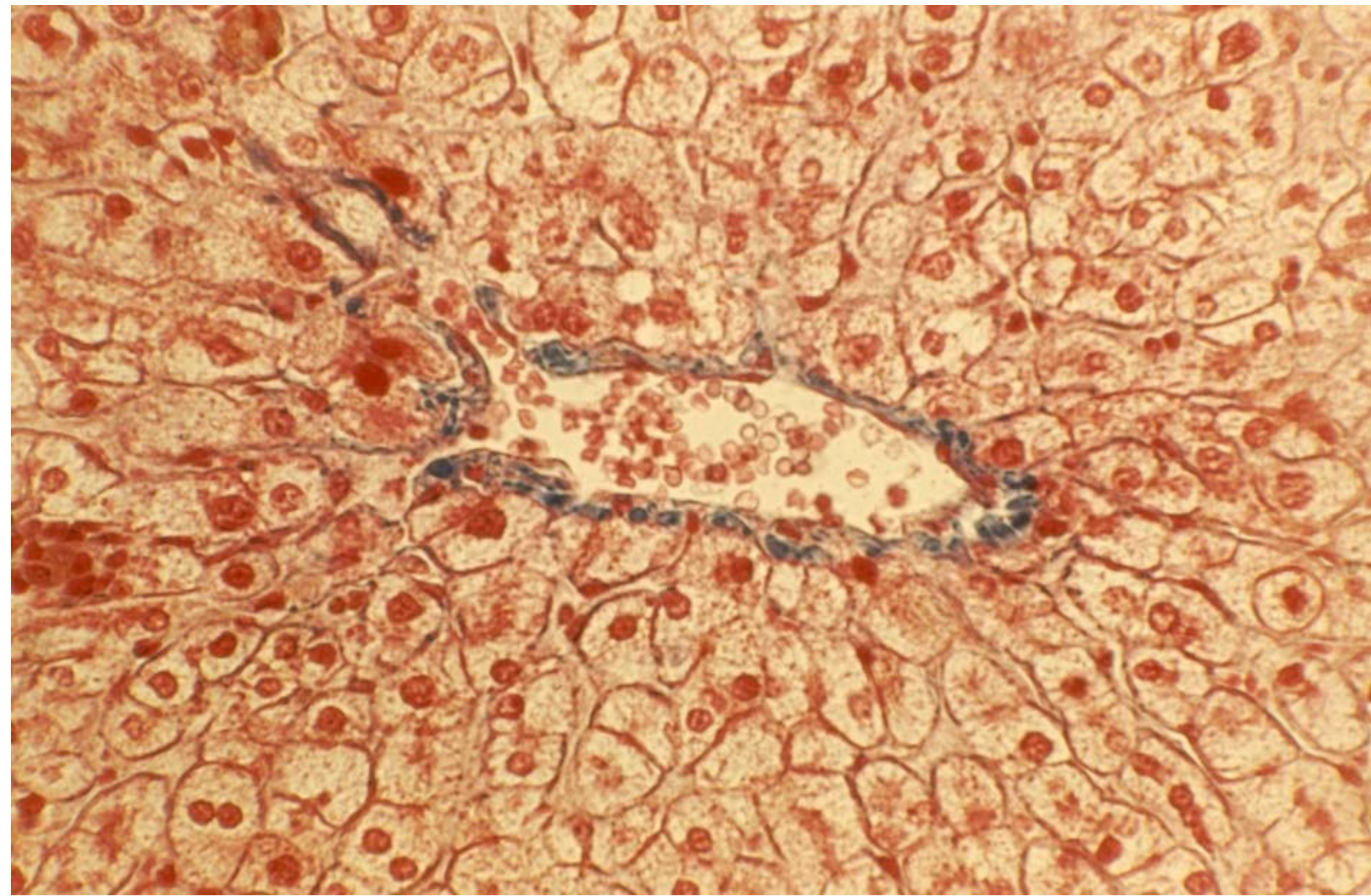
branch of the bile duct

branch of the hepatic artery

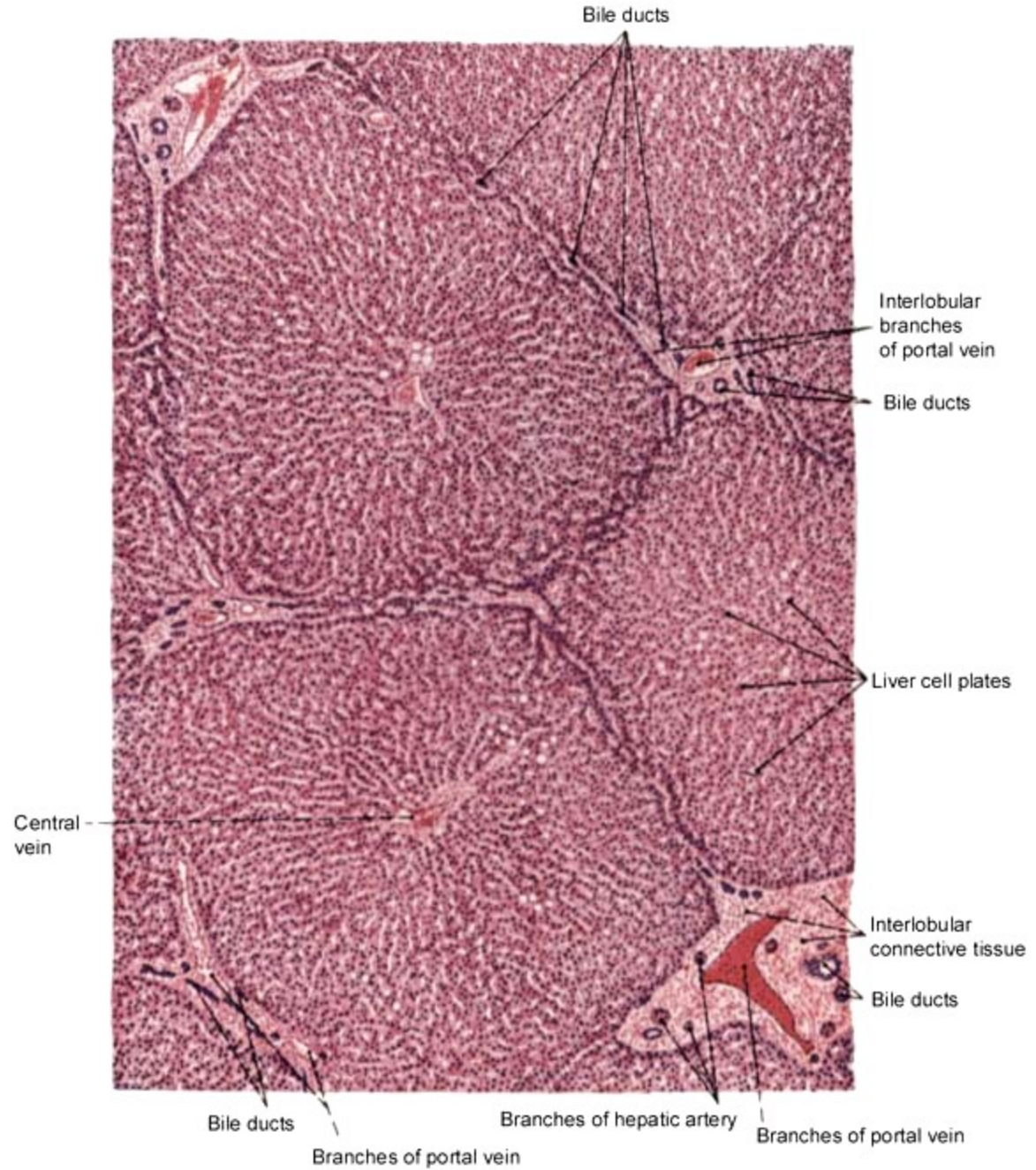
branch of the portal vein



CENTRÁLNÍ VÉNA



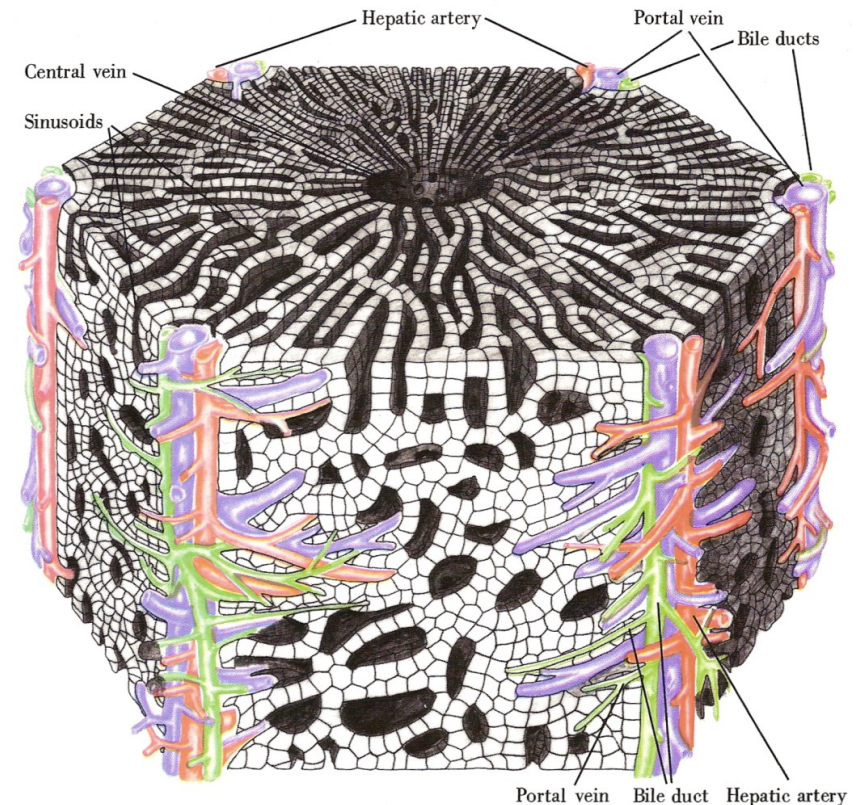
LALŮČEK CENTRÁLNÍ VĚNY



LALŮČEK CENTRÁLNÍ VÉNY

Hepatocyty a jaterní sinusoidy

- Hepatocyty uspořádané v trámce, šířka 1-2 buňky, časté anastomózy
- Sinusoidy
 - 9-15 μ m
 - Anastomozující síť plochých endoteliálních buněk
 - Bez bazální membrány
 - Fenestrae - 100nm, chybí diafragma
 - Intercelulární prostor
 - Perisinusoidální (Dissého) prostor
 - Retikulární vlákna, perisinusoidální fibroblasty
 - Rozptýlené Kupferovy buňky (monocyto-makrofágový systém)
- Vena centralis – tenkostěnná céva, odvádějící krev ze sinusoid

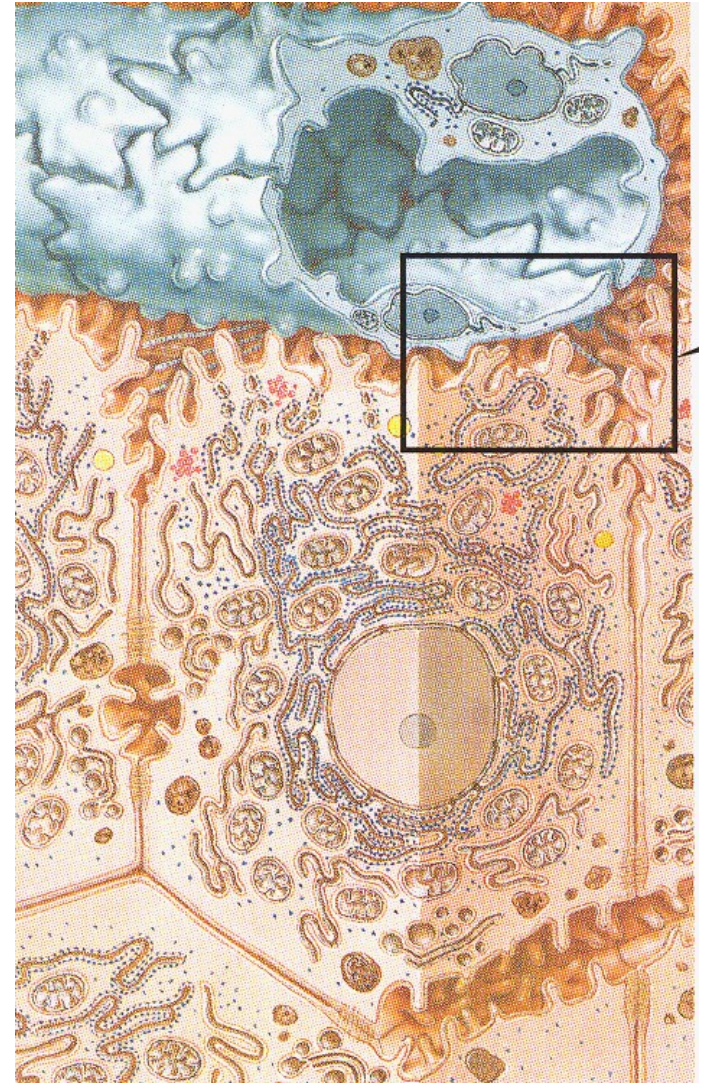
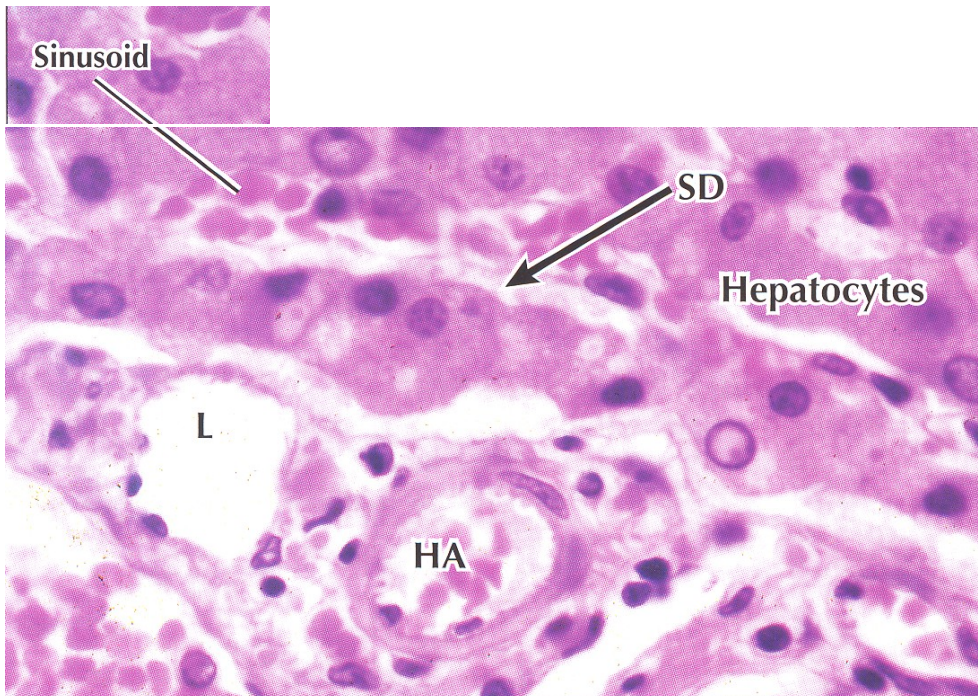


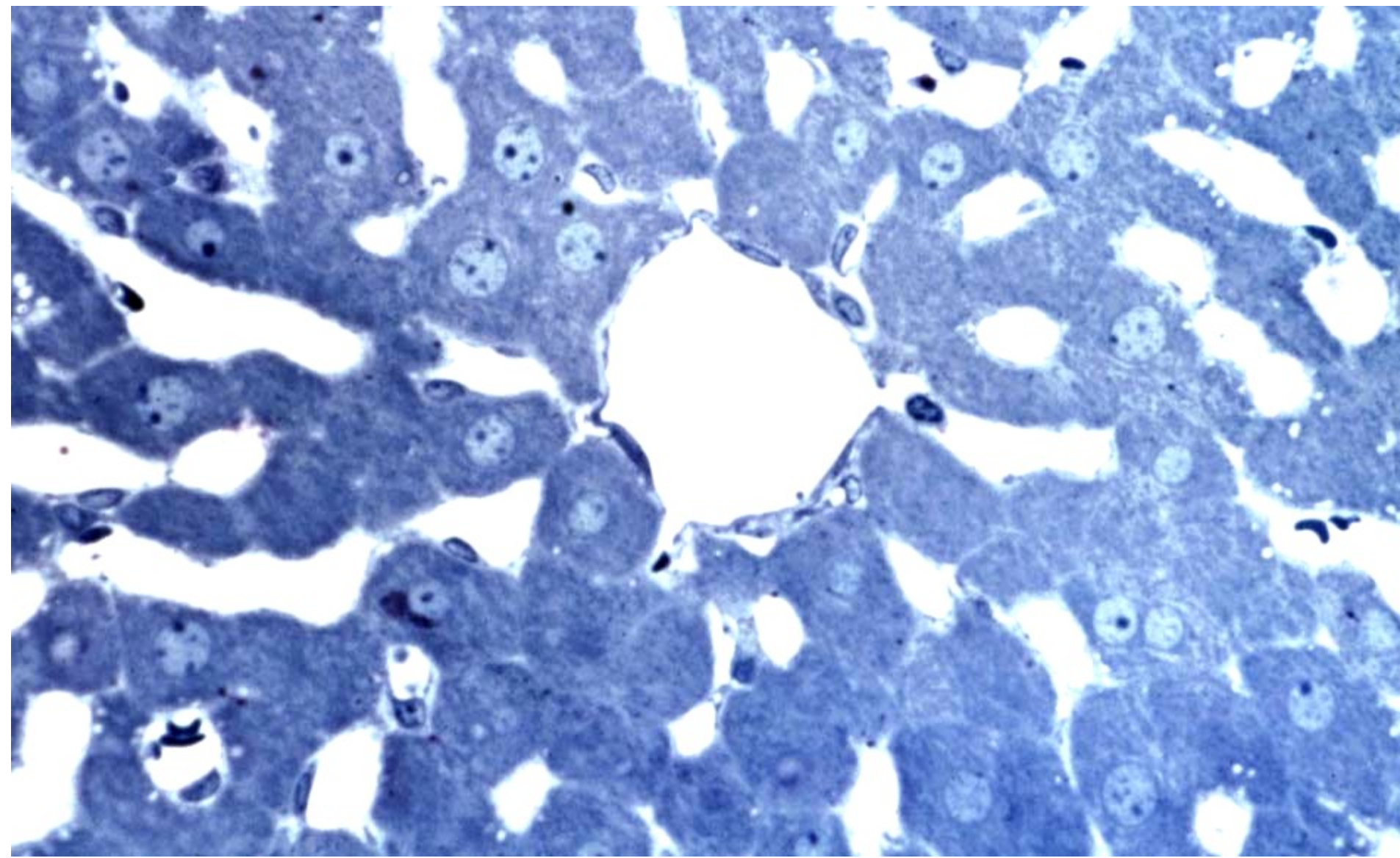
LALŮČEK CENTRÁLNÍ VÉNY

Hepatocyty a jaterní sinusoidy

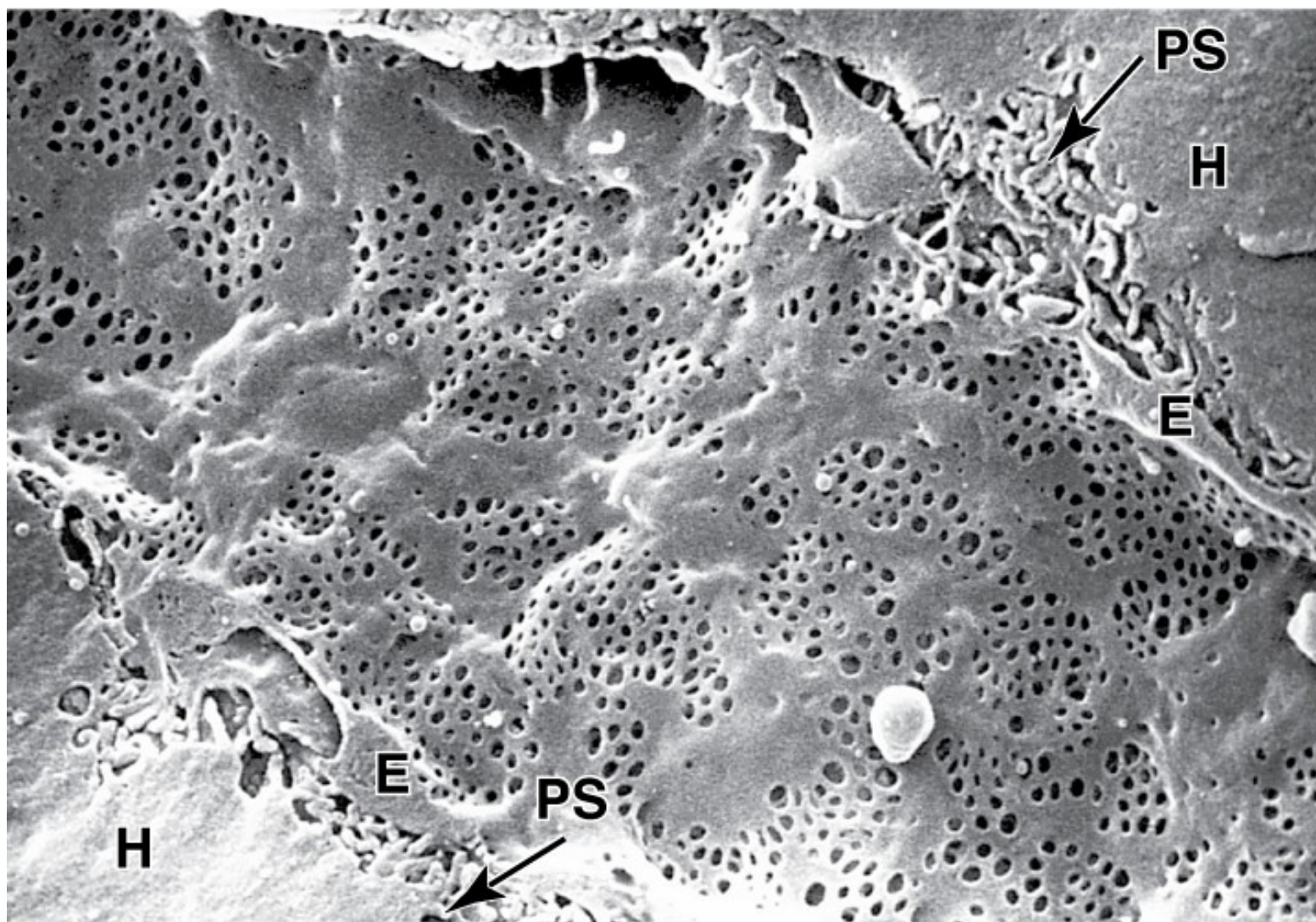
- Dissého prostor

- Spojení Dissého prostoru a lumen sinusoidů díky fenestrovaným endoteliálním buňkám
- Hepatocyty v přímém kontaktu s plasmou (mikroklky)
- Itovy buňky (lipocyty) – exogenní vitamín A, sekretují biologicky aktivní látky

