

# Podstawy fizjologii

Podręcznik dla studentów inżynierii biomedycznej

# Podręczniki – Politechnika Lubelska



Politechnika Lubelska  
Wydział Mechaniczny  
ul. Nadbystrzycka 36  
20-618 LUBLIN

Teresa Małecka-Massalska

# Podstawy fizjologii

Podręcznik dla studentów inżynierii biomedycznej



Politechnika Lubelska  
Lublin 2012

Recenzenci:

prof. dr hab. n. med. Krystyna Lupa-Zatwarnicka

prof. dr hab. n. med. Andrzej Niechaj

Publikacja wydana za zgodą Rektora Politechniki Lubelskiej

© Copyright by Politechnika Lubelska 2012

ISBN: 978-83-62596-87-4

Wydawca: Politechnika Lubelska

ul. Nadbystrzycka 38D, 20-618 Lublin

Realizacja: Biblioteka Politechniki Lubelskiej

Ośrodek ds. Wydawnictw i Biblioteki Cyfrowej

ul. Nadbystrzycka 36A, 20-618 Lublin

tel. (81) 538-46-59, email: wydawca@pollub.pl

[www.biblioteka.pollub.pl](http://www.biblioteka.pollub.pl)

Druk: TOP Agencja Reklamowa Agnieszka Łuczak

[www.agencjatorp.pl](http://www.agencjatorp.pl)

---

Elektroniczna wersja książki dostępna w Bibliotece Cyfrowej PL [www.bc.pollub.pl](http://www.bc.pollub.pl)

Nakład: 100 egz.

# Spis treści

<b>Wstęp</b> .....	11
<b>Rozdział 1. Zawartość wody w organizmie</b> .....	13
1.1. Zawartość wody w organizmie .....	13
1.2. Osmoza .....	13
1.3. Płyn wewnątrzkomórkowy i płyn zewnątrzkomórkowy .....	14
1.4. Płyn śródmiąższowy a osocze .....	15
<b>Rozdział 2. Komórki, błony i organelle</b> .....	17
2.1. Błony i białka błonowe .....	17
2.2. DNA jako cząsteczka zawierająca informacje .....	18
2.3. Mutacja, fenotyp i genotyp .....	18
2.4. Replikacja DNA .....	19
2.5. Mikromacierze DNA .....	19
2.6. Bioinformatyka .....	20
2.7. Transportowe białka błonowe i kanały jonowe .....	20
2.8. Kanały jonowe .....	21
2.9. Dyfuzja .....	22
<b>Rozdział 3. Układ hormonalny</b> .....	23
3.1. Cechy sygnalizacji hormonalnej .....	23
3.2. Kontrola hormonalna .....	24
<b>Rozdział 4. Elektrofizjologia</b> .....	25
4.1. Potencjał czynnościowy .....	25
4.2. Grubość włókien i prędkości przewodzenia .....	25
4.3. Klasyfikacja włókien nerwowych .....	26
<b>Rozdział 5. Autonomiczny układ nerwowy</b> .....	27
5.1. Układ współczulny (sympatyczny, adrenergiczny) .....	27
5.2. Układ przywspółczulny (parasympatyczny, cholinergiczny) .....	28
<b>Rozdział 6. Propriocepcja i odruchy</b> .....	29

<b>Rozdział 7. Kontrola motoryczna i mózdzek</b> .....	31
7.1. Kontrola motoryczna .....	31
7.2. Mózdzek .....	32
<b>Rozdział 8. Organizacja czynności czuciowych</b> .....	33
8.1. Czucie i percepcja .....	33
8.2. Drogi czuciowe .....	34
8.3. Receptory czucia .....	35
<b>Rozdział 9. Zmysł węchu i smaku</b> .....	37
9.1. Zmysł smaku .....	37
9.2. Zmysł węchu .....	38
<b>Rozdział 10. Narząd wzroku</b> .....	39
10.1. Przeszczep rogówki .....	39
<b>Rozdział 11. Narząd słuchu i równowagi</b> .....	41
11.1. Narząd słuchu .....	41
11.2. Narząd równowagi .....	41
<b>Rozdział 12. Krew</b> .....	43
12.1. Krwinki czerwone .....	43
12.2. Leukocyty (białe krwinki) i osocze .....	43
12.3. Płytki i hemostaza .....	44
<b>Rozdział 13. Stan zapalny i odporność</b> .....	45
13.1. Stan zapalny: wrodzona reakcja odpornościowa .....	45
13.2. Odporność nabyta .....	45
13.3. Przeciwciała .....	46
<b>Rozdział 14. Mięśnie szkieletowe</b> .....	47
14.1. Ogólne mechanizmy skurczów mięśni szkieletowych .....	47
14.2. Struktura mięśni szkieletowych .....	47
14.3. Połączenie nerwowo-mięśniowe i skurcz mięśnia .....	47
14.4. Jednostki motoryczne, rekrutacja i sumowanie .....	48

<b>Rozdział 15. Mięsień sercowy i mięśnie gładkie</b> .....	49
15.1. Mięsień sercowy .....	49
15.2. Mięśnie gładkie .....	49
<b>Rozdział 16. Układ krążenia</b> .....	51
16.1. Naczynia krwionośne .....	51
16.2. Serce .....	51
16.3. Krążenie systemowe (układ krążenia dużego) .....	52
16.4. Krążenie płucne (układ krążenia małego) .....	52
16.5. Zastawki serca .....	52
16.6. Elektrokardiogram .....	53
16.7. Krążenie wieńcowe .....	54
16.8. Cykl pracy serca .....	54
16.9. Tętno .....	55
16.10. Tony serca .....	55
16.11. Kontrola pojemności minutowej serca i prawo Starlinga .....	56
16.12. Ciśnienie napełniania i prawo Starlinga .....	56
16.13. Znaczenie prawa Starlinga .....	56
16.14. Autonomiczny układ nerwowy i kurczliwość .....	57
16.15. Obciążenie następcze .....	57
16.16. Kontrola pojemności minutowej .....	58
<b>Rozdział 17. Naczynia krwionośne</b> .....	59
17.1. Struktura .....	59
17.2. Śródbłonek .....	59
<b>Rozdział 18. Kontrola ciśnienia i objętości krwi</b> .....	61
18.1. Krótkotrwała regulacja średniego ciśnienia krwi tętniczej: oddech z baroreceptorów .....	61
18.2. Regulacja długotrwała: kontrola objętości krwi .....	62
18.3. Wstrząs sercowo-naczyniowy i krwotok .....	62
<b>Rozdział 19. Mikrokrążenie, naczynia limfatyczne</b> .....	65
19.1. Naczynia limfatyczne .....	65
19.2. Obrzęk .....	65