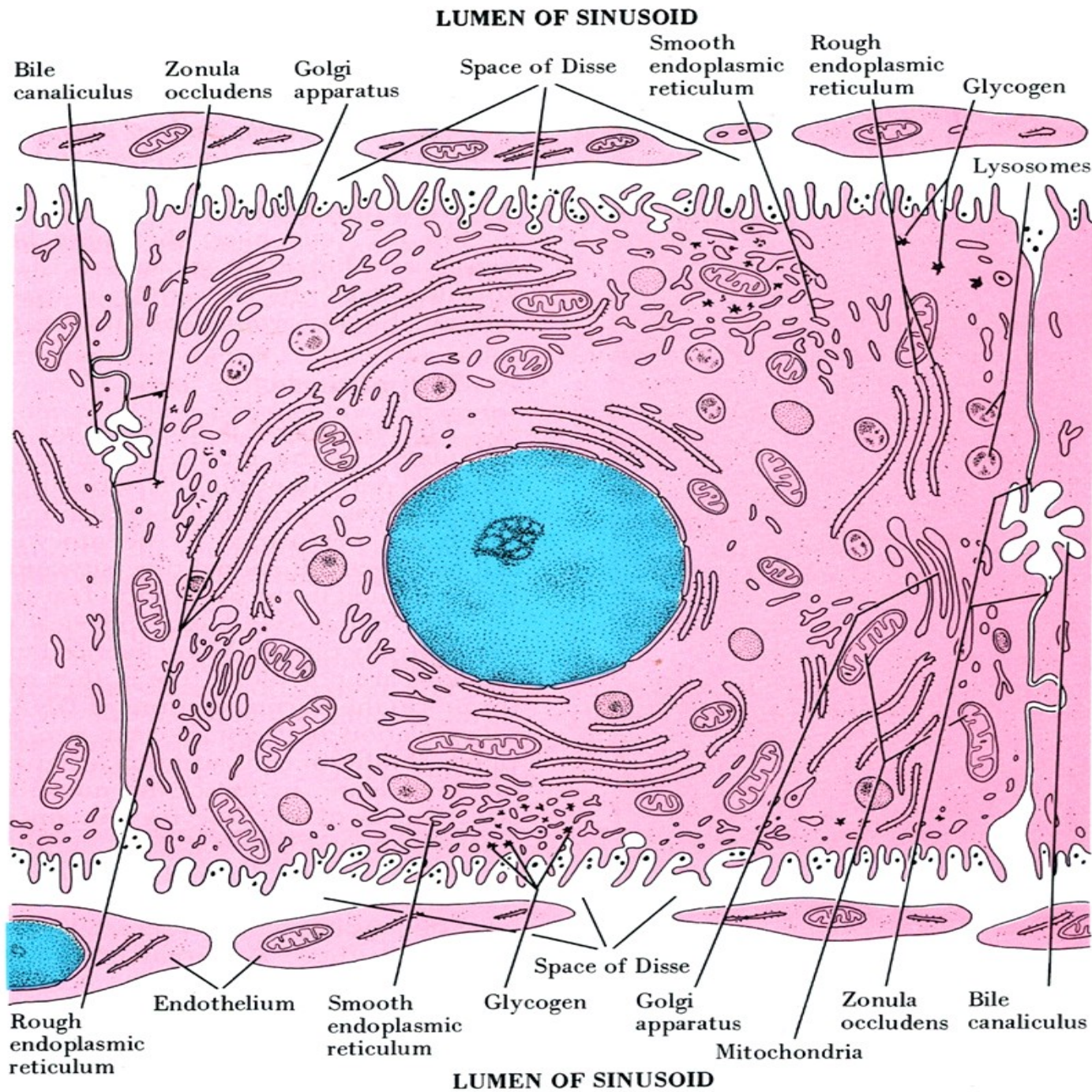




JATERNÍ SINUSOIDY



VNITŘNÍ POVRCH JATERNÍHO SINUSOIDU – SEM



LUMEN OF SINUSOID

Bile canaliculus

Zonula occludens

Golgi apparatus

Space of Disse

Smooth endoplasmic reticulum

Rough endoplasmic reticulum

Glycogen

Lysosomes

Rough endoplasmic reticulum

Endothelium

Smooth endoplasmic reticulum

Glycogen

Golgi apparatus

Mitochondria

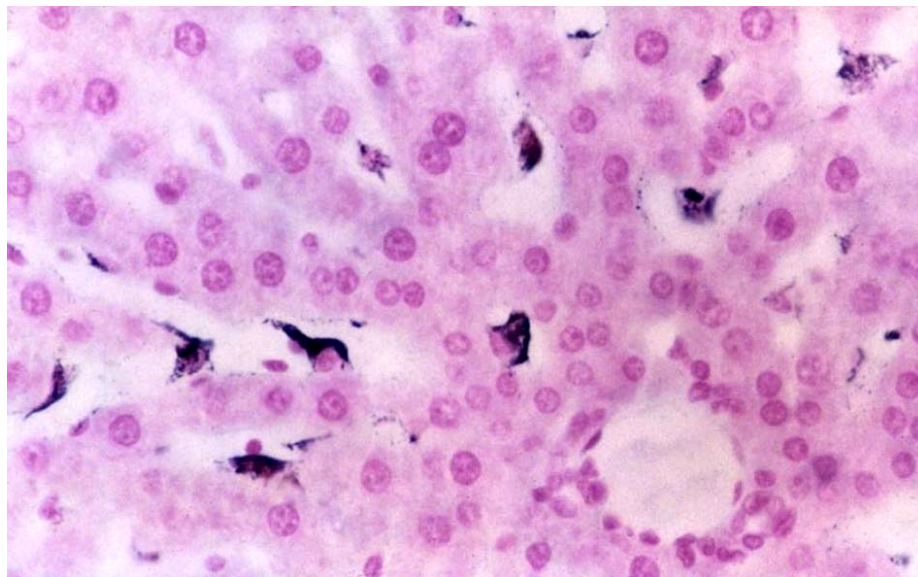
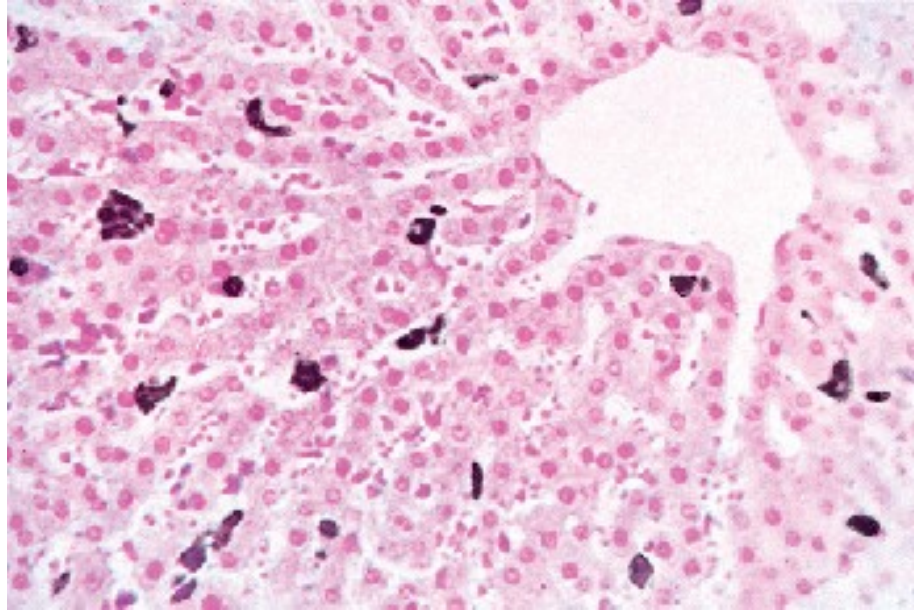
Zonula occludens

Bile canaliculus

LUMEN OF SINUSOID

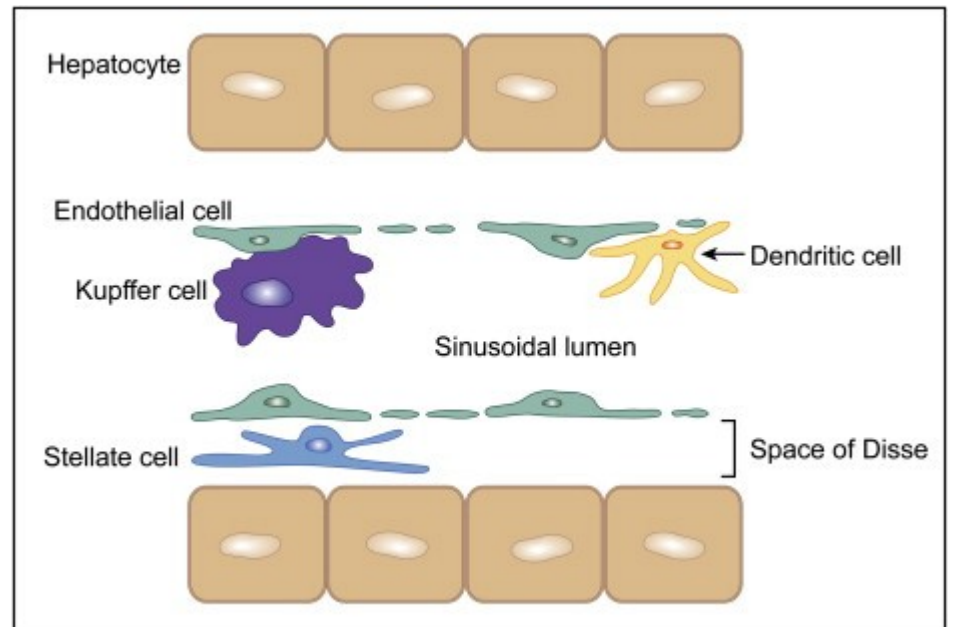
KUPFFEROVY BUŇKY

- Jaterní makrofágy
- Mononukleární fagocytární systém
- Fagocytují cizí částice, poškozené erytrocyty, bakterie



ITO VY BUŇKY

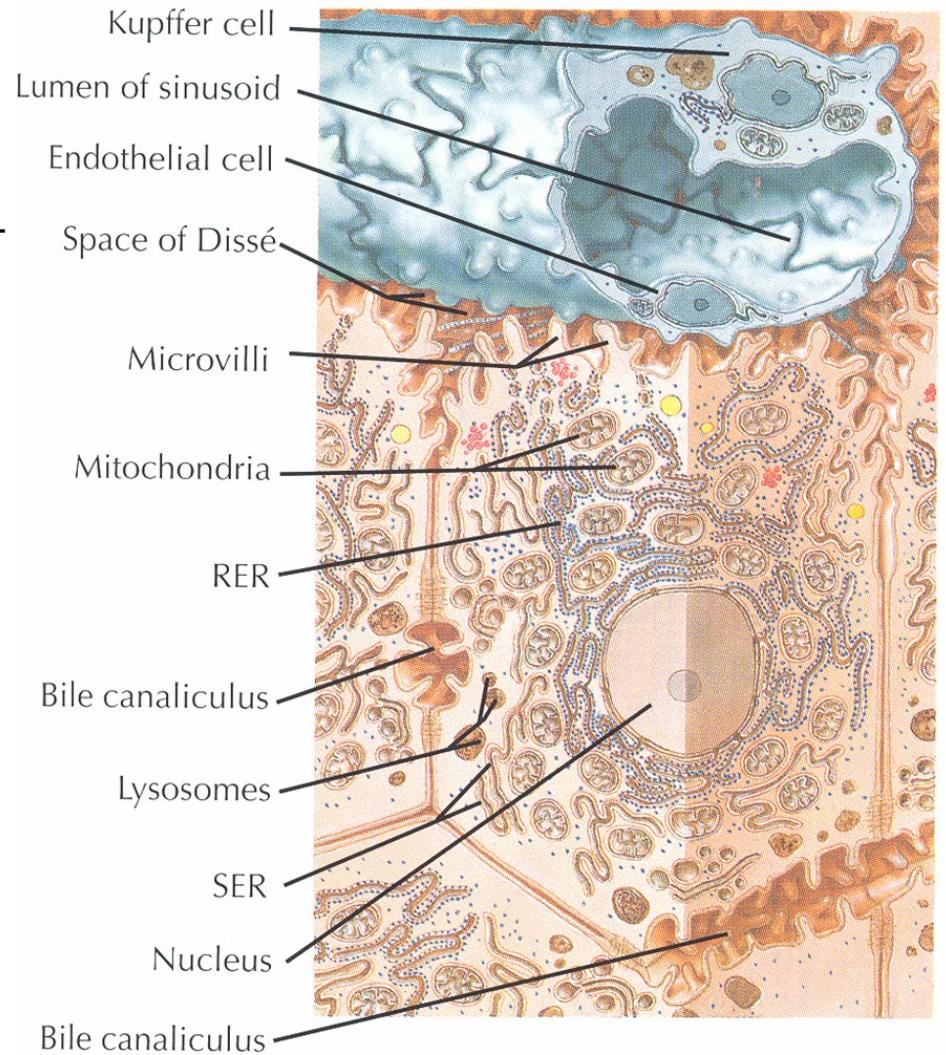
- Hvězdčovitě (stelátní, perisinusoidové) buňky
- Tukové kapénky
- Deponují vitamin A
- Produkují jemné retikulární vazivo
- Antigen prezentující buňky (lipidové antigeny)



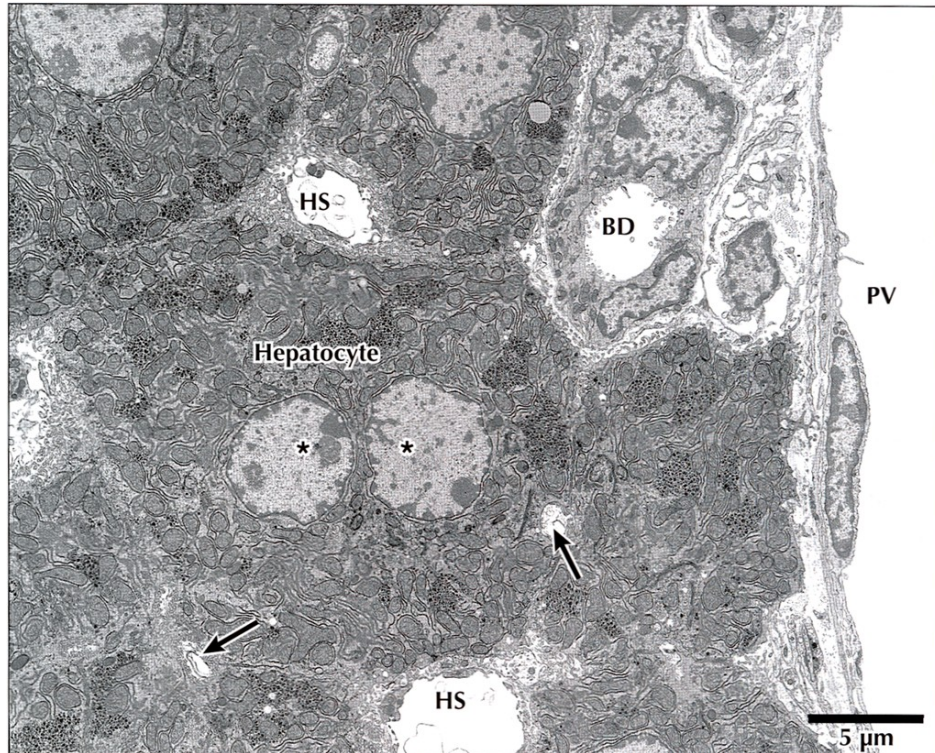
HEPATOOCYTY

- Polygonální buňky jaterního parenchymu
- 20x30 μ m
- Nepravidelné trámce mezi sinusoidy
- Obvykle jedno centrálně umístěné jádro, bi- a multi-nukleární buňky jsou časté (20%)
- Jadérka

- Funkční povrchy:
 - **Žlučový pól** - sekreční – membrány sousedících hepatocytů tvořící žlučovou kapiláru
 - **Krevní pól** - absorpční - sinusoidální – mikrokilky orientované do Dissého prostoru
 - Membrány se spojovacími komplexy



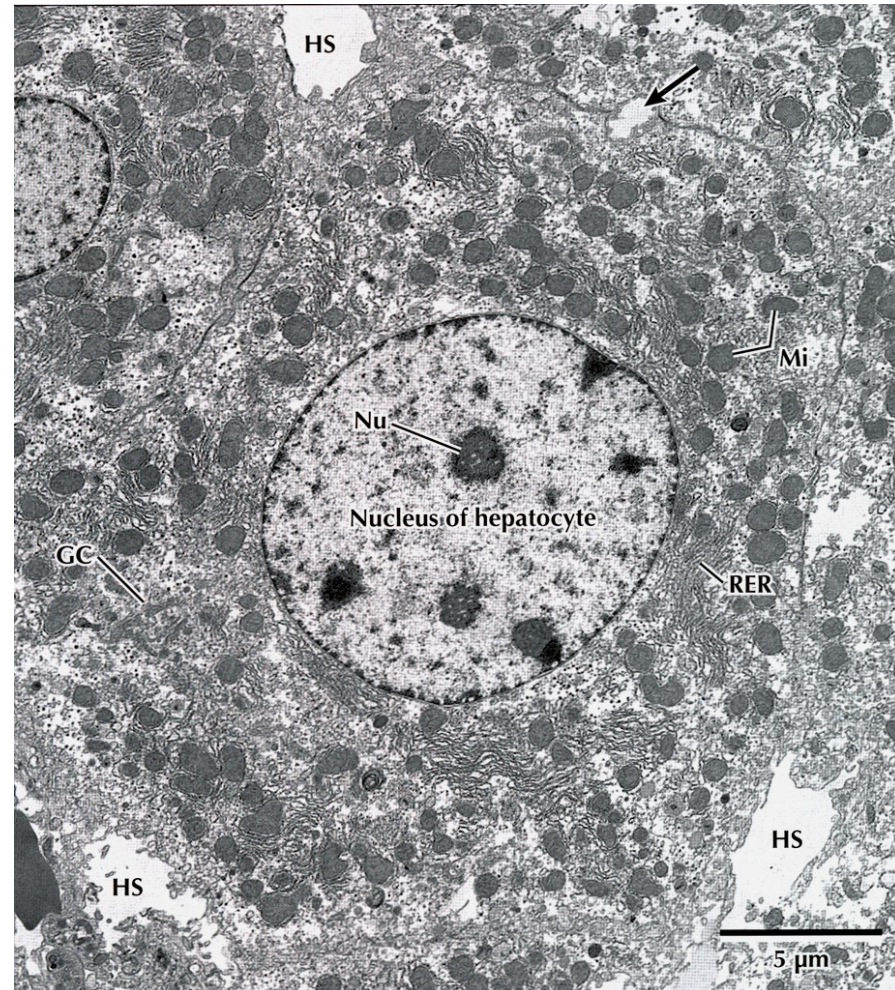
HEPATOCTYTY



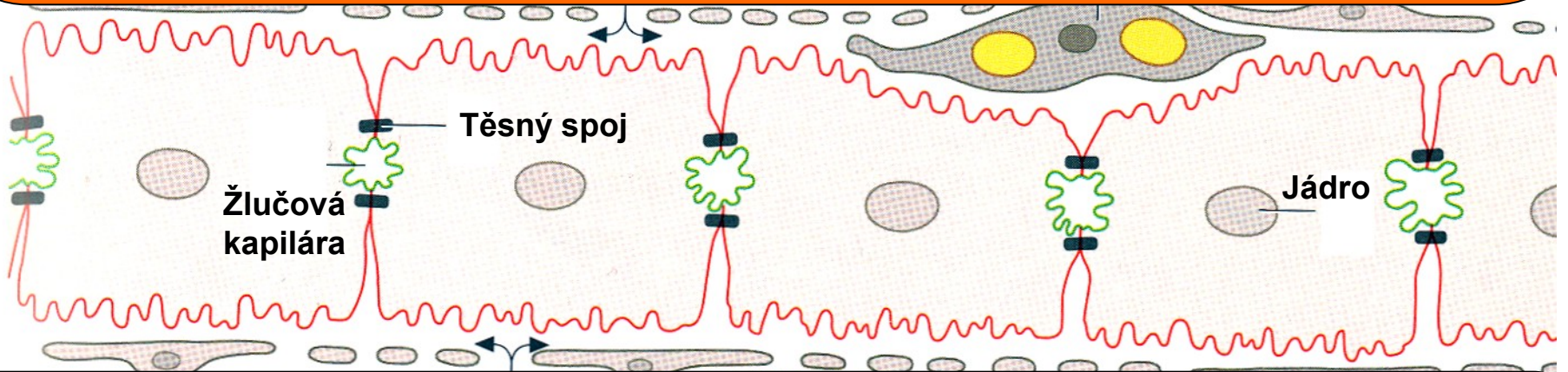
Dlouhé mitochondrie s plochými nebo tubulárními kristami

Zřetelné RER , SER a Golgi

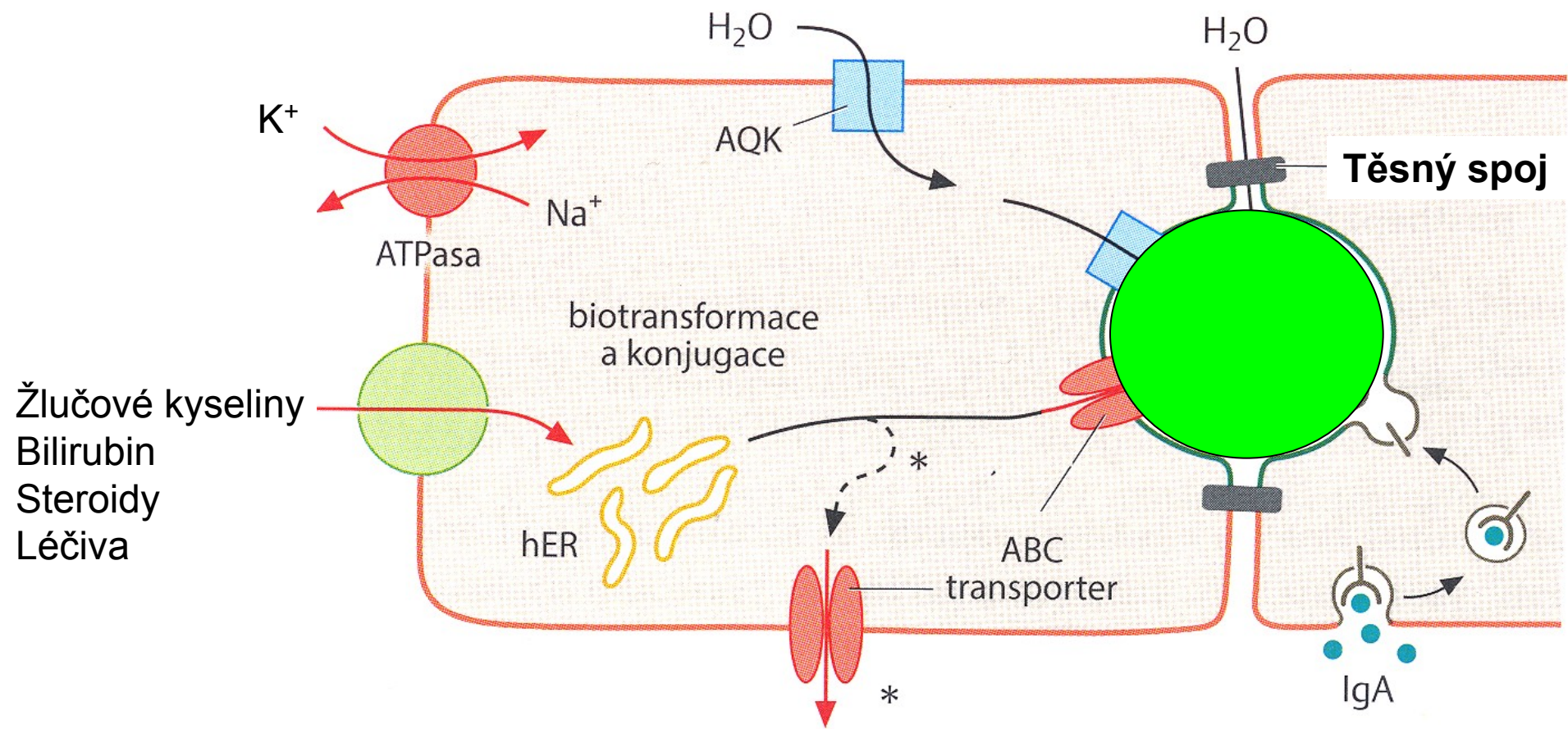
Glykogen, tukové kapénky, lysosomy, peroxisomy