19.3. Miejscowa kontrola przepływu krwi .....	66
19.4. Krążenie w wybranych narządach .....	67
19.5. Sztuczne serce i urządzenia wspomagające .....	68
<b>Rozdział 20. Układ oddechowy .....</b>	<b>69</b>
20.1. Drogi oddechowe .....	69
20.2. Nabłonek i oczyszczanie dróg oddechowych .....	70
20.3. Mięśnie oddechowe .....	70
20.4. Objętość i ciśnienie w płucach .....	70
20.5. Mechanika płuc .....	71
20.6. Podatność płuc .....	71
20.7. Badania czynnościowe płuc .....	72
20.8. Skład powietrza i prawa dotyczące gazów .....	72
20.9. Przenoszenie tlenu i dwutlenku węgla przez krew .....	72
20.10. Hiperwentylacja i hipowentylacja .....	74
20.11. Kontrola oddechu .....	74
20.12. Pień mózgu i ośrodkowy generator wzorca oddechowego .....	74
20.13. Stosunek wentylacji do perfuzji i przeciek prawo-lewy .....	75
<b>Rozdział 21. Układ moczowy .....</b>	<b>77</b>
21.1. Nefron .....	77
21.2. Krążenie nerkowe .....	78
21.3. Hormony i nerki .....	78
21.4. Filtracja nerkowa .....	79
21.5. Przesączanie kłębuszkowe .....	79
21.6. Czynniki decydujące o współczynniku przesączania kłębuszkowego .....	80
21.7. Pomiar współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz pojęcie klirensu .....	80
21.8. Resorpcja i wydzielanie; kanalik proksymalny .....	81
21.9. Kanalikowe procesy transportu .....	81
21.10. Kanalikowy transport maksymalny .....	82
21.11. Kanalik proksymalny .....	82
21.12. Pętla Henlego i kanalik dystalny .....	82
21.13. Regulacja osmolalności osocza i objętości płynu .....	83



<b>Rozdział 22. Układ pokarmowy</b> .....	87
22.1. Przełyk i żołądek .....	88
22.2. Jelito cienkie .....	91
22.3. Zewnętrzny wydzielnicza część trzustki, wątroba i pęcherzyk żółciowy .....	94
22.4. Jelito grube .....	96
<b>Rozdział 23. Inżynieria tkankowa</b> .....	99
23.1. Motywacja dla inżynierii tkankowej .....	99
23.2. Strategie inżynierii tkankowej .....	99
23.3. Technologia biomolekularna .....	100
23.4. Leki, które poprzez tworzenie wiązań blokują procesy przebiegające pod wpływem enzymów i białek .....	100
23.4. Sondy fluorescencyjne znakujące komórkowe reakcje enzymatyczne .....	101
23.5. Wykorzystanie enzymów dla mierzenia stężenia w diagnostyce i leczeniu chorób .....	101
23.6. Inżynieria w chorobach ośrodkowego układu nerwowego .....	101



## Wstęp

Podręcznik, który oddajemy do Państwa rąk, obejmuje podstawowe wiadomości z zakresu fizjologii – od budowy komórki, ze szczególnym uwzględnieniem budowy DNA wraz podrozdziałami dotyczącymi mikromacierzy DNA i bioinformatyki, poprzez rozdziały dotyczące zawartości wody w organizmie, elektrofizjologii, działania układu hormonalnego, autonomicznego układu nerwowego, kontroli motorycznej, czucia, narządów zmysłów, krwi, mięśni, układu krążenia wraz z mikrokrażeniem, układu oddechowego, moczowego i pokarmowego. Osobny dział podręcznika poświęcono również inżynierii tkankowej z podkreśleniem wykorzystania niektórych technologii w diagnostyce medycznej.

Uzupełnieniem podręcznika może być, na przykład, „Atlas fizjologii Nettera” Johna T. Hansena, Bruce’a M. Koeppena i Franka H. Nettera pod redakcją Stanisława Konturka (Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2005). Dzięki odniesieniu do tego lub innych atlasów fizjologii, treść podręcznika stanie się bardziej zrozumiała i łatwiejsza do zapamiętania.

Podręcznik jest polecany dla studentów inżynierii biomedycznej, a także dla wszystkich osób, które są zainteresowane omawianymi zagadnieniami.

Teresa Małecka-Massalska



## Rozdział 1.

# Zawartość wody w organizmie

## 1.1. Zawartość wody w organizmie

Woda to rozpuszczalnik, w którym zachodzą niemal wszystkie reakcje biologiczne. Stanowi ona 50-70% masy ciała, średnio ok. 60% (tzn. w np. przypadku osoby ważącej 70 kg woda zajmuje około 40 litrów w jej organizmie). U kobiet, ze względu na większy udział tkanki tłuszczowej w składzie ciała, zawartość wody w organizmie jest mniejsza niż u mężczyzn.

Woda w organizmie występuje w dwóch głównych przestrzeniach: wewnątrzkomórkowej i zewnątrzkomórkowej. Przestrzeń wewnątrzkomórkowa stanowi około 65% całkowitej objętości płynów w organizmie i 40 % masy ciała, zaś przestrzeń zewnątrzkomórkowa około 35 % całkowitej objętości płynów ustroju i 22 % masy ciała. Są one oddzielone od siebie przez błony komórek i różnią się znacznie pod względem stężenia jonów w nich rozpuszczonych. Płyn w przestrzeni zewnątrzkomórkowej to: osocze krwi, płyn tkankowy (zwany również płynem śródmiąższowym) oraz płyn transkomórkowy. 65% płynów przestrzeni zewnątrzkomórkowej stanowi płyn tkankowy, a pozostałą część prawie w całości osocze. Bariera pomiędzy tymi dwoma płynami to ściany drobnych naczyń krwionośnych, nazywanych naczyniami włosowatymi.

## 1.2. Osmoza

Błony biologiczne są półprzepuszczalne, co oznacza ogólnie, że pozwalają na swobodny przepływ wody, ale nie pozwalają na przemieszczanie się innych substancji. Osmoza to pasywny przepływ wody przez błonę półprzepuszczalną - z przestrzeni o niskim stężeniu substancji rozpuszczonej do przestrzeni o wyższym stężeniu, co prowadzi do wyrównywania stężeń obu roztworów.