Z krevní plazmy:
Glukóza, aminokyseliny, žlučové kyseliny



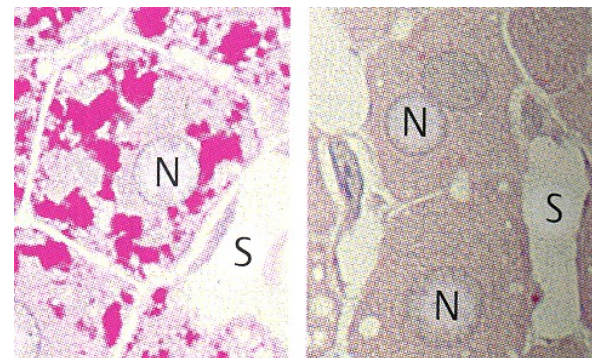
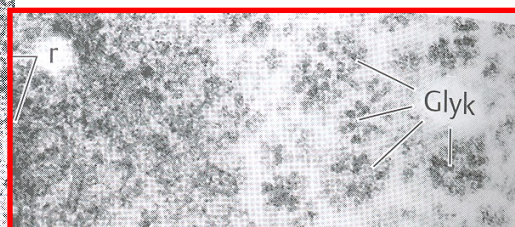
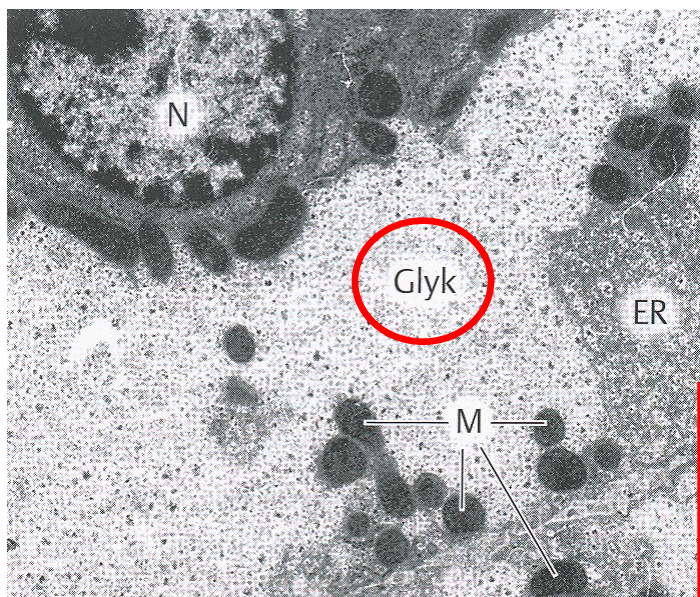
Krevní proteiny (sérový albumin, fibrinogen, protrombin, komplement, transferrin, atd.)



METABOLICKÁ AKTIVITA HEPATOCYTŮ

- **Syntéza a metabolismus:**

- Proteosyntéza – R ER + Golgi (plasmatické proteiny – albuminy, prothrombin, fibrinogen)
- Metabolismus tuků – S ER, peroxisomy (lipidová konverze mastných kyselin a glukózy, syntéza lipoproteinů)
- Metabolismus glukózy a sacharidů - syntéza glykogenu, glykogenolýza a glukoneogeneze (insulin / glukagon)



METABOLICKÁ AKTIVITA HEPATOCYTŮ

- **Detoxifikace:**

sER (steroidy, barbituráty, polyaromatické látky rozpustné v tucích atd., endo- a exotoxiny)

ROS

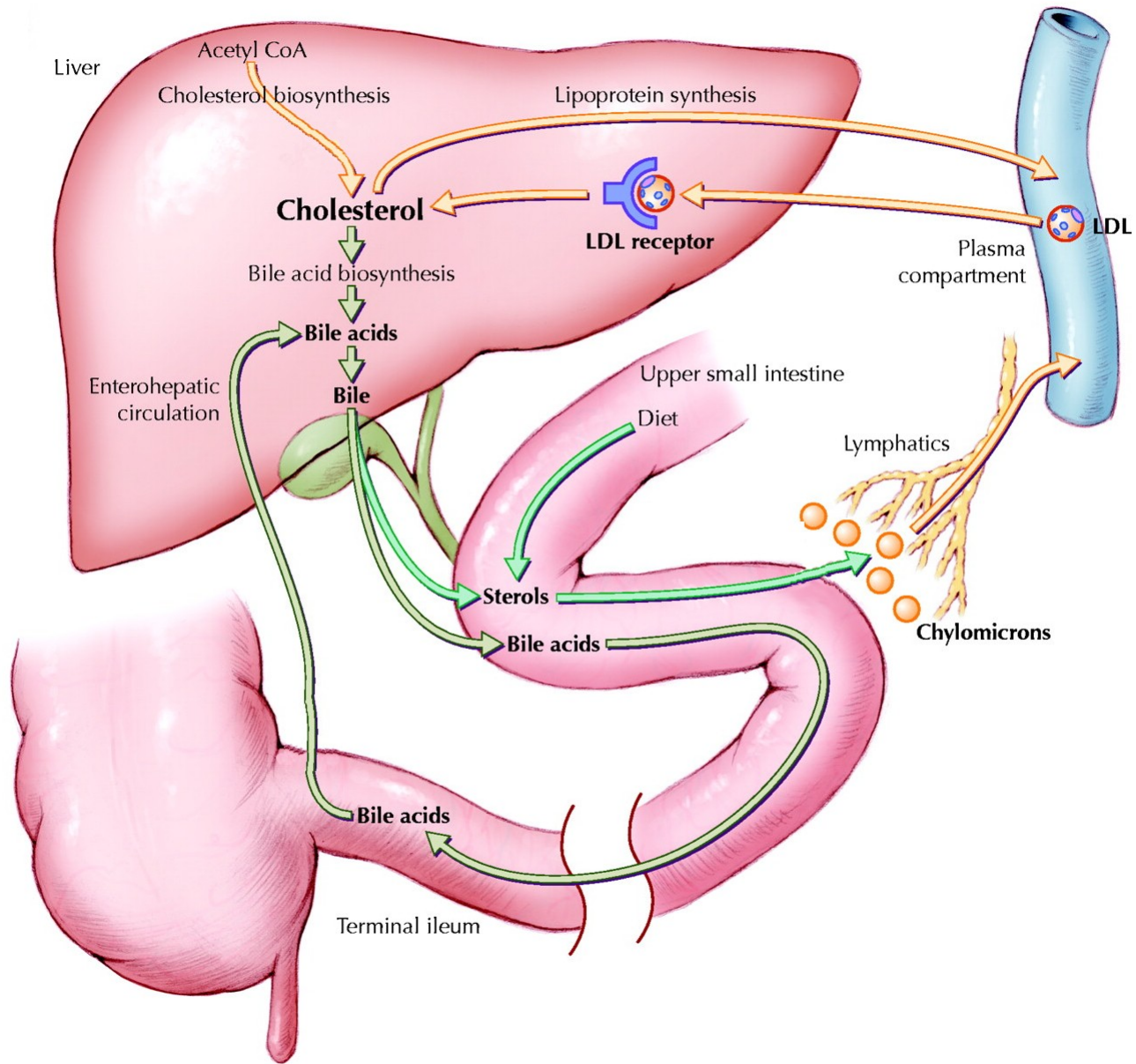
- Peribiliárně uložené lysozomy (autofagie, degradace endocytovaných molekul)

- **Metabolismus a deponování vitamínů a stopových prvků**

- **Produkce žluči:**

Recyklace žlučových kyselin (90%), 10% syntéza de novo, konjugace toxického bilirubinu a glukuronové kyseliny na netoxický komplex bilirubin-glukuronid

sER



• Enterohepatický oběh

- Resorpce v terminální části ilea
- Vena portae
- Sinusoidy

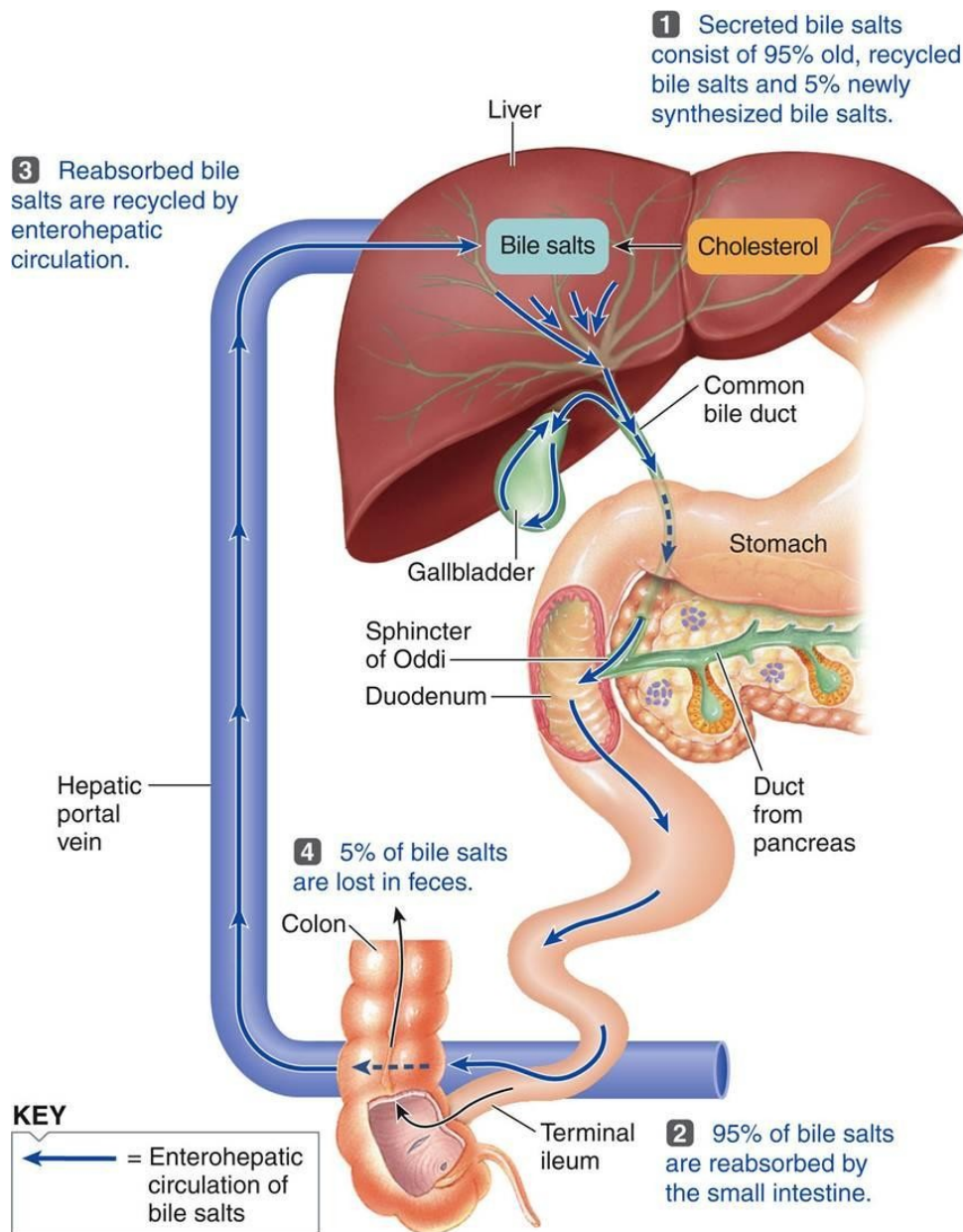
Krevní pól



Hepatocyty

Žlučový pól

- Žlučové kapiláry
- Intra a extrahepatální cesty
- Duodenum



INTRAHEPATÁLNÍ A EXTRAHEPATÁLNÍ ŽLUČOVÉ CESTY

INTRAHEPATÁLNÍ

Žlučové kapiláry

- mezibuněčný prostor mezi hepatocyty
- 1-2 μ m
- nemají stěnu, ohraničené jen membránami hepatocytů

Heringovy kanálky

- navazují na žlučové kapiláry
- jednoduchý dlaždicový epitel

Interlobulární žlučovody

- cholangiocyty
- kubický nebo nízký cylindrický epitel + vazivo

Lobární žlučovody

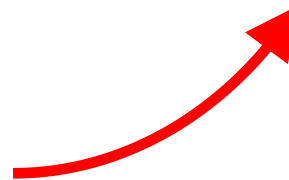
- ductus hepaticus dexter et sinister
- vysoký jednovrstevný cylindrický epitel

EXTRAHEPATÁLNÍ

Ductus hepaticus, ductus cysticus, ductus choledochus

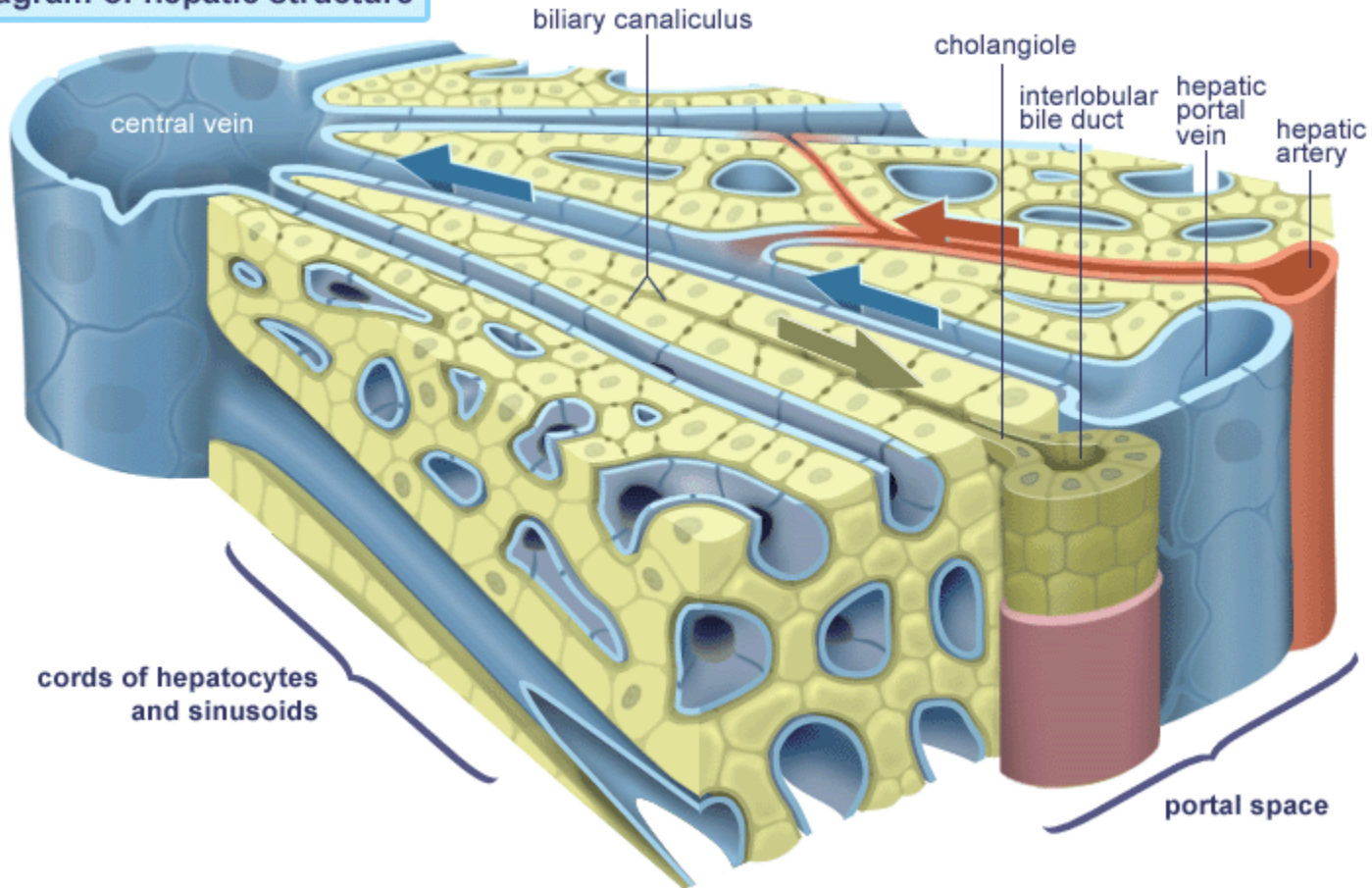
- sliznice

- fibromuskulární vrstva



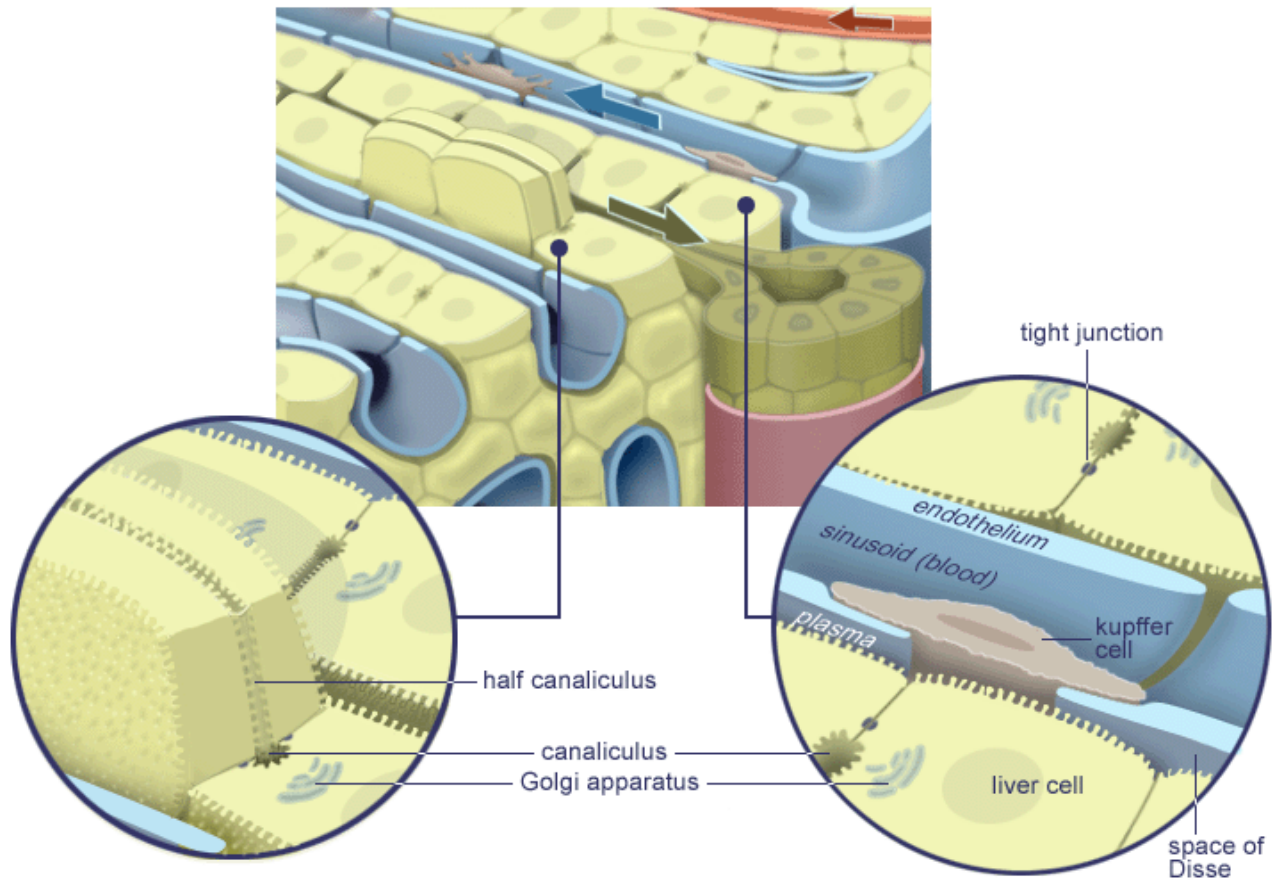
INTRAHEPATÁLNÍ ŽLUČOVÉ CESTY

Diagram of hepatic structure



INTRAHEPATÁLNÍ ŽLUČOVÉ CESTY

Hepatic structure (close-up)

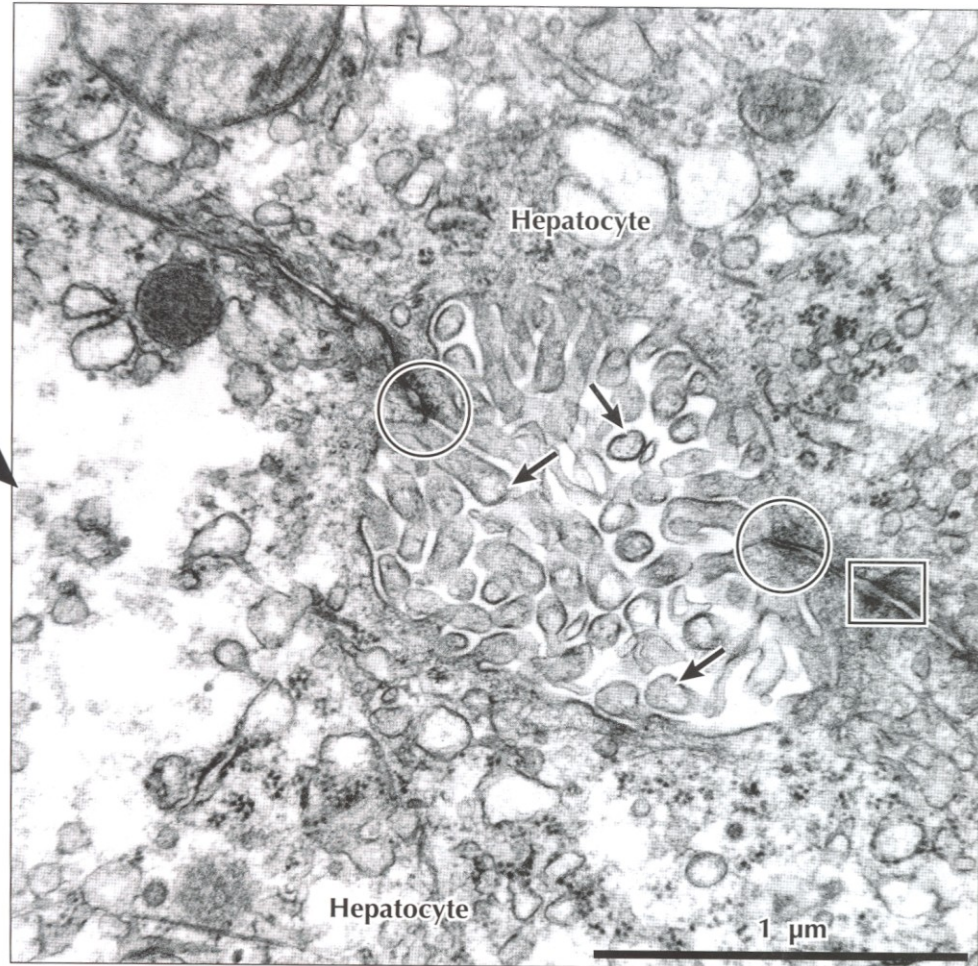


INTRAHEPATÁLNÍ ŽLUČOVÉ CESTY

▼ The box indicates a bile canaliculus.