Podstawowa metoda przemieszczania wody w układach biologicznych to tworzenie gradientów osmotycznych. Właśnie dlatego potencjał osmotyczny (osmolalność) płynów ciała jest ściśle regulowany przez wiele mechanizmów homeostacyjnych. Płyn o tym samym potencjale osmotycznym co osocze określa się jako izotoniczny, płyn o wyższym potencjale (tzn. większym stężeniu rozpuszczonej substancji) jako hipertoniczny, zaś o niższym potencjale - hipotoniczny. Picie płynów o różnych potencjałach osmotycznych wiąże się z określonym wpływem na dystrybucję wody pomiędzy komórkami i płynem zewnątrzkomórkowym.

Osmol to stosowana jednostka ciśnienia osmotycznego - 1 osmol jest równy 1 molowi związku osmotycznie czynnego, rozpuszczonemu w 1 litrze wody lub płynów ciała. Potencjał osmotyczny wyraża się w postaci osmolarności, mierzonej w osmolach  $L^{-1}$ , lub osmolalności mierzonej w osmolach  $(kg\ H_2O)^{-1}$

Ta druga miara jest preferowana przez fizjologów, ponieważ jest niezależna od temperatury.

### 1.3. Płyn wewnątrzkomórkowy i płyn zewnątrzkomórkowy

Wiele krytycznych zdarzeń biologicznych, w tym sygnałów bioelektrycznych, zależy od utrzymania składu płynów fizjologicznych w wąskich granicach. Stężenia jonów w dwóch głównych przestrzeniach płynowych muszą być obojętne elektrycznie, tzn. całkowita liczba ładunków dodatnich musi być równa całkowitej liczbie ładunków ujemnych.

Najważniejsza różnica pomiędzy przestrzeniami wewnątrzkomórkowymi i zewnątrzkomórkowymi to różne stężenie poszczególnych jonów. Stężenie jonów  $K^+$  jest znacznie wyższe wewnątrz komórki niż w płynie zewnątrzkomórkowym, natomiast stężenie jonu  $Na^+$  odwrotnie – jest wyższe w płynie wewnątrzkomórkowym. Jony  $Ca^{2+}$  i  $Cl^-$  także osiągają wyższe stężenie w płynie zewnątrzkomórkowym.

Jak dochodzi do powstania i utrzymywania się tych różnic? Białka, będące w błonie komórkowej kanałami jonowymi, pozwalają komórce na określenie poziomu przepływu jonów przez własną błonę komórkową. W większości przypadków otwartych jest relatywnie niewiele kanałów i w związku z tym wypływ jonów jest niewielki. Istnieje jednak zawsze stały ruch jonów przez błonę, podczas którego jony  $Na^+$  i  $K^+$  podążają za swoimi gradientami stężeń, odpowiednio, do wewnątrz i na zewnątrz komórki. Gdyby nie istniały czynniki regulujące, ten przepływ doprowadziłby w końcu do wyrównania składu obu przestrzeni, efektywnie eliminując wszelką sygnalizację bioelektryczną. Nie pozwala na to aktywność ATPazy (pompy) sodowo-potasowej. ATPaza  $3Na^+-2K^+$  (pompa sodowo-potasowa) to układ aktywnie transportujący jony sodu przez błonę komórkową. W trakcie każdego cyklu pracy dochodzi do hydrolizy jednej cząsteczki ATP, transportu trzech jonów sodu z komórki do przestrzeni zewnątrzkomórkowej oraz do wprowadzenia dwóch jonów potasu do przestrzeni wewnątrzkomórkowej.

W przypadku jonów wapnia  $Ca^{2+}$  są one aktywnie transportowane do retikulum endoplazmatycznego i mitochondriów, dlatego też w płynie wewnątrzkomórkowym występują ich niskie poziomy. Natomiast jony  $Cl^-$  są różnicowo dystrybuowane po obu stronach błony komórkowej, dzięki swojemu ładunkowi ujemnemu. Białka wewnątrzkomórkowe mają ładunek ujemny przy fizjologicznym pH. Te i inne duże aniony, które nie mogą przedostać się przez błonę komórkową (np. fosforan,  $PO_4^{3-}$ ), są „uwięzione” wewnątrz komórki i stanowią większość anionowej zawartości płynu wewnątrzkomórkowego. Jony  $Cl^-$ , które mogą dyfundować przez błonę przy pomocy kanałów, są wypychane na zewnątrz komórki przez ładunek ujemny anionów. Siła elektryczna wypychająca jony  $Cl^-$  na zewnątrz komórki jest balansowana przez gradient chemiczny wypychający je z powrotem do środka, co określamy mianem równowagi Donnana.

#### **1.4. Płyn śródmiąższowy a osocze**

Główna różnica pomiędzy płynem śródmiąższowym a osoczem jest taka, że osocze zawiera więcej białek niż płyn śródmiąższowy. Białka osocza to jego jedyne składniki, które nie przedostają się do płynu śródmiąższowego, chociaż w bardzo specyficznych sytuacjach mogą one wydostawać się z naczyń włosowatych. Obecność nierozpuszczalnych białek w osoczu jest źródłem siły osmotycznej właściwej dla płynu śródmiąższowego (ciśnienie onkotyczne osocza), które niemal równoważy ciśnienie hydrostatyczne wywierane na osocze przez akcję serca. Zatem ciśnienie hydrostatyczne wypycha wodę z naczyń włosowatych (filtracja), ale istnieje niewielki przepływ wody z osocza do przestrzeni śródmiąższowej. Ten wyciek jest wchłaniany przez układ limfatyczny.

Płyn transkomórkowy występuje w płynie zewnątrzkomórkowym i stanowi jego ok. 2-3%. Obejmuje on płyn mózgowo-rdzeniowy i wydzieliny egzokrynne, zwłaszcza wydzieliny układu pokarmowego, których łączna objętość to około 2 litry.





## Rozdział 2.

# Komórki, błony i organelle

## 2.1. Błony i białka błonowe

Błony biologiczne zbudowane są z lipidów i białek.