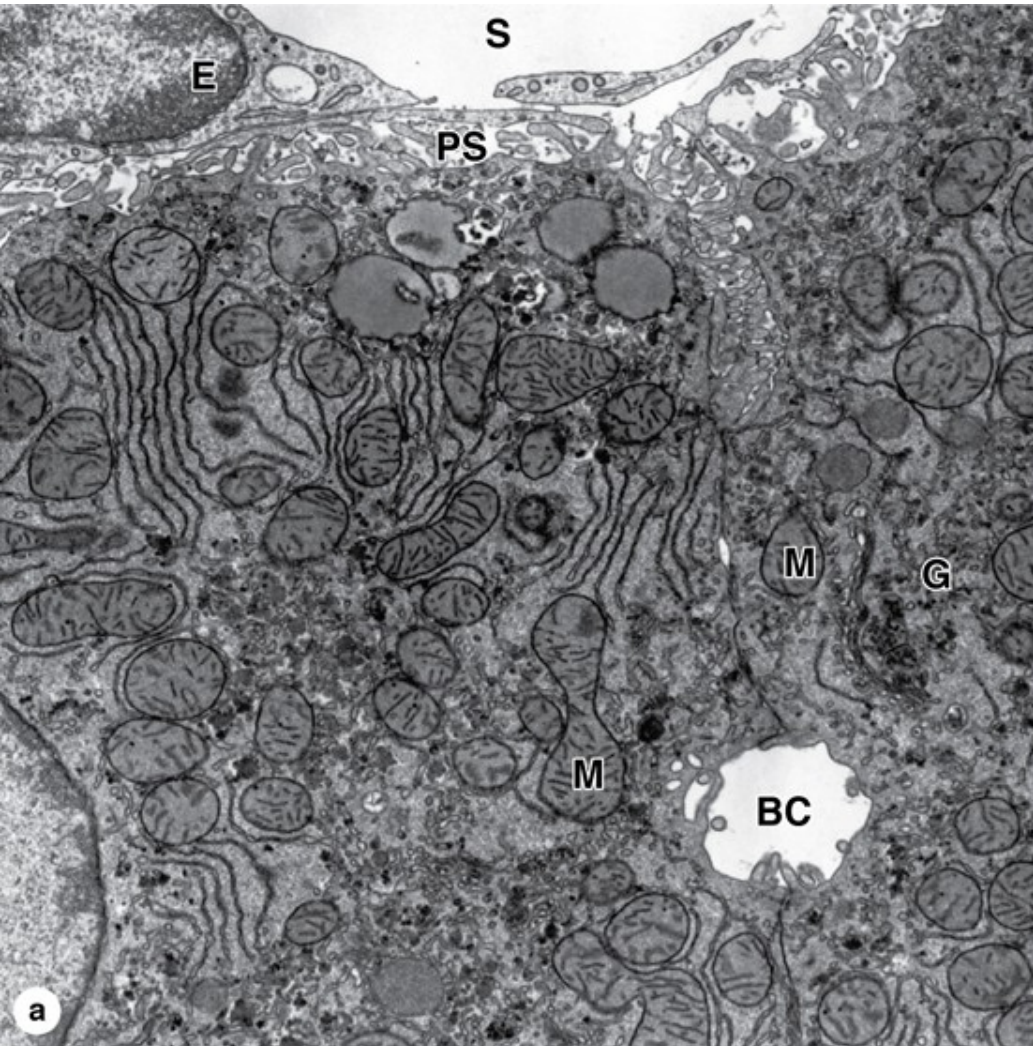
F. Netter
M.D.



▲ EM of a bile canaliculus in transverse section. The lumen shows short stubby microvilli (arrows) of two hepatocytes. Desmosomes (rectangle) and tight junctions (circles) link cell membranes, which seals the canaliculus and prevents bile leakage to surrounding tissues. 47,000 \times .

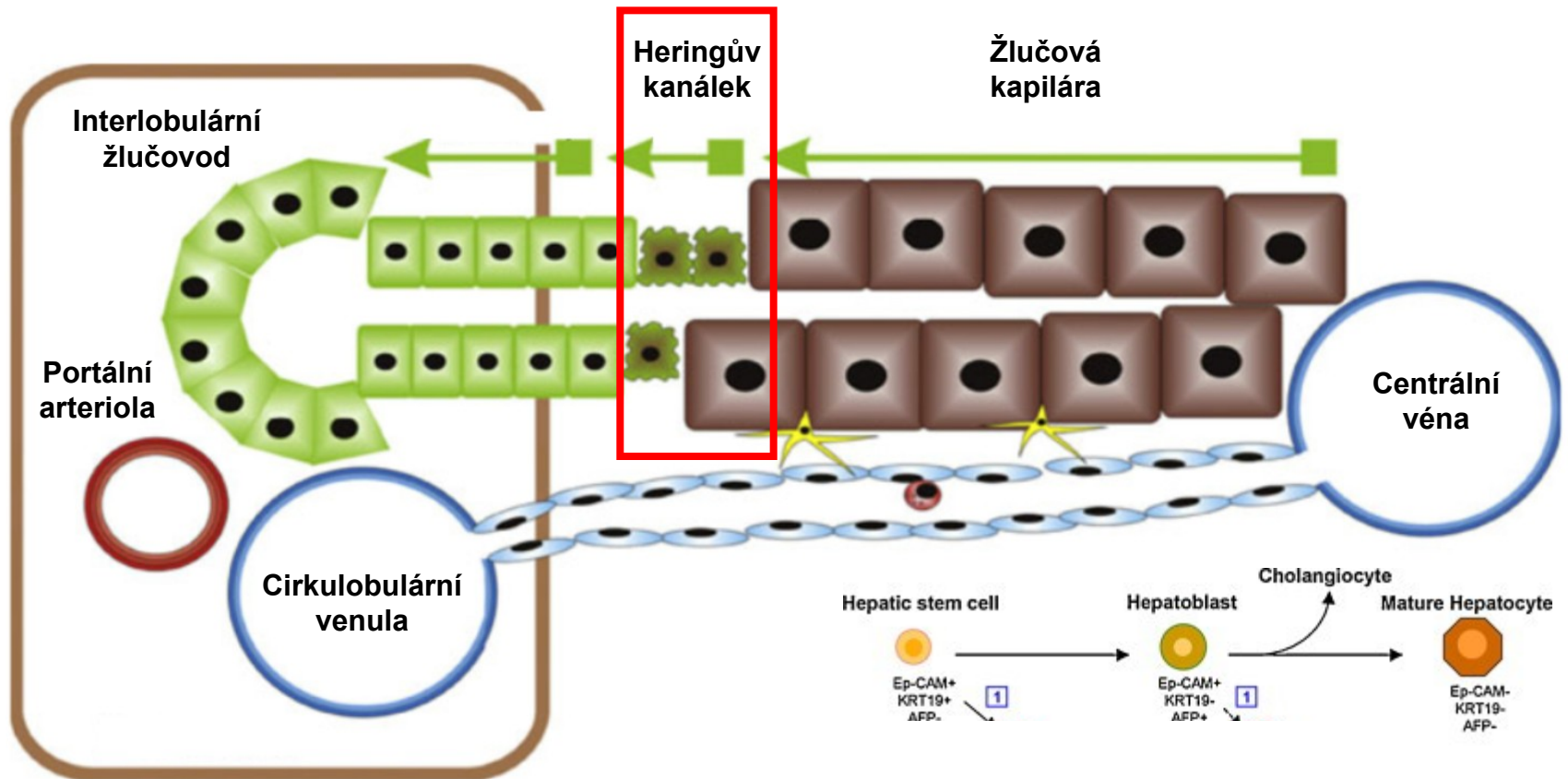
INTRAHEPATÁLNÍ ŽLUČOVÉ CESTY

TEM/SEM



CHOLANGIOCYTY

HEPATOOCYTY



EXTRAHEPATÁLNÍ ŽLUČOVÉ CESTY

d. hepaticus communis + d. cysticus → d. choledochus

papilla duodeni major

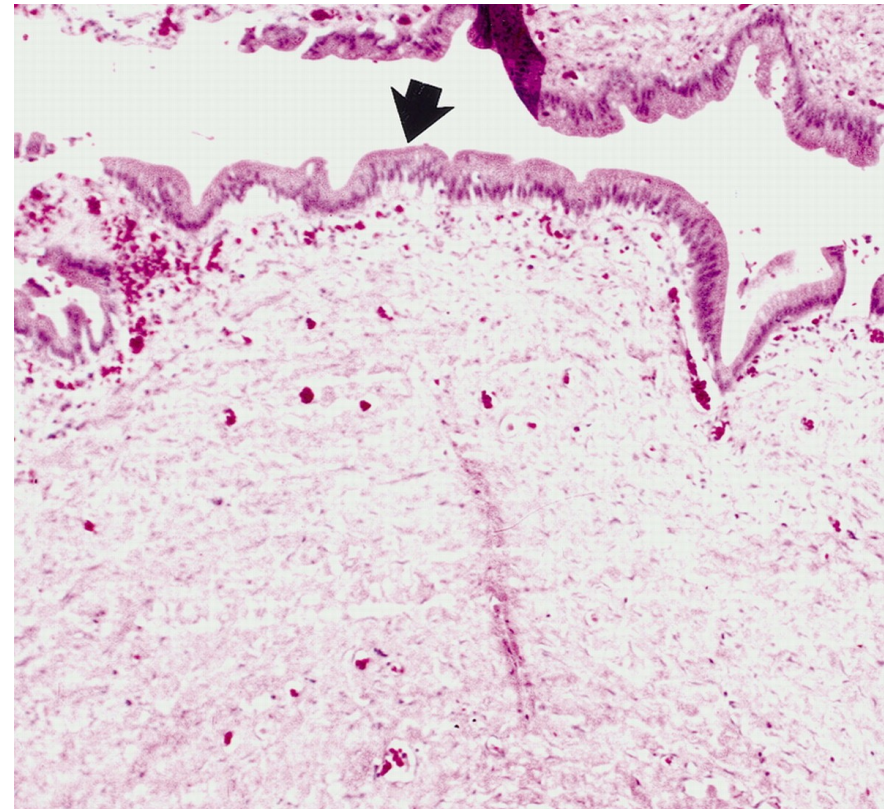
m. sphincter ampullae hepatoduodenalis (Oddiho sfinkter)

Sliznice

- podélné řasy
- jednovrstevný cylindrický epitel (cholangiocyty)
- ve vazivu mucinózní žlásky a pohárkové buňky

Fibromuskulární vrstva

- hustá síť kolagenních a elastických vláken
- leiomyocyty

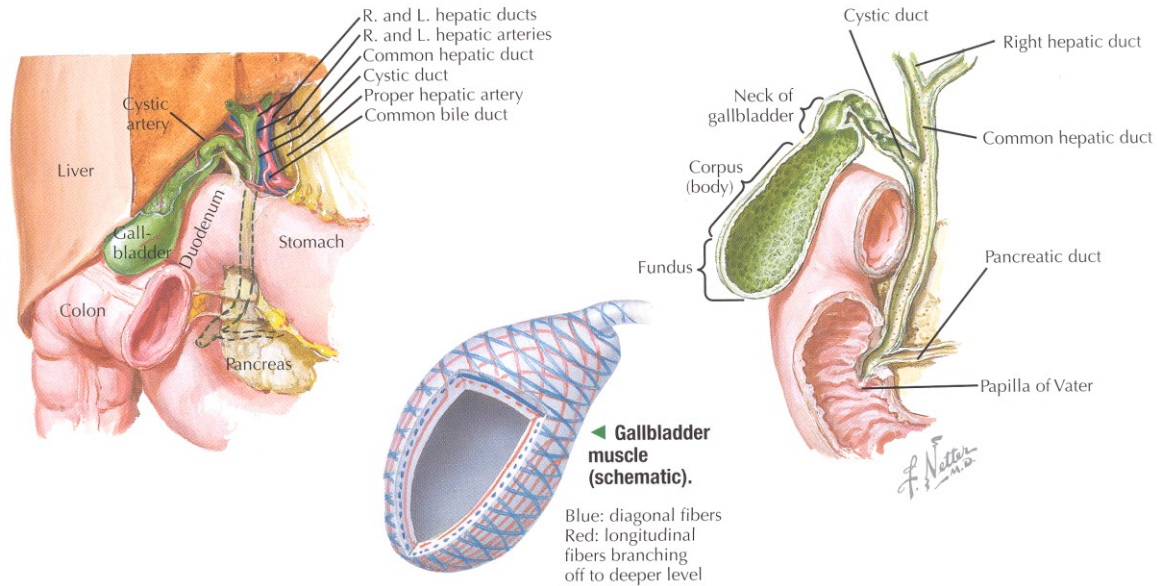


Přestávka 10:20 - 10:30



ŽLUČNÍK (VESICA FELLEA)

- Stěna silná 1-2mm
- Sliznice
- Svalová vrstva
- Seróza/adventicie



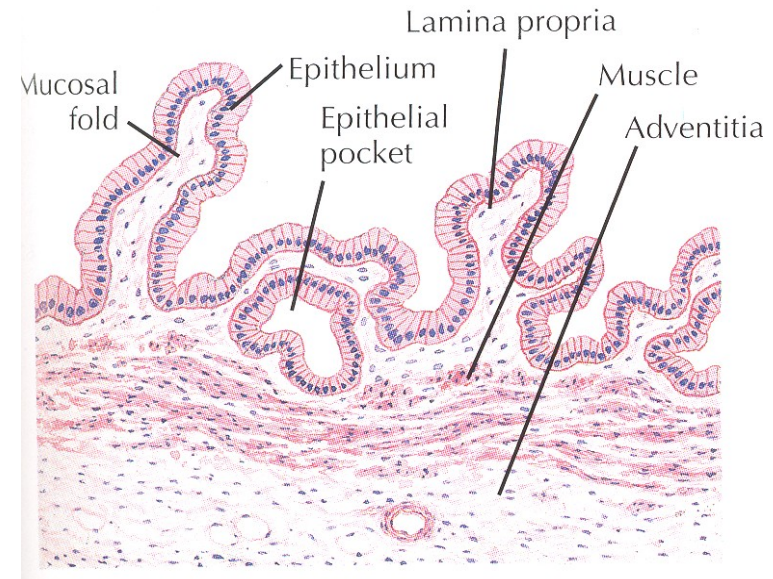
Sliznice

- slizniční řasy
- 20-50 μ m jednovrstevný cylindrický epitel s mikroklyky
- četné spojovací komplexy
- lamina propria mucosae - řídké kolagenní vazivo s mucinózními tuboalveolárními žlázkami
- lamina muscularis mucosae chybí

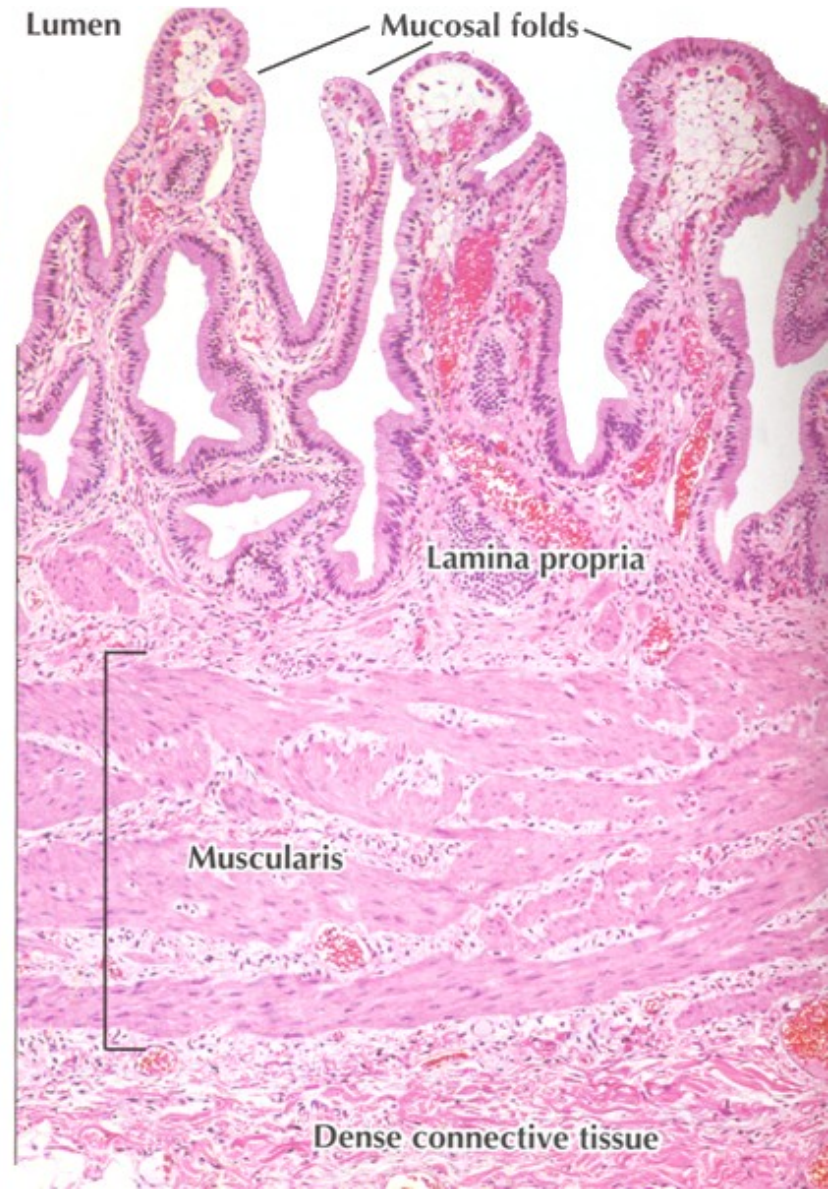
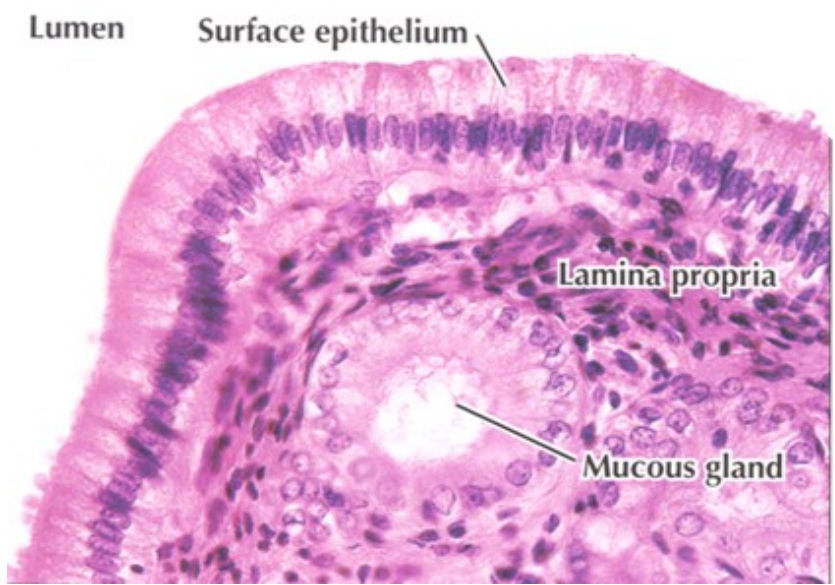
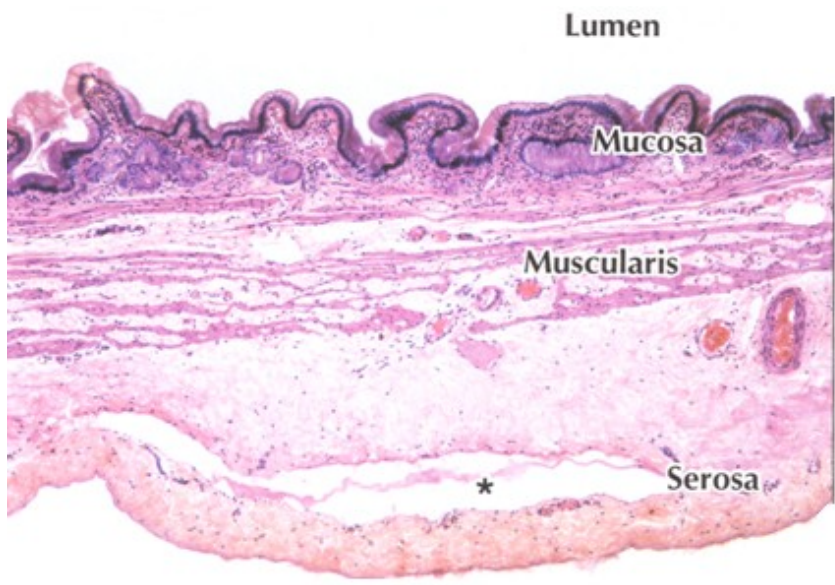
Svalová vrstva (**Muscularis propria**)