Lipidy błonowe (z których większość to fosfolipidy) składają się z hydrofilowej (przyciągającej wodę) główki i dwóch krótkich hydrofobowych (odpychających wodę) ogonków zbudowanych z kwasów tłuszczowych. Umieszczone w środowisku wodnym, cząsteczki te samoorganizują się tworząc podwójną warstwę z główkami skierowanymi na zewnątrz a ogonkami do wewnątrz. Cząsteczki należące do błony mogą z łatwością poruszać się wewnątrz swojej warstwy (dyfuzja lateralna), a błona ma płynną strukturę w ramach której cząsteczki lipidowe nieustannie popychają się i przemieszczają na boki. Jednakże, rzadko cząsteczki lipidowe przeskakują pomiędzy warstwami. Niepolarne, rozpuszczalne w tłuszczach cząsteczki, takie jak  $O_2$ ,  $CO_2$  oraz małe substancje polarne, np. woda lub mocznik, łatwo przenikają przez błonę lipidową. Jednakże duże cząsteczki polarne, takie jak glukoza i jony każdego typu, w ogóle nie mogą przedostać się przez barierę lipidową.

Białka błonowe (integralne i powierzchniowe) stanowią mechanizm pozwalający na przezbłonowy transport takich materiałów. Niektóre białka są przyłączone tylko do jednej powierzchni błony (wewnątrzkomórkowej lub zewnątrzkomórkowej), podczas gdy inne przechodzą bezpośrednio przez całą ciągłość błony.

Białka strukturalne, takie jak spektryna, są związane z wewnętrzną warstwą lipidową, dostarczając elastycznego rusztowania podtrzymującego komórkę, nazywanego cytoszkieletem. Cytoszkielet nadaje otoczce komórki siłę mechaniczną i pozwala jej przeciwstawiać się odkształceniom. Inne ważne białka wewnątrzkomórkowe są związane z przekazywaniem sygnałów komórki. Na przykład, białka wiążące GTP (białka G) to enzymy, które rozkładają trójfosforan guanozyny (GTP), w wyniku czego powstaje dwufosforan guanozyny (GDP) aktywujący lub hamujący inne związane z błoną komórkową enzymy sygnałne, takie jak cyklaza adenylowa, która generuje cykliczny monofosforan adenozy (cAMP) z ATP. cAMP aktywuje enzymy z grupy kinaz białkowych wewnątrz komórki, które inicjują liczne zmiany w funkcjonowaniu komórki poprzez fosforylację białek wewnątrzkomórkowych. Białka przezbłonowe penetrują całą szerokość dwuwarstwy. Segmenty części wewnętrznej błony składają się z łańcuchów hydrofobowych aminokwasów, a części zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe składają się przede wszystkim z reszt hydrofilowych. Wiele takich białek należy do nadrodziny białek znanej jako receptory sprzężone z białkami G (GPCR). Białka te posiadają siedem segmentów rozmieszczonych na całym obszarze błony, które wykrywają cząsteczki sygnałne (neurotransmitery lub hormony) w otoczeniu

zwnętrzkomórkowym. Wiążąc się z właściwą cząsteczką, te GPCR aktywują jedno z białek G, które inicjuje kaskadę biochemiczną, co prowadzi do zmiany aktywności komórkowej. Tak jak cząsteczki lipidowe, białka błonowe podlegają dyfuzji lateralnej i przemieszczają się wokół błony. Ponadto, komórka może dokładnie kontrolować, które białka umieścić i w którym miejscu błony. Na przykład, komórki, które wyścielają kanaliki nerkowe są spolaryzowane w taki sposób, że białka transportujące ATPazę sodowo-potasową są umiejscowione tylko po jednej stronie komórki.

## 2.2. DNA jako cząsteczka zawierająca informacje

DNA (kwas deoksyrybonukleinowy) występuje w chromosomach i pełni funkcje nośnika informacji genetycznej. DNA jest zbudowane z czterech zasad połączonych ze sobą w różnych konfiguracjach. Zasady te to: adenina (A) i guanina (G) – określane jako zasady purynowe, oraz cytozyna (C) i tymina (T) – określane jako zasady pirymidynowe. W skład cząsteczki DNA wchodzi dwa łańcuchy (DNA dwuniciowy, dupleks). Oba łańcuchy są utrzymywane razem na skutek działania sił wynikających z powinowactwa pomiędzy A i T oraz G i C. Przyczyniają się one do wytworzenia zapętlającej się spirali nazywanej helisą prawoskrętną (typ  $\alpha$ ). Wiązanie pomiędzy A (lub G) na jednej nici oraz T (lub C) na drugiej określane jest mianem parowania zasad. Kolejność, w jakiej zasady A, C, G i T pojawiają się na nici jest bardzo ważna ze względu na obecność kodu genetycznego. Kolejność aminokwasów w białkach zapisana jest w postaci informacji genetycznej w łańcuchu DNA. Aminokwasy muszą być połączone w określonym porządku, aby białko ułożyło się właściwie i spełniało swoją funkcję. Dzieje się tak dzięki zapisaniu na określonym odcinku cząsteczki DNA swobodnego „przepisu” na wytworzenie tego właśnie białka. Każde trzy zasady kodują jeden aminokwas; zestaw trzech zasad nazywamy tripletem. Każdy aminokwas posiada swój własny triplet. Na przykład GAA i GGG kodują, odpowiednio, kwas glutaminowy i glicynę.

## 2.3. Mutacja, fenotyp i genotyp

Mutacją nazywa się zmiany w kodzie genetycznym organizmu. Kiedy docho- dzi do mutacji, nie musi ona nieść ze sobą zmian w funkcjonowaniu organizmu, ponieważ jeden triplet może zostać zmieniony na inny, kodujący ten sam ami- nokwas. Niektóre mutacje mogą być też korzystne, np. poprawiać przetrwanie gatunku. Mutacje mogą zachodzić spontanicznie (np. błędy polimerazy DNA) lub być indukowane (przez mutageny).

Cechy fizyczne organizmu (np. właściwości fizjologiczne, płodność, morfologia krwi) nazywane są fenotypem. Są one ściśle związane z instrukcjami zawar- tymi w DNA. Fenotyp i genotyp są ściśle powiązane. Genotyp stanowi zespół

genów warunkujących cechy osobnicze. Oddziaływanie środowiska na genotyp daje fenotyp.

## 2.4. Replikacja DNA

Replikacja (kopiowanie) to proces, w którym podwójna nić DNA ulega skopiowaniu. Proces dzieli się na fazy inicjalizacji, elongacji (wydłużania) i terminacji. Wiele aspektów replikacji DNA przez komórki można obecnie odtworzyć w warunkach laboratoryjnych bez udziału nienaruszonych komórek.

Enzymy restrykcyjne z grupy endonukleaz przecinają nić DNA w miejscu wystąpienia określonych sekwencji zasad. Na przykład, określona restryktaza może przeciąć nić DNA po pojawieniu się sekwencji GGCC. Wynikiem działania tego konkretnego enzymu restrykcyjnego na DNA jest stworzenie fragmentów z tzw. lepkiymi końcami.

Ligaza DNA to enzym, który łączy wolne końce cząsteczek DNA w przypadku przerwania jego nici w ramach dupletu. Enzym ten odgrywa istotną rolę w procesach naprawczych DNA w przypadku rozerwania nici. Natomiast polimeraza DNA to enzym katalizujący syntezę DNA w czasie replikacji lub naprawy DNA. Przeprowadzanie tych reakcji *in vitro* to podstawa takich technologii jak amplifikacja genów. Znajduje także zastosowanie w kryminalistyce i medycynie sądowej.

Cykl podwyższania temperatury na przemian z polimeryzacją prowadzący do geometrycznego przyrostu DNA nazywamy reakcją łańcuchową polimerazy (PCR). PCR i enzymy restrykcyjne mają też praktyczne zastosowanie poza sferą nauk biologicznych lub laboratoriami biotechnologicznymi. DNA z krwi, mieszkii włosowe lub inne próbki biologiczne pochodzące z miejsca przestępstwa mogą zostać pocięte enzymami restrykcyjnymi w celu określenia profilu genetycznego o wysokim prawdopodobieństwie dopasowania go do konkretnej osoby, podobnie jak ma to miejsce w przypadku linii papilarnych. Techniki PCR można użyć do zwiększenia ilości posiadanego DNA zebranego na miejscu przestępstwa.

## 2.5. Mikromacierze DNA

Kiedy dochodzi do ekspresji genu, najpierw produkowana jest robocza kopia nazywana mRNA. mRNA, matrycowy RNA (informacyjny, przekaznikowy) – to rodzaj kwasu rybonukleinowego, którego funkcją jest przenoszenie informacji genetycznej o sekwencji poszczególnych polipeptydów z genów do aparatu translacyjnego. Ta robocza kopia następnie ulega translacji tworząc białko.

Gdyby udało się opracować sposób na zebranie informacji o wszystkich typach mRNA i ilości poszczególnych typów obecnych w komórce, to można by uzyskać obraz genów ulegających w danym czasie ekspresji oraz określić jej poziom. Wykorzystuje się różnego rodzaju mikromacierze, najczęściej do badania

ekspresji genów. Mikromacierzą DNA określa się ogólnie płytkę, na której znajdują się w regularnych pozycjach mikroskopijnej wielkości pola zawierające różniące się między sobą sekwencjami fragmenty DNA. W praktyce, szkiełko może pomieścić nawet 1000 różnych „punktów” z różnymi sekwencjami DNA w każdym z nich.

W trakcie badań i doświadczeń macierz DNA jest zwykle poddawana dwóm działaniom. Na przykład kopie DNA są wykonywane z mRNA obecnego w komórce hodowanej w dwóch różnych środowiskach. Kopie DNA z tych dwóch różnych środowisk są również znakowane dwoma różnymi barwnikami fluorescencyjnymi.

Innym ważnym zastosowaniem jest genotypowanie. Fragmenty DNA są ponownie umieszczane na szkiełku podstawowym. Jednakże, w przeciwieństwie do badania poziomów mRNA, fragmenty genomowego DNA są bezpośrednio wykorzystywane po ich oznakowaniu cząsteczkami fluorescencyjnymi. Genotypowanie można stosować, na przykład, do sprawdzenia czy organizm posiada gen podobny do innego, bardziej dokładnie poznanego organizmu.

## **2.6. Bioinformatyka**

Bioinformatyka to szybko rozwijająca się dziedzina wiedzy, polegająca na stosowaniu narzędzi matematycznych i informatycznych do poznawania i rozwiązywania problemów z zakresu szeroko pojętych nauk biologicznych.

Obecnie badacze próbują opracowywać nowe metody zbierania informacji. Na przykład, macierze DNA dostarczają informacji na temat relatywnych ilości mRNA z różnych genów, jednakże dziesięć razy wyższy poziom jednego mRNA niż drugiego nie zawsze oznacza, że różnica pomiędzy ilością białek kodowanych przez różne mRNA również będzie dziesięciokrotna, ponieważ translacja mRNA na białko obejmuje wiele etapów i związana jest z konkurowaniem o rybosomy. Wobec tego próbuje się opracować urządzenia dostarczające aktualnego „obrazu” typów i relatywnych poziomów białek. Dokonywanie spisu poszczególnych aktualnie obecnych białek i analizy takich danych nazywamy proteomityką. W bioinformatyce szerokie zastosowanie mają też metody statystyczne.

## **2.7. Transportowe białka błonowe i kanały jonowe**

Białka zapewniają kilka szlaków dla przemieszczania materiałów przez błony: (1) duże pory, złożone z kilku podjednostek białek, które pozwalają na znaczny przepływ wody, jonów i czasami większych cząsteczek (np. akwaporyny i koneksyny, które tworzą połączenie jonowo-metaboliczne pomiędzy komórkami); (2) cząsteczki transportowe, z których część wykorzystuje energię metaboliczną (bezpośrednią lub pośrednią) do przemieszczania cząsteczek wbrew gradientom chemicznym i/lub elektrycznym; i (3) kanały jonowe, wyspecjalizowane, aby

umożliwiać przedostawanie się określonych rodzajów jonów przez błonę w określonych warunkach.