- prostorová síť hladkých svalových buněk,
- elastická vlákna

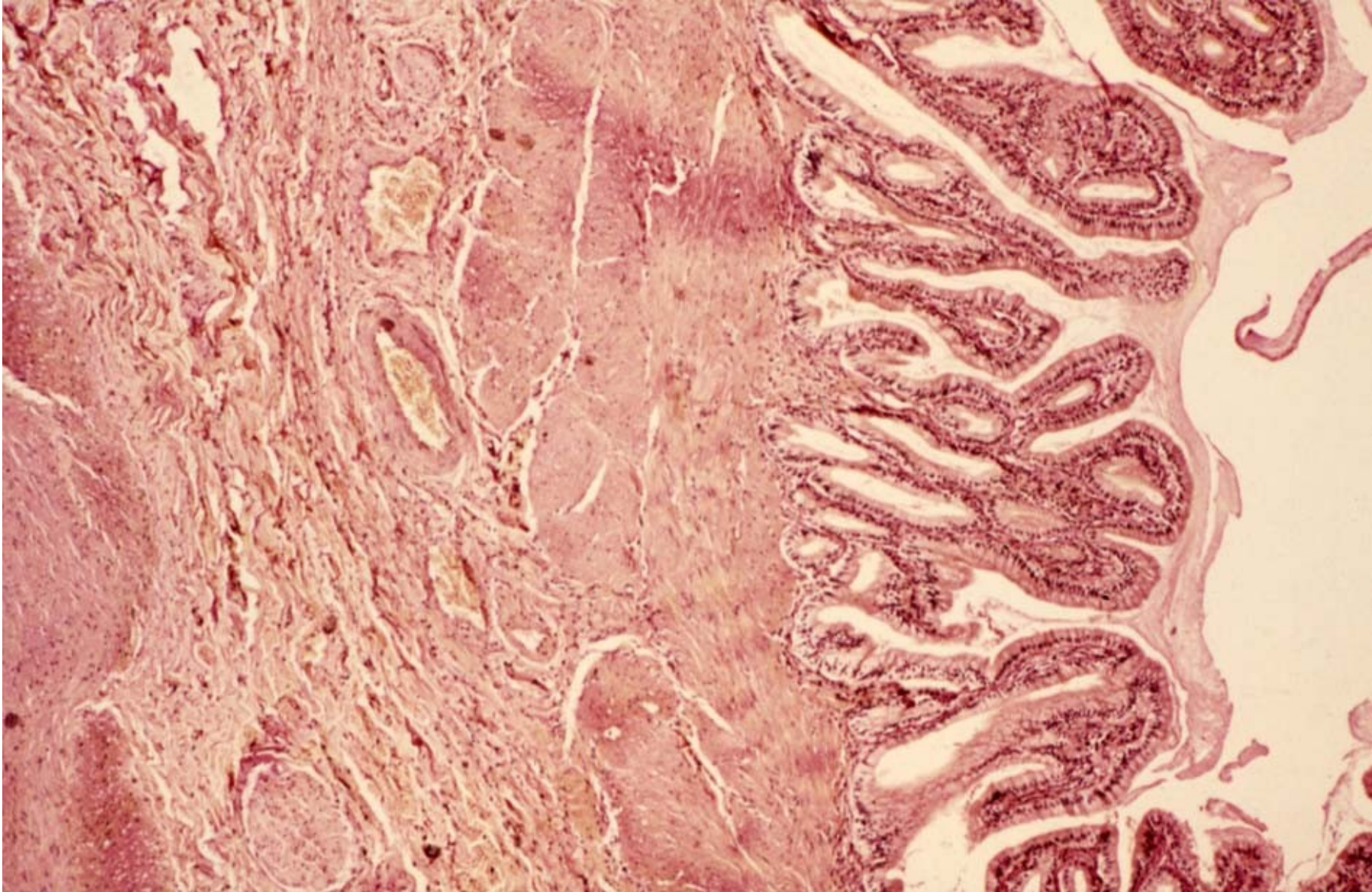
Mohutná vrstva subserózního vaziva (l. propria serosae)



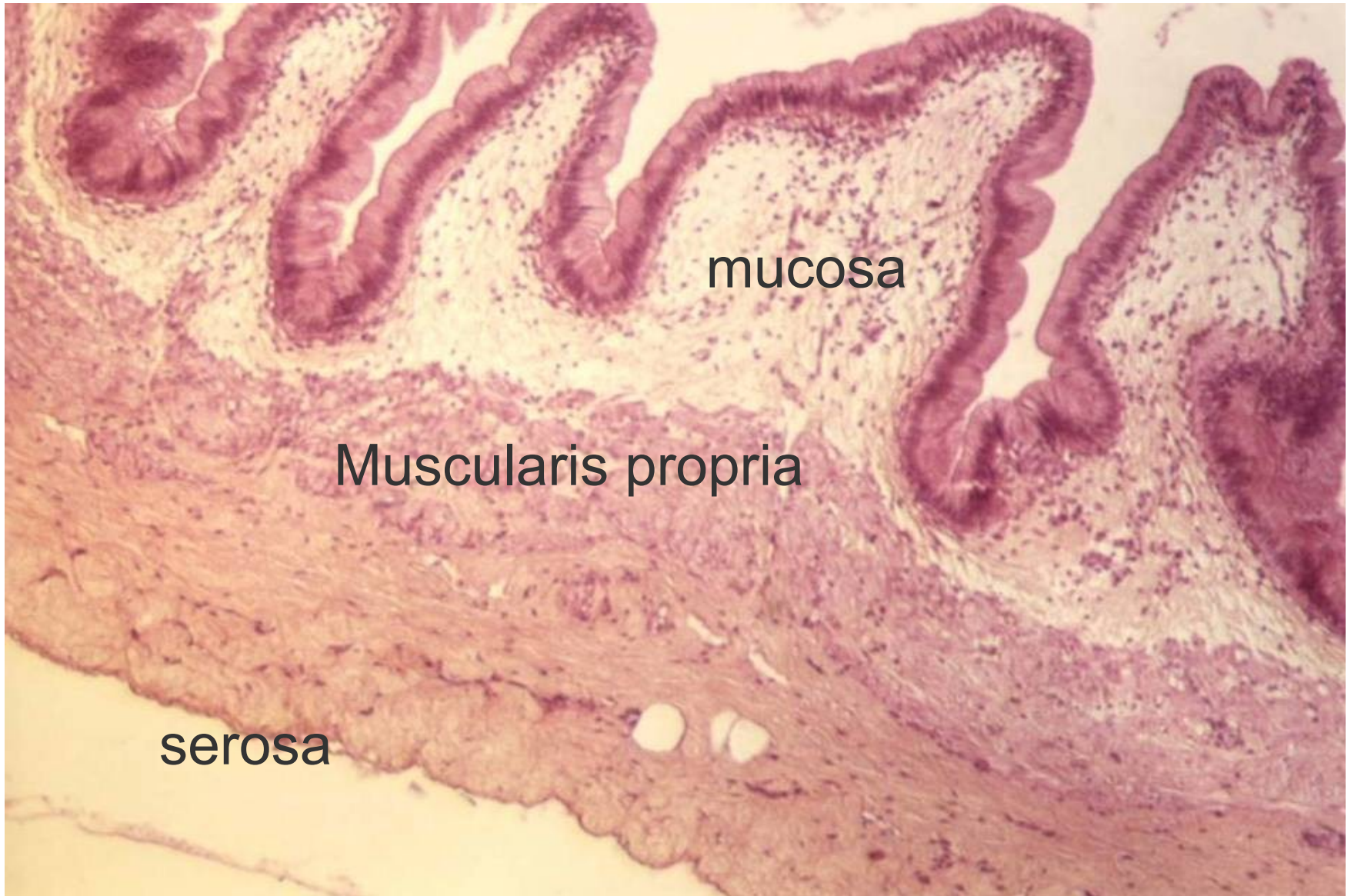
ŽLUČNÍK (VESICA FELLEA)



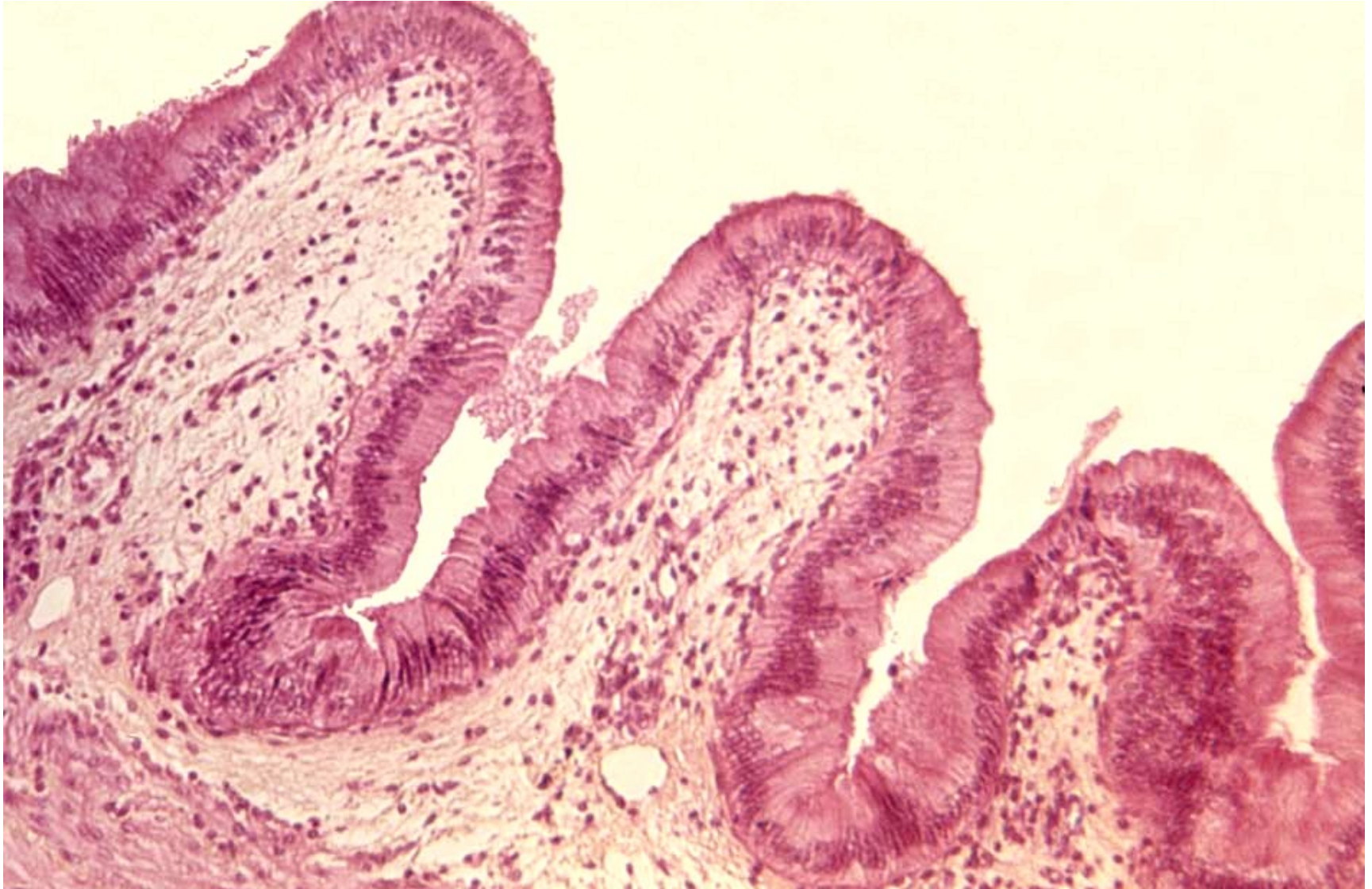
ŽLUČNÍK (VESICA FELLEA)



ŽLUČNÍK (VESICA FELLEA)

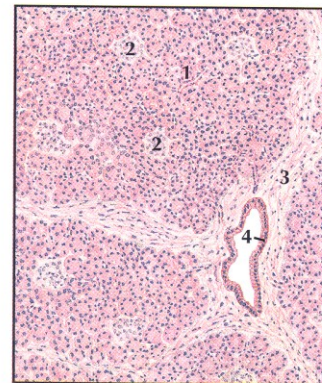
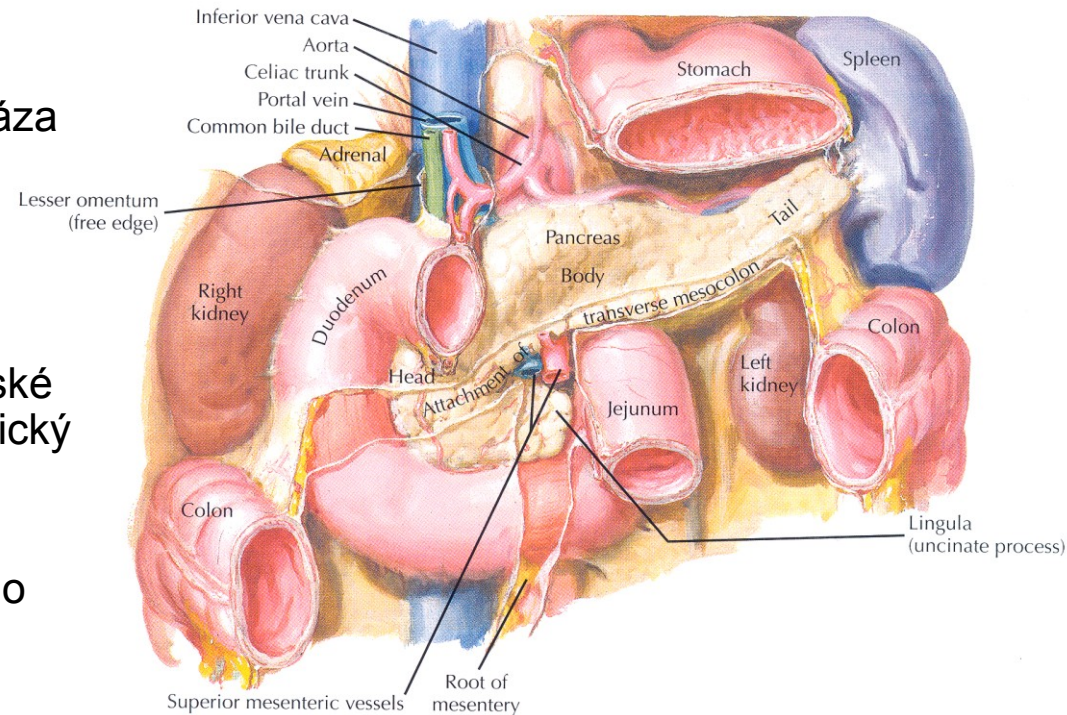


ŽLUČNÍK (VESICA FELLEA)

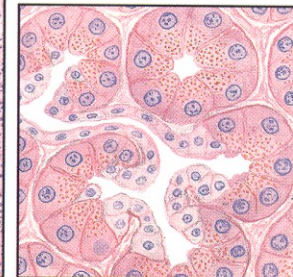


SLINIVKA BŘIŠNÍ

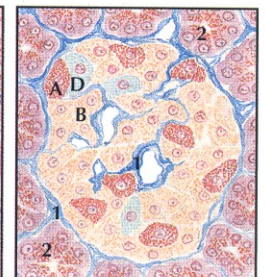
- Složená, čistě serózní tuboalveolární žláza
- Exokrinní i endokrinní charakter
 - pankreatický acinus
 - Langerhansovy ostrůvky
- Hlavní vývod (Wirsungův) ústí do Vaterské papily jako společný žlučový a pankreatický vývod
- Vazivové pouzdro z hustého kolagenního vaziva
- Septa – krevní cévy, inervace a interlobulární vývody



Low-power section of pancreas
1. Acini, 2. islet, 3. interlobular septum, 4. interlobular duct

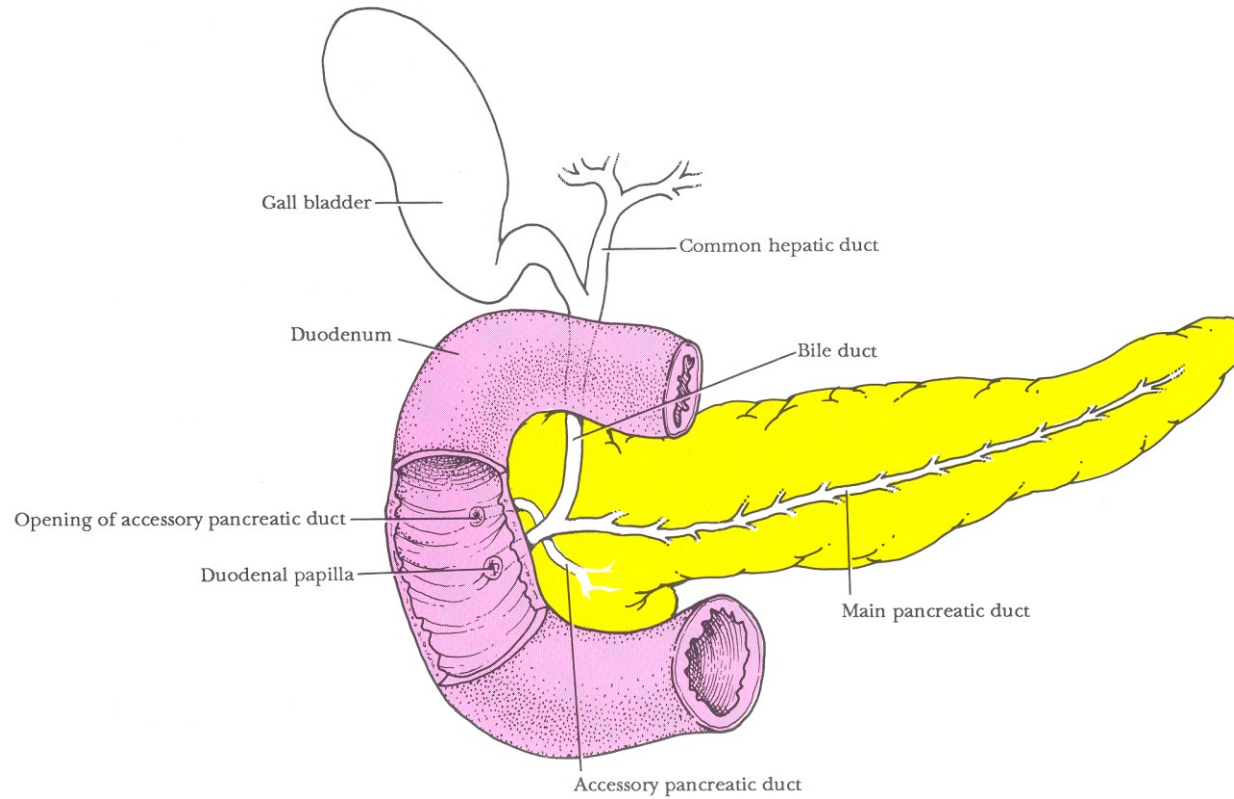


High magnification: acini, intercalated duct and zymogen granules



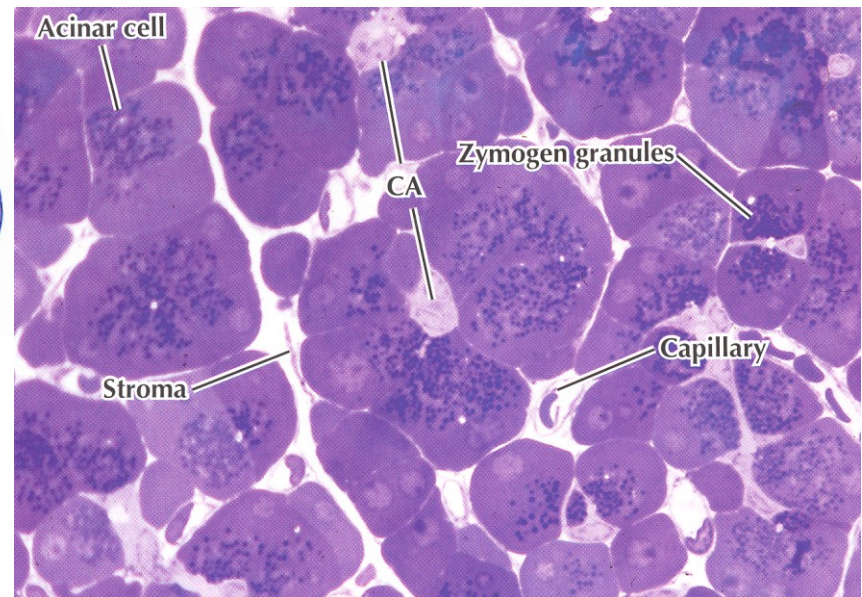
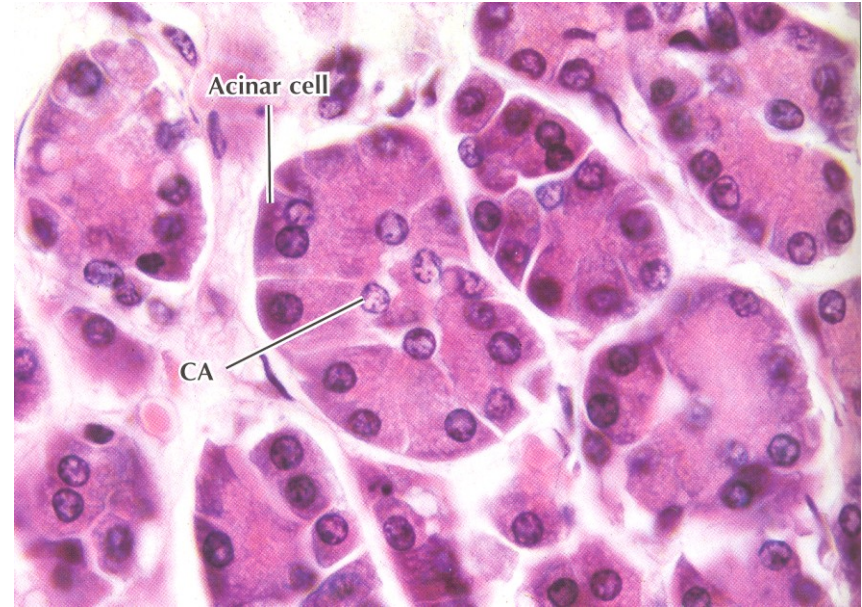
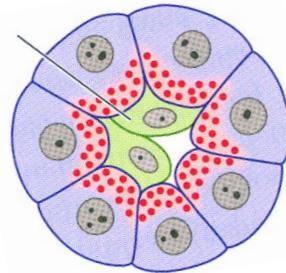
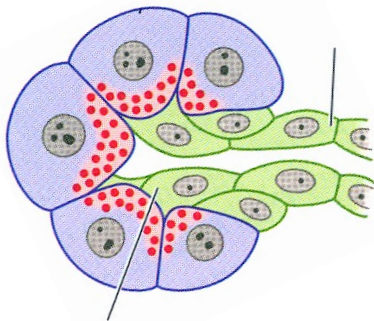
Pancreatic islet: A, B, and D cells. 1. Reticulum, 2. acini