## 2.8. Kanały jonowe

Jony mogą dyfundować przez błony komórkowe wbrew ich gradientom elektrochemicznym przez kanały jonowe. Te białka przez błonowe, które są zawsze złożone z kilku podjednostek, zapewniają istnienie naładowanych elektrycznie hydrofilowych porów, przez które jony mogą przemieszczać się przez dwuwarstwową warstwę lipidową. Posiadają one kilka ważnych cech, które nadają komórce zdolność ścisłego kontrolowania ruchów wszystkich mobilnych jonów. Kanały jonowe są selektywne dla poszczególnych jonów, tzn. pozwalają one na przejście tylko jednego typu jonów lub kilku pokrewnych jonów. Istnieją wyspecjalizowane kanały dla jonów  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  i  $\text{Ca}^{2+}$ , jak również niespecyficzne kanały dla monowalentnych, dwuwalentnych lub nawet wszystkich typów kationów (jonów o ładunku dodatnim) lub anionów (jonów o ładunku ujemnym). Ładunek obecny na porach przez błonowych określa, czy kanał jest przeznaczony dla kationów czy anionów, a wybór pomiędzy różnymi typami anionów wydaje się zależeć od rozmiaru jonu *bez* towarzyszącej mu wody hydratacyjnej. Drugą kluczową cechą kanałów jonowych jest możliwość ich otwierania i zamykania - proces ten jest nazywany bramkowaniem.

Bramkowanie jest możliwe dzięki zmianie konformacji podjednostek białek, która otwiera lub zamyka por przepuszczalny dla jonów. Wiele kanałów jest otwieranych lub zamykanych zgodnie z różnicą potencjałów elektrycznych (napięcia elektrycznego) po obu stronach błony komórkowej (bramkowanie napięciem), podczas gdy inne są bramkowane w wyniku obecności specyficznych cząsteczek sygnałowych (bramkowanie ligandem lub receptorem). Funkcja niektórych kanałów obu typów może być dodatkowo modyfikowana przez fosforylację białek kanałowych przez enzymy takie, jak kinaza białkowa C. Niektóre kanały bramkowane ligandem pozwalają na przechodzenie cząsteczek zewnątrzkomórkowych, takich jak neurotransmitery lub hormony, podczas gdy inne reagują na sygnały wewnątrzkomórkowe, takie jak diacyloglicerol (DAG) lub cykliczny monofosforan adenozy (cAMP). Niektóre komórki są wyspecjalizowane w wykrywaniu zmian w środowisku wewnętrznym i zewnętrznym (komórki receptorowe) i posiadają one kanały jonowe, które są bramkowane przez określony sygnał wykrywany przez receptor, np. pH lub światło. Charakterystyka kanałów jonowych, wspólnie z aktywnością pomp jonowych, nadaje komórkom zdolność precyzyjnej kontroli przemieszczania się jonów przez błonę komórkową. Jest to ogromnie istotne dla wielu ważnych procesów fizjologicznych, w tym sygnalizacji elektrycznej, inicjacji skurczu mięśni oraz uwalniania związków takich jak neurotransmitery, hormony i enzymy trawienne.

## 2.9. Dyfuzja

Dyfuzja to samoczynny proces przemieszczania się substancji rozpuszczonych zgodnie z gradientem stężeń. Jest to bardzo ważny proces w fizjologii, szczególnie istotny w procesach zachodzących w skali komórkowej. Jest tak, ponieważ czas jaki cząsteczce zajmuje dyfuzja na określoną odległość jest proporcjonalny do kwadratu tej odległości. W związku z tym, w przypadku odległości 1  $\mu\text{m}$  lub mniejszych, dyfuzja jest niezwykle szybka, zajmująca zaledwie kilka milisekund albo mniej.

## Rozdział 3.

# Układ hormonalny

Układ hormonalny (dokrewny), w powiązaniu z układem nerwowym kontroluje prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Hormony, będące specyficznymi substancjami chemicznymi oddziałują na komórki poprzez receptory znajdujące się na tych komórkach.

Wydzielanie hormonów odbywa się przez komórki rozproszone w tkance (hormony tkankowe) lub przez gruczoły. Wiele hormonów jest wydzielanych przez gruczoły dokrewne, podczas gdy inne uwalniane są z tkanek o innych funkcjach podstawowych. Na przykład, kilka cytokin uwalnianych przez komórki immunologiczne działa w oddaleniu od miejsca ich wydzielania i mogą być one spokojnie uważane za hormony.

Do gruczołów wydzielania wewnętrznego należą: podwzgórze, szyszynka, przysadka mózgowa, tarczyca, przytarczyce, gruczołki, trzustka, nadnercza, jądra, jajniki, gruczoły mleczne, łożysko, błona śluzowa żołądka i jelita cienkiego.

### 3.1. Cechy sygnalizacji hormonalnej

Cząsteczki hormonów mogą być: (1) zmodyfikowanymi aminokwasami (np. adrenalina, noradrenalina); (2) peptydami (np. somatostatyna); (3) białkami (np. insulina); lub (4) pochodnymi cholesterolu kwasów tłuszczowych, takimi jak sterydy (np. kortyzol).

Hormony pełnią swoją funkcję poprzez interakcję ze specyficznymi białkami receptorowymi i działają tylko na komórki posiadające takie receptory. Większość hormonów białkowych i peptydowych aktywuje receptory powierzchniowe sparowane z białkami wiążącymi trójfosforan guanozyny (białka G), lub które cechują się wewnętrzną aktywnością kinazy tyrozynowej. Receptory dla hormonów rozpuszczalnych w tłuszczach (sterydów, hormonów tarczycy) zwykle znajdują się wewnątrz komórki docelowej i bezpośrednio modyfikują transkrypcję genów. Ponieważ znajdują się one w krwiobiegu, wolne hormony mogą docierać do wszystkich tkanek posiadających właściwe receptory. Sygnały hormonalne mogą wobec tego stanowić dobry sposób na wprowadzanie równoczesnych zmian w wielu narządach, a większość hormonów oddziałuje na więcej niż jedną tkankę.

Wiele procesów fizjologicznych jest regulowanych przez więcej niż jeden hormon. Ogólnie działanie hormonów polega na aktywacji lub dezaktywacji pewnych mechanizmów komórkowych w tkankach docelowych. Hormony są dezaktywowane przez metaboliczną transformację enzymatyczną, zwykle w wątrobie lub w miejscu działania. Generalną zasadą jest, że im mniejszy hormon, tym szybciej ulega dezaktywacji.

### 3.2. Kontrola hormonalna

Wydzielanie dokrewne może być kontrolowane przez układ nerwowy, inne gruczoły dokrewne lub reagować bezpośrednio na poziom metabolitów w środowisku gruczołu dokrewnego. Wspólną cechą systemów kontroli hormonalnej jest częste wykorzystywanie pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego. Prawie wszystkie hormony korzystają ze sprzężenia zwrotnego w celu hamowania własnego uwalniania, stanowiącego bezpośrednią metodę moderowania uwalniania hormonu do krwi. Rzadziej spotykaną cechą układów hormonalnych, charakterystyczną tylko dla funkcji rozrodczych, jest dodatnie sprzężenie zwrotne, poprzez które uwalnianie hormonów prowadzi do reakcji dodatkowo promujących uwalnianie.

Przenoszenie hormonów we krwi stanowi ograniczenie dla tempa, w jakim hormony oddziałują na tkanki. Relatywnie wolna natura sygnałów hormonalnych nakłada ograniczenia na typ procesów fizjologicznych, które mogą kontrolować.

Hormony można przydzielić do czterech szerokich kategorii: (1) homeostaza; (2) reprodukcja; (3) wzrost i rozwój i (4) metabolizm. Systemy te działają w skali czasowej od kilku minut (np. produkcja mleka) do kilku lat (wzrost).



## Rozdział 4.

# Elektrofizjologia

Zdarzenia elektryczne w tkankach biologicznych są wywoływane w wyniku przemieszczania się jonów przez błonę komórkową. Różnica potencjału elektrycznego jest obecna na błonach wszystkich komórek (potencjał błonowy,  $E_m$ ), ale jedynie wyspecjalizowane tkanki mogą generować istotne sygnały elektryczne (potencjały czynnościowe).

### 4.1. Potencjał czynnościowy

Potencjał czynnościowy (iglicowy) to przejściowa zmiana potencjału błonowego komórki. Zmiana potencjału elektrycznego środowiska zewnętrznego stanowi bodziec do powstania potencjału czynnościowego. Impuls to inaczej wędrujący potencjał czynnościowy. Potencjały czynnościowe przekazują informację w komórkach nerwowych i wywołują skurcze komórek mięśniowych.

W komórkach pobudliwych w stanie spoczynkowym, jony  $K^+$  dyfundują przez błonę do momentu, w którym ujemny potencjał, który przyciąga je do komórki zostaje zbalansowany przez gradient chemiczny wypychający je na zewnątrz. Jednakże, niskie przewodnictwo dla  $Na^+$  uniemożliwia tym jonom osiągnięcia równowagi elektrochemicznej i utrzymuje je w stanie niestabilnym, w którym obie siły, elektryczna i chemiczna, próbują wepchnąć je do wnętrza komórki. W potencjale czynnościowym komórek nerwowych lub mięśni szkieletowych, potencjał błonowy staje się dodatni na około 1 ms (depolaryzacja) i powraca do wartości ujemnych po kolejnych 1-2 ms (repolaryzacja). Po wzbudzeniu, potencjał czynnościowy będzie przebiegał po całej powierzchni komórki pobudliwej i zawsze będzie miał tą samą amplitudę.

### 4.2. Grubość włókien i prędkości przewodzenia

Niektóre informacje muszą być w sposób ciągły bardzo szybko przekazywane do ośrodkowego układu nerwowego i z powrotem, podczas gdy inne nie. Włókna nerwowe są w stanie zapewnić przepływ zarówno jednych, jak i drugich, jak również wszystkich innych informacji dzięki swoim rozmiarom, co wiąże się z prędkością przewodzenia, bez względu na pokrycie mieliną. Włókna nerwowe cechują się wieloma różnymi rozmiarami, od 0,5 do 20  $\mu m$  średnicy, przy czym niezmielinizowane włókna o najmniejszej średnicy są najwolniejsze, a największe zmielinizowane włókna są najszybsze.

### 4.3. Klasyfikacja włókien nerwowych

Istnieją dwie różne klasyfikacje włókien nerwowych. Jedna, opisana przez Erlangera i Gassera, często określana mianem klasyfikacji ogólnej, wykorzystuje litery A, B i C, przy czym A jest podzielone dalej na  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  i  $\delta$ . Druga klasyfikacja, opisana przez Lloyda i Hunta, często określana jako klasyfikacja sensoryczna lub aferentna, wykorzystuje cyfry rzymskie I, II, III i IV, przy czym I jest podzielone dalej na a i b. W tych dwóch klasyfikacjach grupy są podzielone inaczej i w związku z tym nie jest możliwe poleganie tylko na jednej klasyfikacji w opisywaniu włókien nerwowych. Włókna grup A i B, a także grup I, II i III są wszystkie mielinowe, a te z grupy C i IV są bezmielinowe.

## Rozdział 5.

# Autonomiczny układ nerwowy

Autonomiczny układ nerwowy to część układu nerwowego, którego nerwy unerwiają narządy wewnętrzne. Zapewnia on odśrodkowy szlak dla mimowolnej kontroli większości narządów i razem z układem hormonalnym utrzymują homeostazę ustroju.

Autonomiczny układ nerwowy dzieli się na współczulny i przywspółczulny. Oba zawierają neurony przedzwojowe mające swój początek w ośrodkowym układzie nerwowym, które komunikują się na drodze synaptycznej z niezmielinizowanymi neuronami zazwojowymi; neurony zazwojowe unerwiają narządy lub tkanki docelowe. Neurony przedzwojowe, zarówno układy współczulnego, jak i przywspółczulnego, uwalniają acetylocholinę w synapsach, która działa na receptory cholinergiczne nikotynowe na włóknach zazwojowych. W odpowiedzi włókna zazwojowe wydzielają noradrenalinę, a przy długotrwałym działaniu także adrenalinę, które z kolei wiążą się na receptorach adrenergicznych.

Układ współczulny jest bardziej wszechobecny w ustroju niż przywspółczulny. Jeśli narządy są unerwione przez oba układy, to często działają one antagonisticznie. Istnieje jednak wysoki poziom koordynacji centralnej, tak więc wzrost aktywności współczulnej wobec narządu jest zwykle połączony ze zmniejszeniem aktywności przywspółczulnej. Działanie współczulne i przywspółczulne może modulować różne funkcje w tym samym narządzie (np. narządach płciowych). W uproszczeniu można powiedzieć, że układ współczulny koordynuje reakcje typu „walcz albo uciekaj”, a układ przywspółczulny reakcje typu „odpoczywaj i przetrwaj”.

### 5.1. Układ współczulny (sympatyczny; adrenergiczny)

Układ współczulny odpowiada za reakcje organizmu typu „walcz albo uciekaj”, jest aktywny w sytuacjach stresu. Po zniknięciu bodźca stresowego i stresu, układ ten wyłącza się, a jego pobudzenie jest likwidowane przez układ przywspółczulny.