SLINIVKA BŘIŠNÍ - PŘEHLED

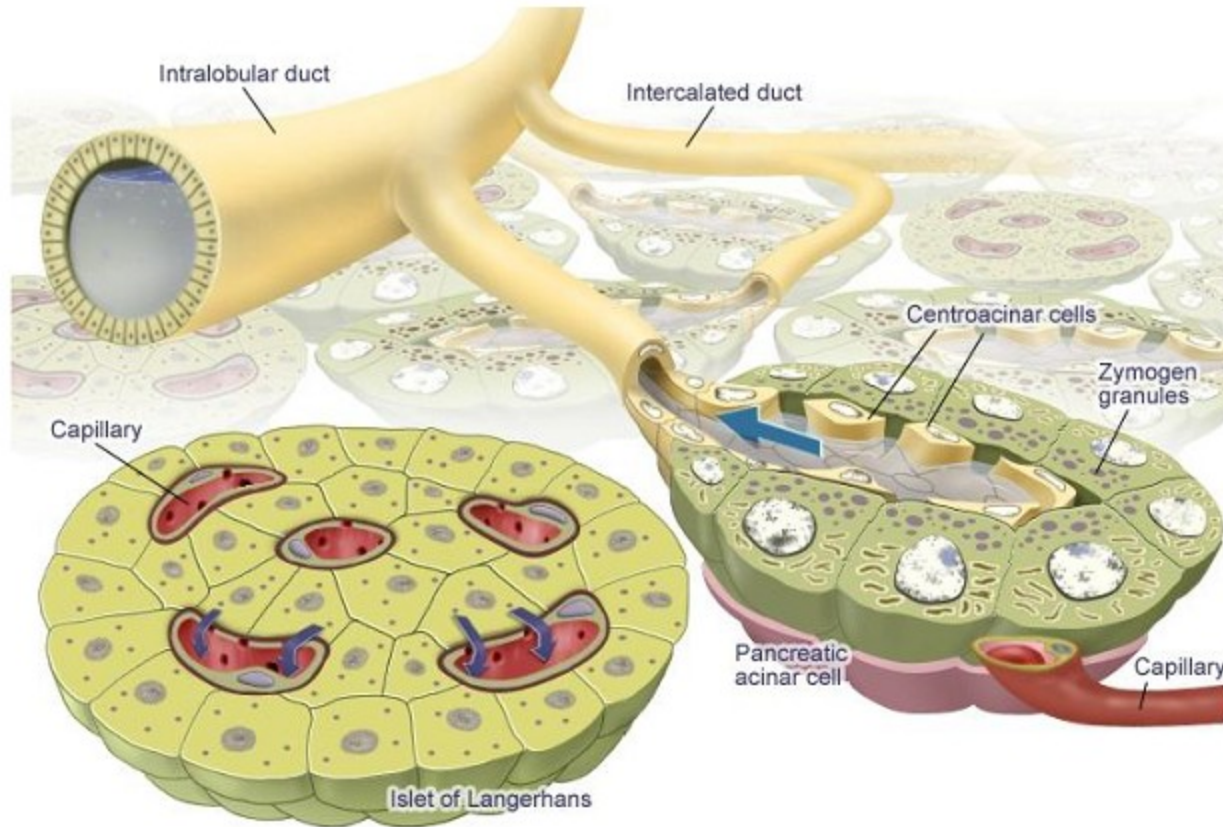


PANKREATICKÝ ACINUS

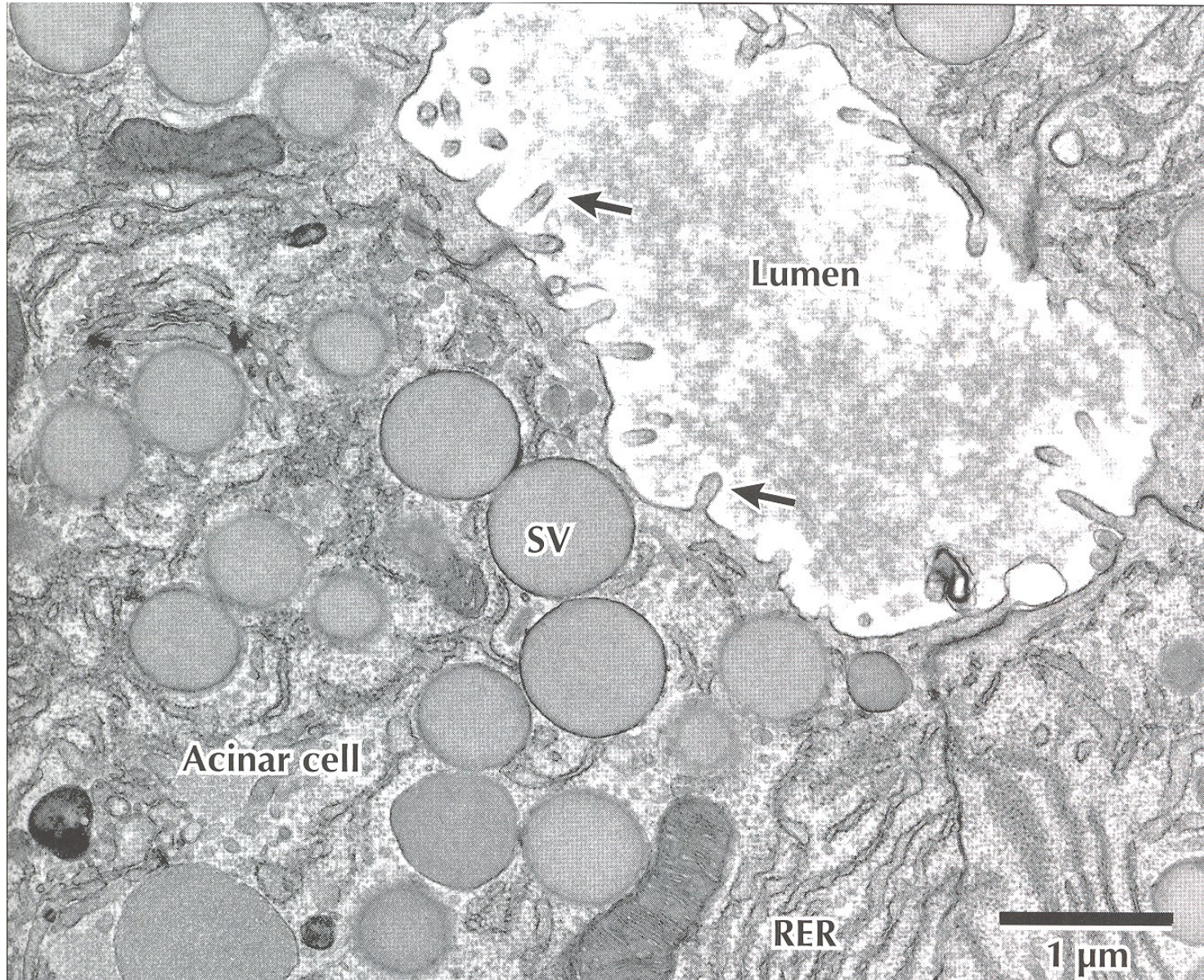
- Epiteliální buňky pyramidového tvaru
- Pankreatické trávicí enzymy
- Vsunuté vývody
- Serózní buňky acinů
 - Polarizované sekreční buňky
 - Bazofilní
 - Apikální část – Golgi a zymogenní granula
 - Microklky
 - Spojovací komplexy
- Centroacinózní buňky
 - Centrálně umístěné jádro, dlaždicový charakter
 - Navazují na vsunuté vývody



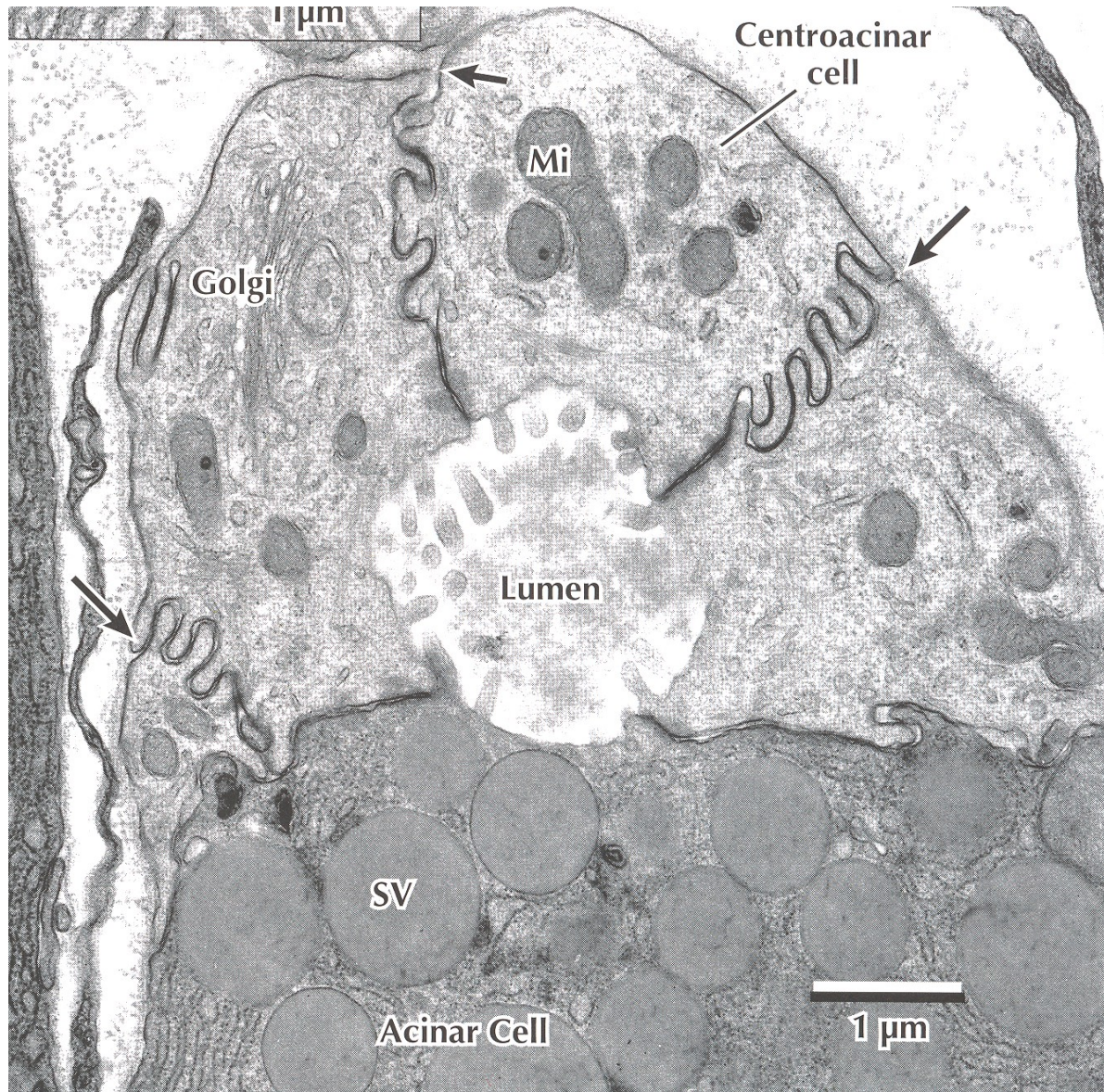
PANKREATICKÝ ACINUS



PANKREATICKÝ ACINUS

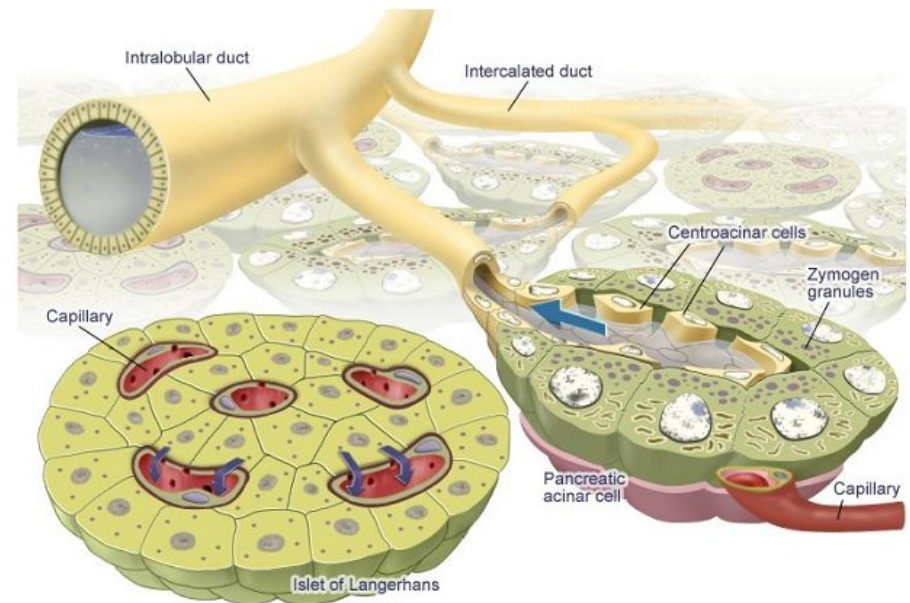
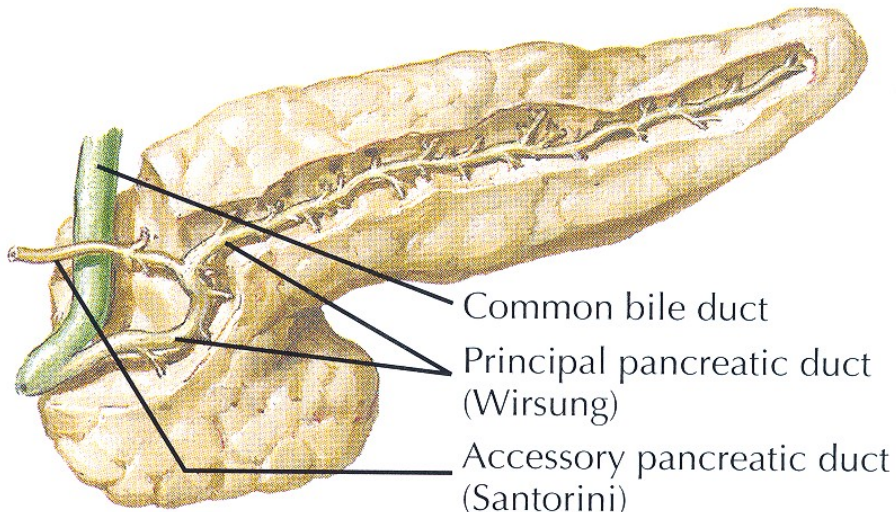


PANKREATICKÝ ACINUS



PANKREATICKÉ VÝVODY

- Centroacinózní buňky
- Vsunuté vývody
 - jednovrstevný plochý epitel + bazální membrána
- Intralobulární a interlobulární vývody
 - jednovrstevný kubický – nízký cylindrický epitel
- Hlavní pankreatické vývody
 - D. pancreaticus major – Wirsungi a D. pancreaticus accessorius - Santorini
 - dvouvrstevný cylindrický epitel a vrstva hustého kolagenního vaziva
 - intramurální mucinózní tubulózní žlázy, pohárkové buňky, EC buňky

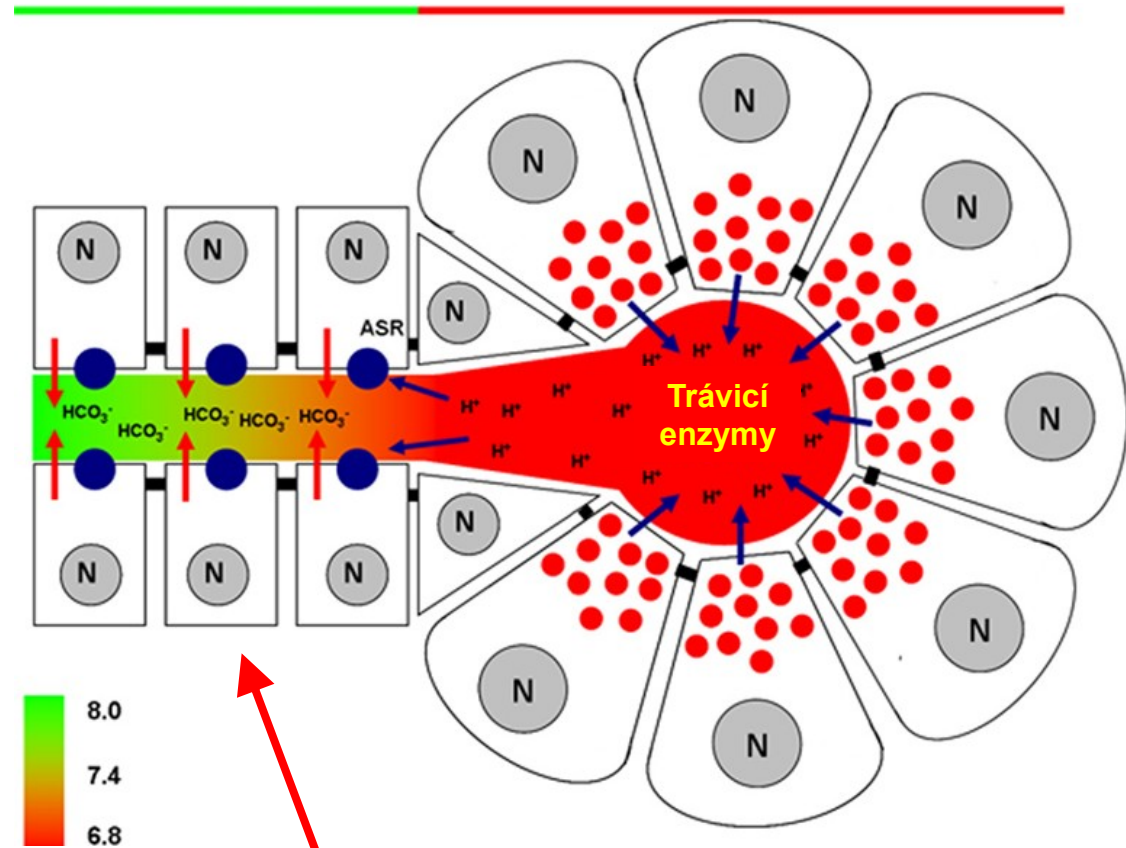
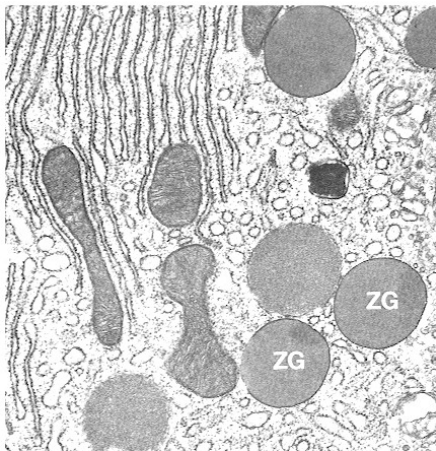


EXOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU

- cca 1000-2000 ml denně
- alkalické pH (8.8), HCO_3^- (epitel vsunutých vývodů)
- mucin (epitel velkých vývodů)

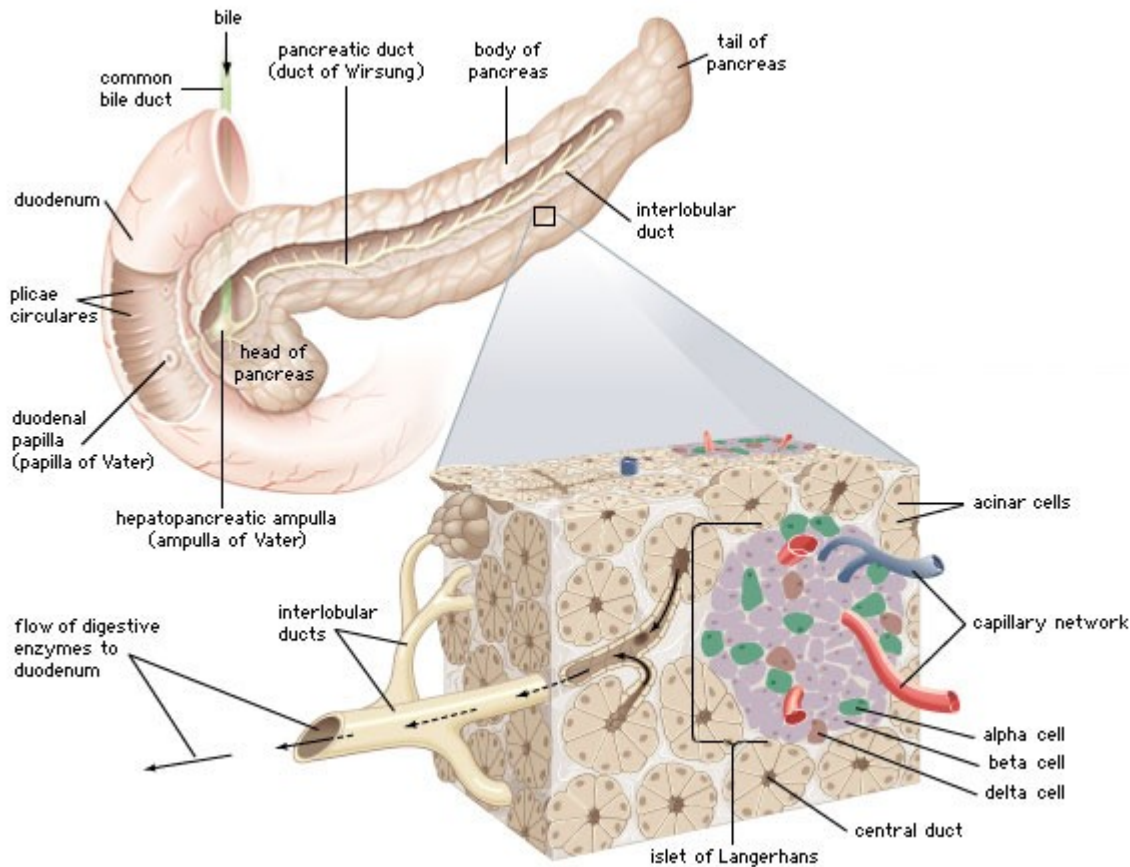
- **Hydrolázy různého druhu**

- Trypsinogen
- Chymotrypsinogen
- Proelastáza
- Karboxypeptidáza
- Pankreatická lipáza
- Amylázy
- ...



Hormonální regulace (sekretin, cholecystokinin) + parasymphatikus

ENDOKRINNÍ FUNKCE PANKREATU



Glukagon

- Spotřeba glykogenů v játrech a svalech
- Zvýšení hladiny krevní glukózy

Insulin

- Zvýšení permeability buněčných membrán pro glukózu
- Oxidace glukózy v tkáních
- Snížení hladiny krevní glukózy
- Syntéza glykogenů v játrech a svalech

Pankreatický polypeptid

- Autoregulace pankreatické sekrece

Somatostatin

- Zastavuje uvolňování GIT hormonů

LANGERHANSOVY OSTRŮVKY

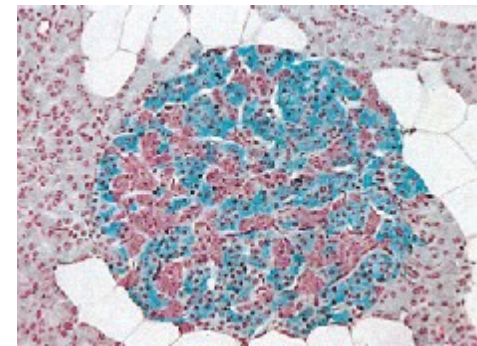
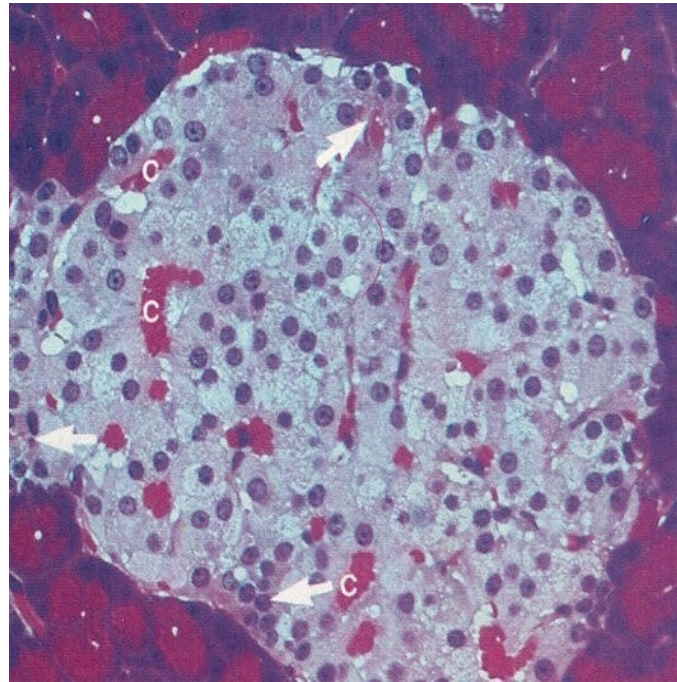
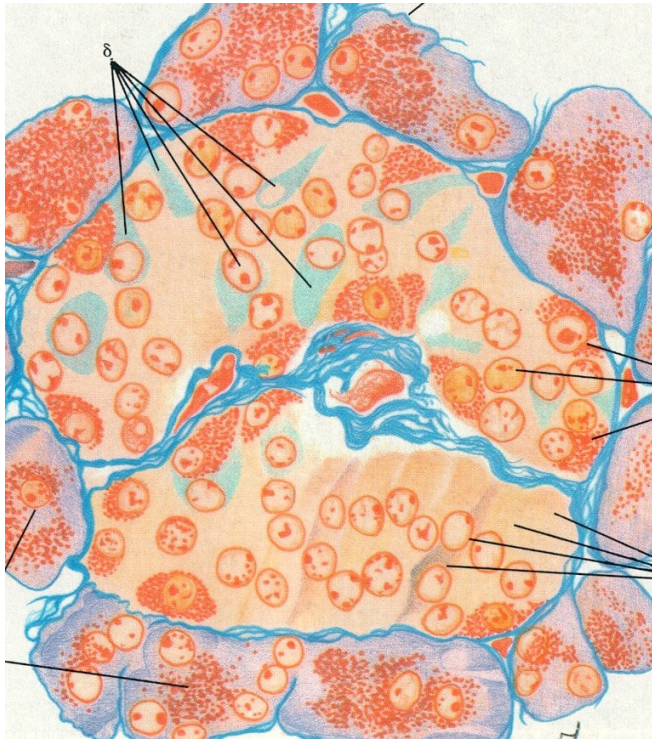
- Skupiny světle zbarvených buněk
- cca $1,5 \times 10^6$
- Tenké vazivové pouzdro
- Trámce epiteliálních buněk
- Sinusoidy
- Obecné znaky APUD buněk
- Buňky A, B, D, PP

A buňky: 20%, glukagon

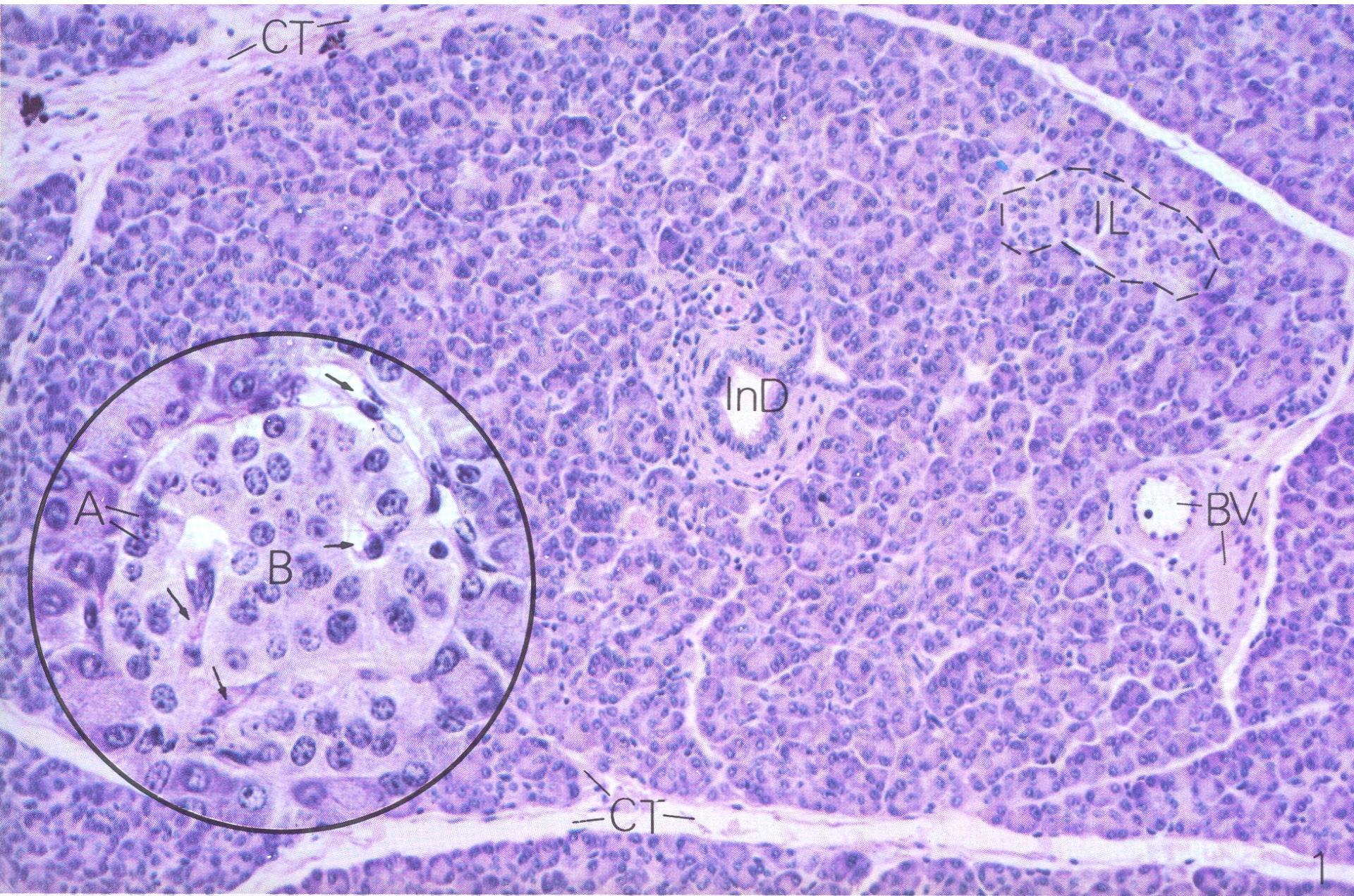
B buňky: 60-70%, insulin

D buňky: minoritní, somatostatin

PP buňky: minoritní, pankreatický polypeptid



LANGERHANSOVY OSTRŮVKY



EMBRYONÁLNÍ VÝVOJ GIT

Vývoj trávicí trubice

- trávicí trubice vzniká v důsledku cefalokaudální a laterální flexe embrya
- **primitivní střevo** (endoderm)
- ústní dutina a rektum – ektoderm
- žláznový parenchym (pankreas, játra) vzniká z endodermu trávicí trubice

Čtyři oddíly:
farynx

- od bukofaryngeální membrány po tracheobronchiální divertikulum

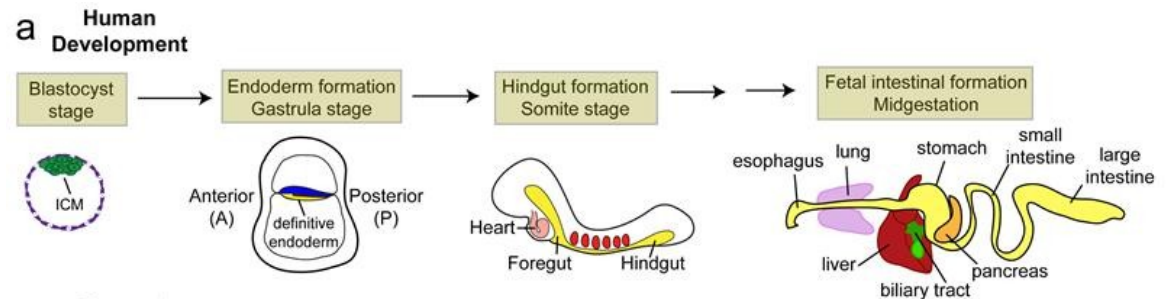
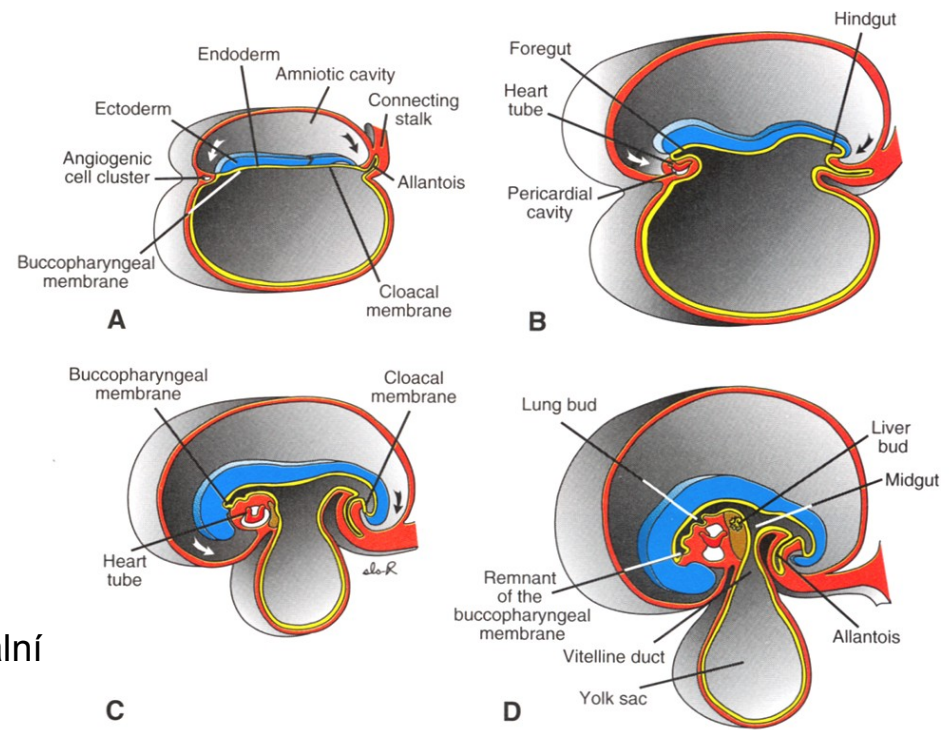
přední střevo

- kaudálně po jaterní divertikulum

střední střevo

zadní střevo

- od levé třetiny transversálního tlustého střeva po kloakovou membránu



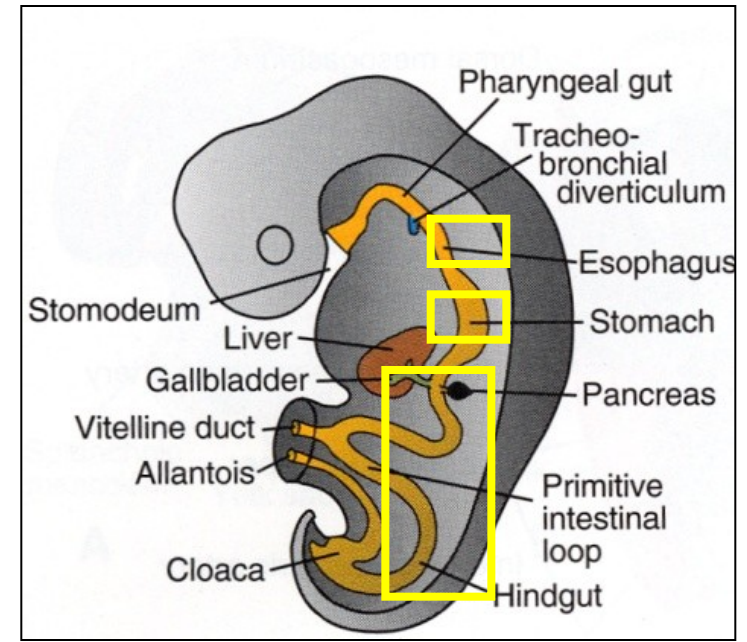
Vývoj trávicí trubice

- Jícen

- z úseku předního střeva kaudálně od laryngotracheální výchlípky
- endoderm (epitel a žlázy), vazivová složka mezoderm

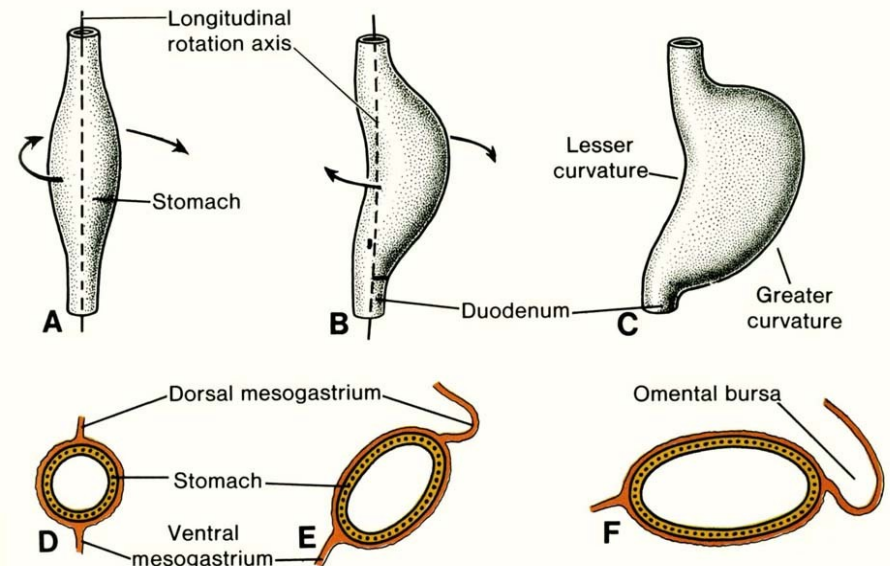
- Žaludek

- vzniká koncem 4. týdne jako rozšíření předního střeva
- původně symetrický,
- různá rychlost růstu dorsální a ventrální strany → změna tvaru (velká a malá křivatura)
- během vývoje rotace podél podélné a sagitální osy
- definitivní poloha i tvar koncem 2. měsíce i.u.



- Střevo

- střední střevo – duodenální a pupeční klička
- rotace během vývoje
- fyziologická pupeční hernie

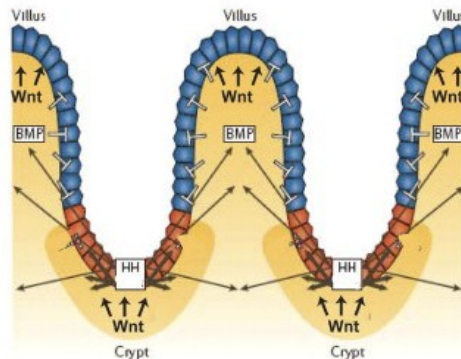
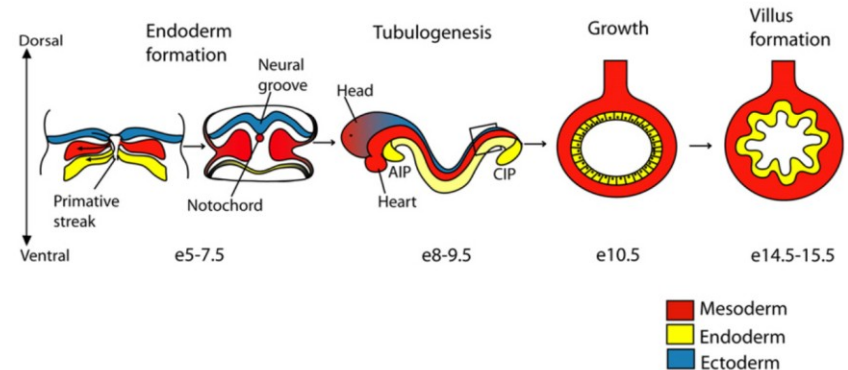
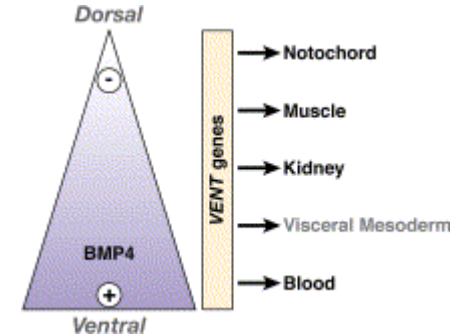


Čech S., Horký D., Sedláčková M.:

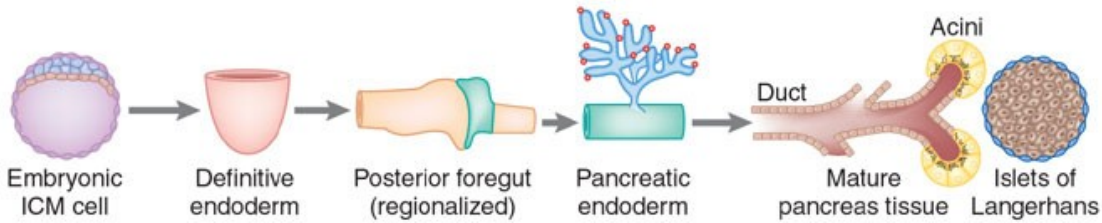
Přehled embryologie člověka, Brno, LF MU, 2011

Vývoj trávicí trubice

1. Diferenciace endodermu, vznik trubice, A-P patterning
 - působením růstových a diferenciačních faktorů během gastrulace
 - Jednoduchá vrstva nerozlišeného epitelu
2. Morfogeneze klků
 - expanze a kondenzace mesenchymu směrem do lumen
 - proliferace a současná reorganizace epitelu přes různá přechodná stádia do cylindrického typu
3. Vývoj Lieberkühnových krypt a vznik populace mitoticky stále aktivních intestinálních kmenových buněk
4. Vzájemné interakce endodermu a mesodermu



EMBRYONÁLNÍ VÝVOJ SLINIVKY BŘIŠNÍ



- 6. týden vývoje

- dvě endodermální divertikula

- dorsální a ventrální výchlipka duodena (= pancreas dorsale et ventrale)

- po rotaci duodenální kličky obě divertikula fúzují

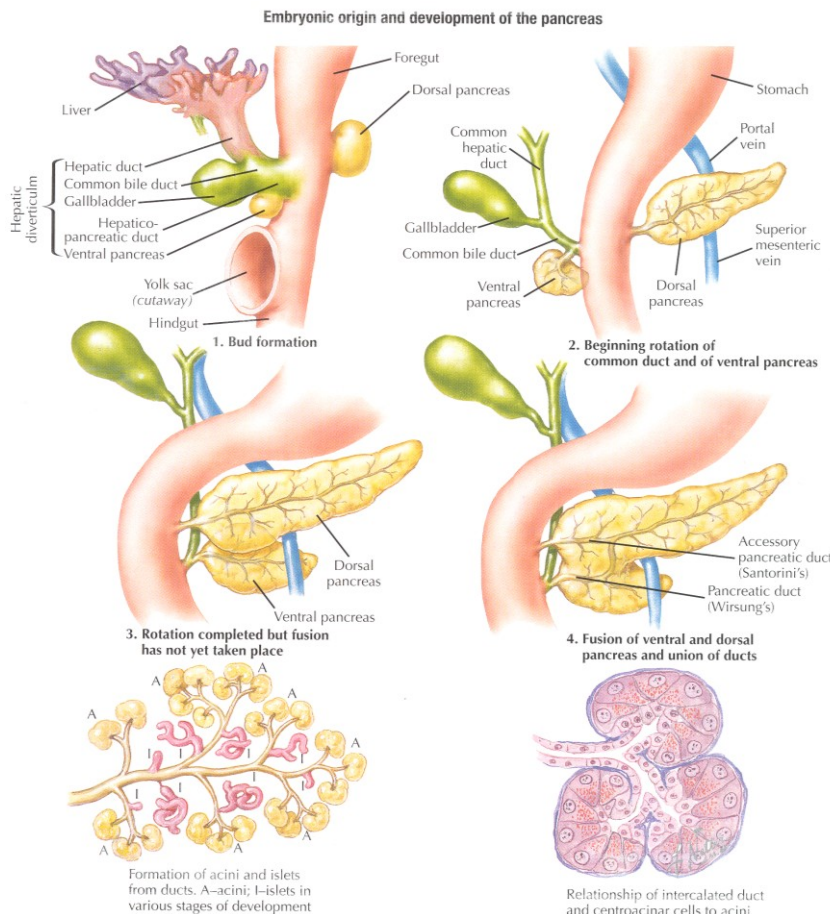
- vývody zůstávají (ventrální - hlavní and dorsální - vedlejší)

- nejprve duktální systém

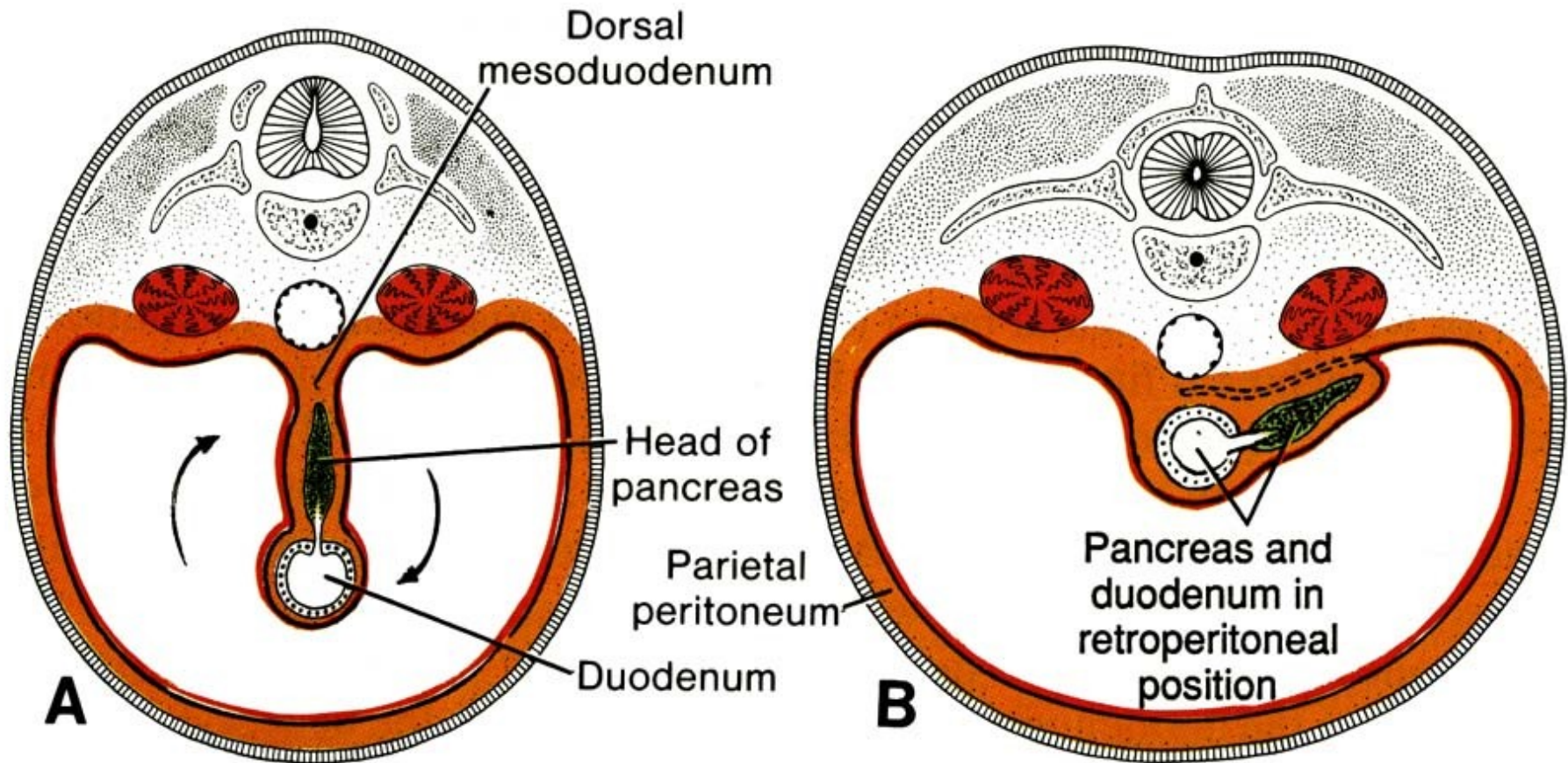
- následně vývoj sekrečních acinů

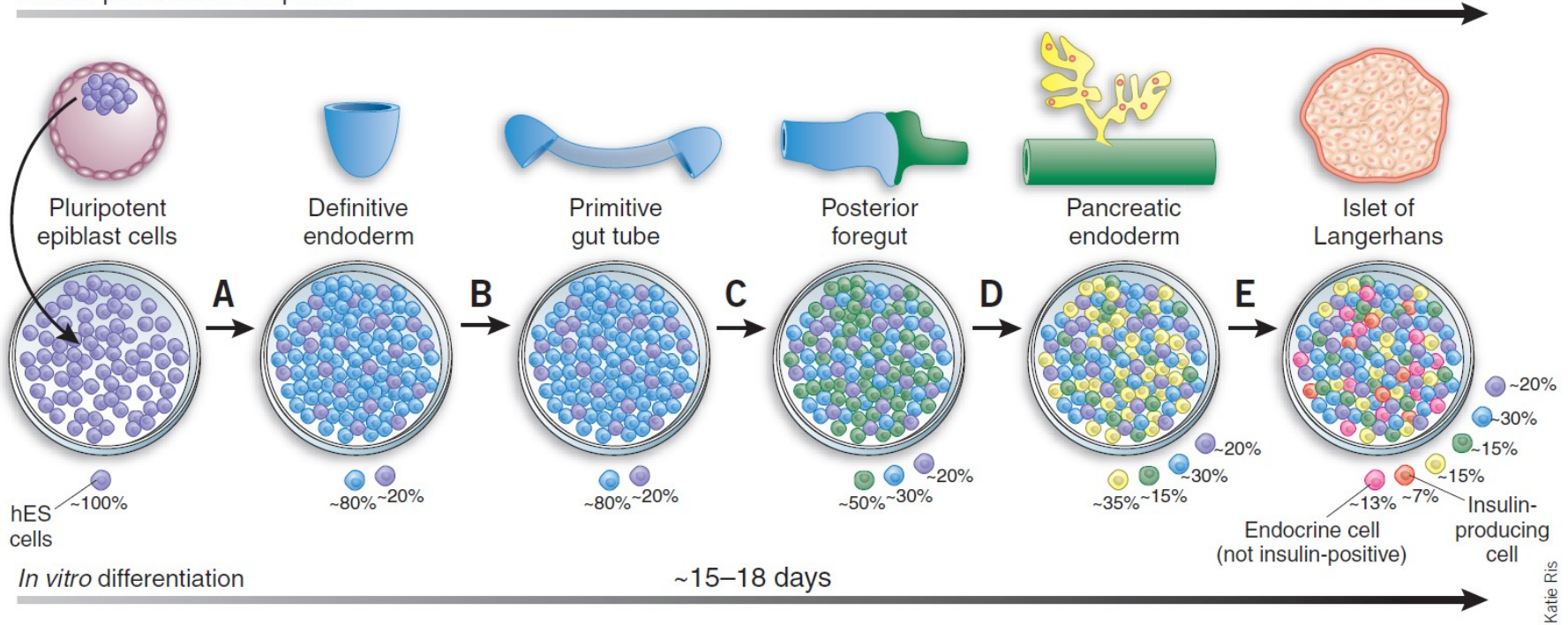
- buňky, které nejsou součástí duktů, vytváří izolované skupiny a diferencují do buněk Langerhansových ostrůvků

- od 4. měsíce vývoje i.u. – sekreční aktivita

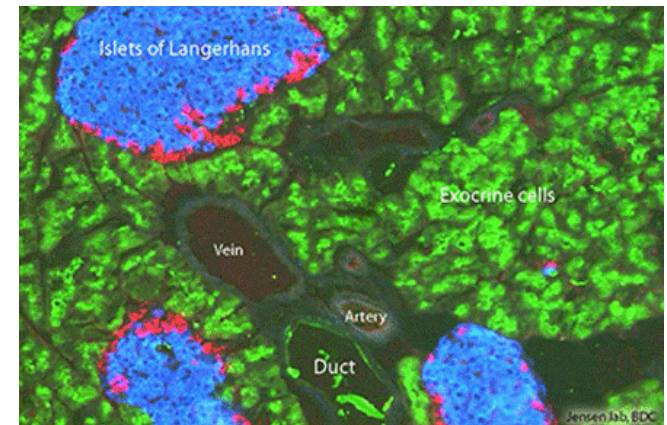


EMBRYONÁLNÍ VÝVOJ SLINIVKY BŘIŠNÍ



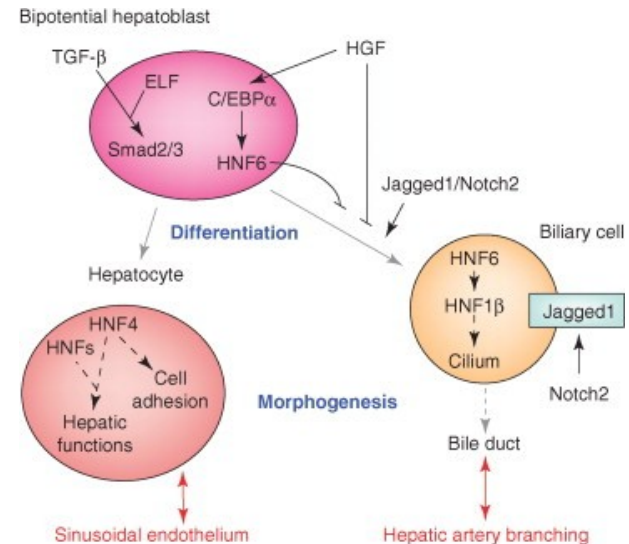
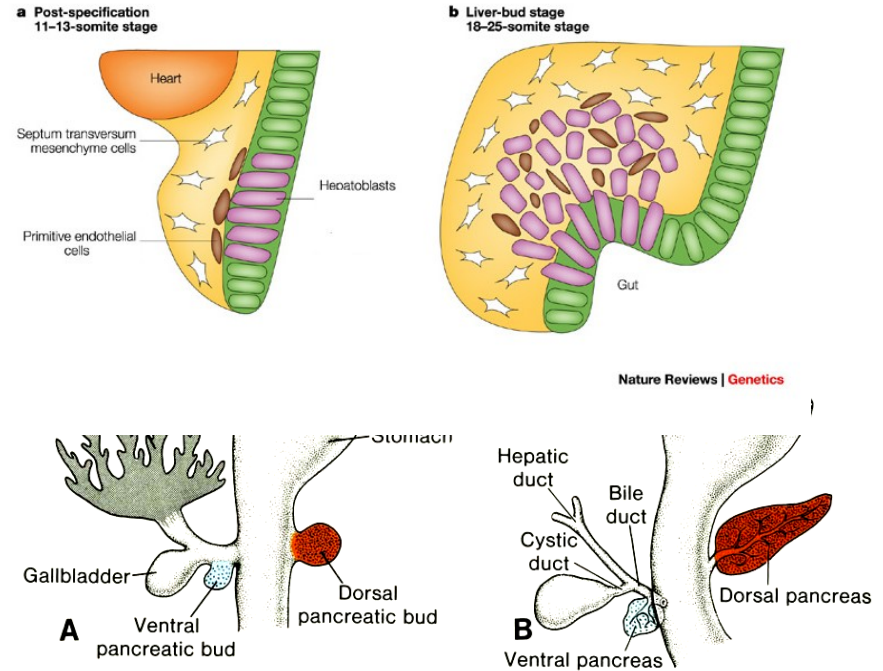


- A – hESC → endoderm
- B – primitivní střevo
- C – přední střevo
- D – pankreatické prekurzory
- E – Insulin produkující β -buňky



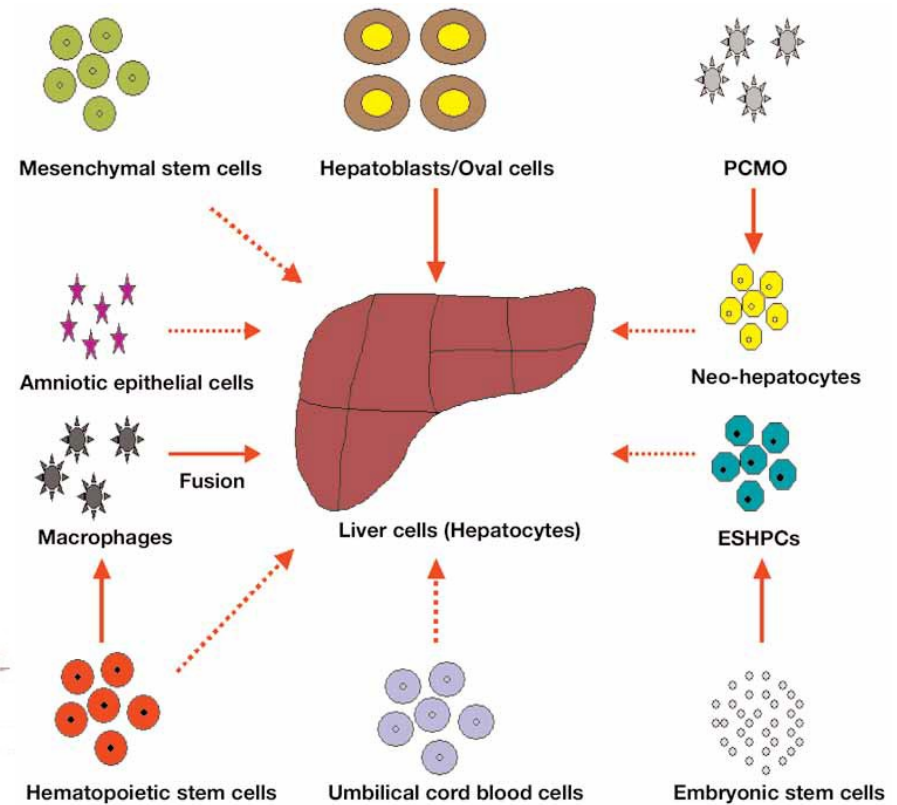
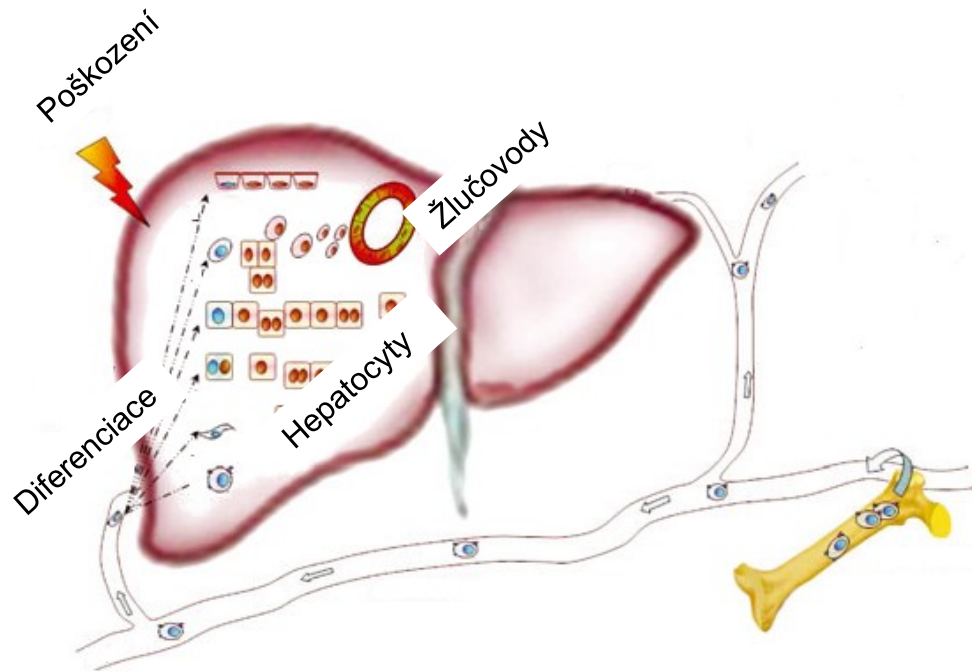
EMBRYONÁLNÍ VÝVOJ JATER

- Výchlipka ventrální stěny embryonálního duodena – jaterní divertikulum
- Pars hepatica (parenchym + ductus hepaticus) a pars cystica (ductus cysticus + žlučník) vytváří d. choledochus
- Rychle proliferující buňky pronikají septum transversum (mesodermální ploténka mezi perikardiální dutinou a žloutkovým vakem)
- Jaterní trámce – parenchym
- Interakce mezi buňkami jaterních trámců a vv. omphalomesentericae indukují vznik jaterních sinusoid
- Vazivo, Kupfferovy a hematopoetické buňky – z mesodermu septum transversum
- Mesoderm na povrchu diferencuje ve viscerální peritoneum
- 10. týden
 - 10% těla
 - hematopoeze
- 12. týden
 - produkce žluči



REGENERACE JATERNÍ TKÁNĚ

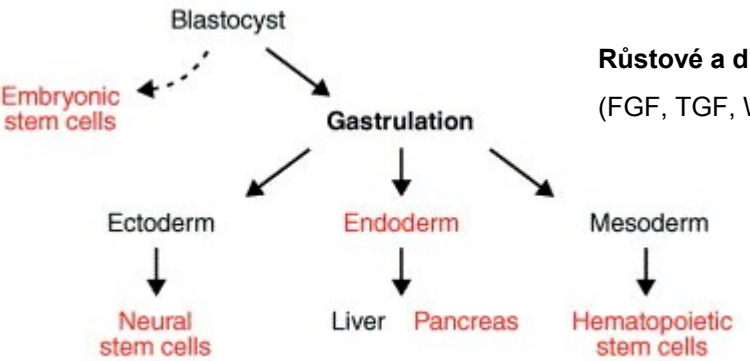
- komplexní fyziologická odpověď na poškození tkáně
- indukce buněčné proliferace a růstu jaterního parenchymu
 - vlastní proliferace hepatocytů
 - aktivace endogenních progenitorových buněk
 - diferenciaci exogenních multipotentních buněk



EMBRYONÁLNÍ VÝVOJ JATER

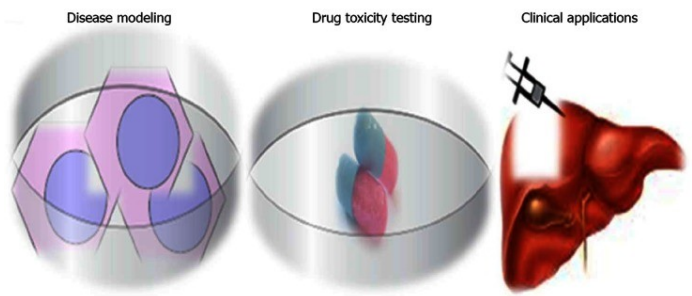
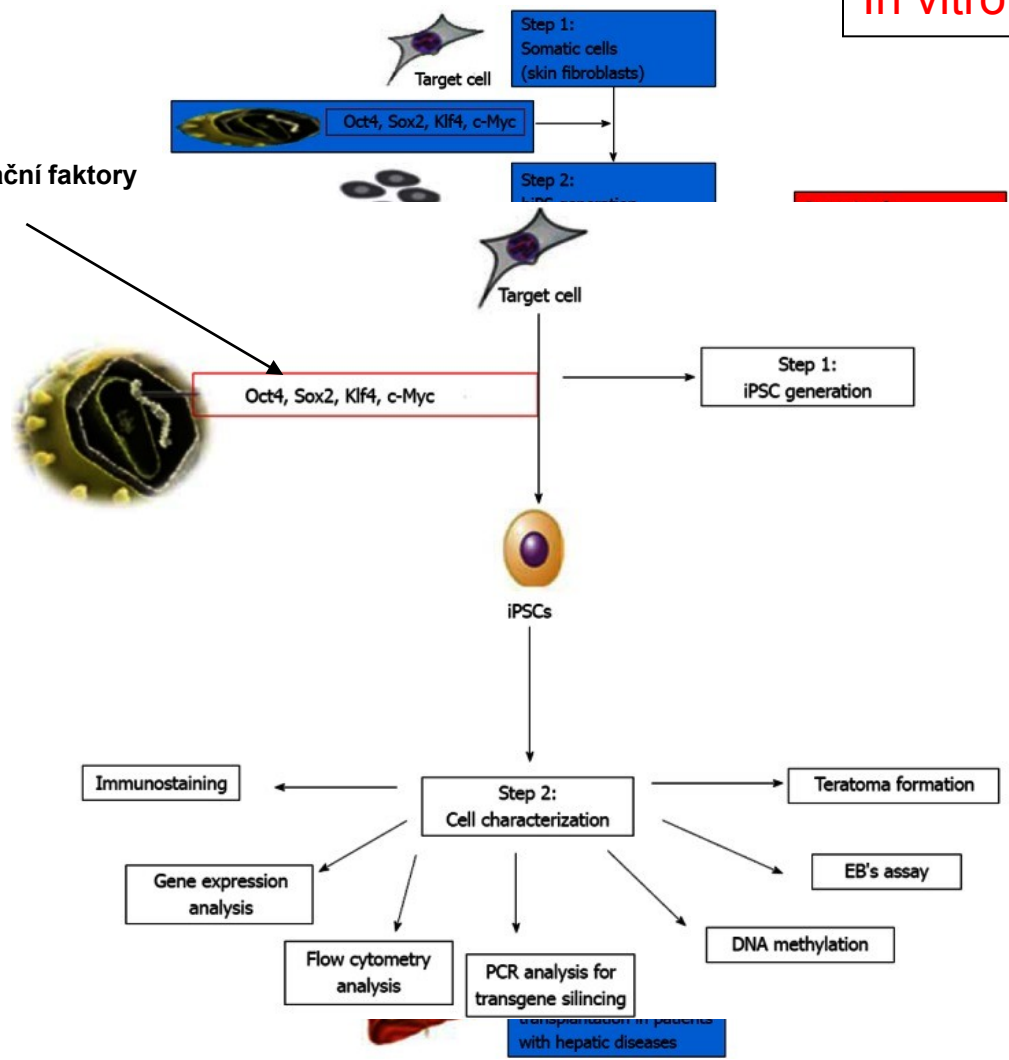
In vivo

In vitro



Current Opinion in Genetics & Development

Růstové a diferenciční faktory
(FGF, TGF, Wnt atd.)



Shrnutí GIT I a GIT II

- Mikroskopická stavba jater: endokrinní a exokrinní funkce jater, vaskularizace, jaterní lalůček a jeho definice, jaterní buňky, ultrastruktura a funkce hepatocytů, organizace intra- a extrahepatálních cest
- Mikroskopická stavba pankreatu: endokrinní a exokrinní složka, pankreatický acinus a jeho vývody, ultrastruktura a funkce acinárních buněk, Langerhansovy ostrůvky a jejich struktura, buněčné typy ostrůvků a jejich funkce
- Embryonální vývoj a morfogeneze trávicí trubice, jater a pankreatu, primitivní střevo a jeho deriváty, jícn, žaludek a střevo, flexe zárodku a rotace, jaterní a pankreatické divertikulum, diferenciaci jednotlivých buněčných typů

Studijní materiály



- Sadler: Langman's Medical Embryology, 2000
- Ovalle&Nahirney: Netter's Essential Histology, 2008
- Klika&Vacek: Histologie, 1974
- Ross&Pawlina: Histology (a text and atlas), 2011
- Ross&Romrell: Histology (a text and atlas), 1989
- Berman: Color Atlas of Basic Histology
- Ústav histologie & embryologie LF MU, www.med.muni.cz/histol/histolc.html
- Čech S., Horký D., Sedláčková M.: Přehled embryologie člověka, Brno, LF MU, 2011
- Horký D., Čech S.: Mikroskopická anatomie, Brno, LF MU, 2011
- Lullmann-Rauch R.: Histologie, Grada 2012
- Ehrmann J., Hůlek P., et al. Hepatologie, Grada 2010

Wnt signaling and hepatocarcinogenesis: The hepatoblastoma model <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2009.07.012>

Liver Stem/Progenitor Cells in the Canals of Hering <http://dx.doi.org/10.1007/s12015-010-9188-4>

Chemicals turn human embryonic stem cells towards beta cells <http://dx.doi.org/doi:10.1038/nchembio0409-195>

Towards cell therapy for diabetes <http://dx.doi.org/doi:10.1038/nbt1206-1481>

Cell based insulin delivery therapies

http://biomed.brown.edu/Courses/BI108/BI108_2007_Groups/group08/Stem%20cells.html

Děkuji za pozornost

Petr Vaňhara, PhD
Ústav histologie a embryologie LF MU

PVanhara@med.muni.cz
<http://www.med.muni.cz/histol/histolc.html>