Współczulne neurony przedzwojowe mają swój początek w *rogu bocznym* segmentów Th1-L2 rdzenia kręgowego i wychodzą przez *róg przedni* w drodze do zwojów współczulnych przykręgowych lub przedkręgowych. Współczulne neurony zazwojowe kończą się w narządach efektorowych, gdzie uwalniają noradrenalinę (norepinefrynę). Noradrenalina i adrenalina (epinefryna), która jest uwalniana również przez rdzeń nadnerczy, to katecholaminy aktywujące receptory adrenergiczne, które poprzez białka G błony aktywują wiele mechanizmów komórkowych.

## **5.2. Układ przywspółczulny (parasympatyczny, cholinergiczny)**

Układ przywspółczulny odpowiada za reakcje organizmu w zakresie odpoczynku i poprawy trawienia. Działa więc odwrotnie do układu współczulnego. Pień mózgu stanowi początek włókien nerwowych układu przywspółczulnego. Większość włókien układu przywspółczulnego przebiega wspólnie z nerwem błędnym, dochodząc do narządów wewnętrznych jak płuca, serce, żołądek, jelito itp. W układzie tym, podobnie jak w układzie współczulnym, występują zwoje. Zwoje te leżą w pobliżu narządów lub w samych narządach. Część zwojów tworzy sploty (np. splot sercowy, płucny). Układ przywspółczulny nie reaguje jako całość, jak ma to miejsce w przypadku układu współczulnego, lecz aktywizuje tylko te funkcje, które są niezbędne w danym czasie. Przywspółczulne neurony zazwojowe w układzie przywspółczulnym uwalniają acetylocholinę, która działa na receptory cholinergiczne muskarynowe.

## Rozdział 6.

# Propriocepcja i odruchy

Jesteśmy świadomi wzajemnego położenia naszych kończyn, możemy postrzegać ruchy naszych stawów i dokładnie ocenić zakres oporu (siły) wobec ruchów, które wykonujemy. Zdolność ta nazywana jest propriocepcją (czucie własne). Trzy cechy tego czucia to określenie pozycji, ruchu i siły. Receptory lub proprioceptory, które odbierają ten rodzaj czucia znajdują się przede wszystkim w torebkach stawowych (receptory stawowe), mięśniach (wrzeciona mięśniowe) i ścięgnach (narządy Golgiego).

Torebka stawowa łączy powierzchnie stawowe kości i jednocześnie tworzy osłonę stawu. Jest ściśnięta lub rozciągnięta, kiedy staw się porusza, a mechanoreceptory w nich zawarte sygnalizują pozycję stawu, jak również kierunek i prędkość ruchu.

Każdy mięsień zawiera pewną liczbę włókien mięśniowych (intrafuzalne - wewnątrzwrzecionowe), które są cieńsze i krótsze niż zwykle włókna mięśniowe (ekstrafuzalne - zewnątrzwrzecionowe). Kilka włókien intrafuzalnych jest zgrupowanych ze sobą i zamkniętych w torebce z tkanki łącznej, nazywanej wrzecionem mięśniowym, która jest wyspecjalizowanym receptorem reagującym na rozciąganie mięśnia. Wewnątrzwrzecionowe włókna mięśniowe ułożone są równoległe do zewnątrzwrzecionowych, które wydłużają się w momencie rozciągnięcia mięśnia. Rozciągnięcie mięśnia powoduje wydłużenie się zarówno ekstrafuzalnych, jak i intrafuzalnych włókien mięśniowych. Rozciągnięcie wrzeciona daje pobudzenie receptorów tzw: zakończeń pierścienno-spiralnych oplatających włókna intrafuzalne. Od tych zakończeń biegną włókna aferentne typu IA do ciał neuronów znajdujących się w zwojach kręgowych. Neurony zwojowe tworzą połączenia synaptyczne z motoneuronami  $\alpha$  znajdującymi się w jądrach ruchowych rogów przednich rdzenia kręgowego. Zatem pobudzenie rozciągnięciem zakończeń pierścienno-spiralnych uruchamia odruch monosynaptyczny, którego efektorami są włókna ekstrafuzalne podlegające skurczom. W jądrach ruchowych rdzenia kręgowego i jądrach ruchowych nerwów czaszkowych znajdują się dwa rodzaje motoneuronów - motoneurony  $\alpha$  wchodzące w skład odruchu na rozciąganie i motoneurony  $\gamma$ , które unerwiają części dystalne wrzecion poprzez włókna  $A\gamma$  i kontrolują ich długość. Oba rodzaje motoneuronów podlegają kontroli zstępującym impulsom z ośrodkowego układu nerwowego docierającym drogami korowo-rdzeniowymi z kory ruchowej i drogami pozapiramidowymi z wielu ośrodków pnia mózgu. Dzięki tym drogom ośrodkowy układ nerwowy sprawuje kontrolę nad odruchami rdzenia i steruje czynnościami ruchowymi.

Narządy Golgiego to receptory wrażliwe na rozciąganie znajdujące się w ścięgnach. Każdy receptor związany jest z wiązką ścięgna składającą się z około 10 ekstrafuzalnych włókien mięśniowych, otoczony przez torebkę z tkanki łącznej

i unerwiony przez szybkoprzewodzące zmielinizowane włókna aferentne (włókna grupy Ib). Znajdują się one w szeregu z ekstrapuzalnymi włóknami mięśniowymi i reagują na napięcie mięśniowe. Mogą reagować zarówno w przypadku skurczu mięśnia, jak i jego rozciągnięcia, inaczej niż wrzeciono mięśniowe, które reaguje przede wszystkim na rozciąganie mięśnia. Narządy Golgiego chronią przed nadmiernym obciążeniem i wywołują odruch ochronny.

*Polisynaptyczne odruchy ruchowe.* Wiele receptorów w ciele, innych niż te znajdujące się w mięśniach, może wywołać odruchy ruchowe. Eksperymenty na zwierzętach, podczas których uszkodzono rdzeń kręgowy, pokazały, że wiele z tych odruchów wywodzi się wyłącznie z rdzenia kręgowego. Są one zawsze polisynaptyczne. Najbardziej charakterystyczne przykłady tych odruchów to odruch zginania i skrzyżowany odruch prostowania. Ukłucie szpilką palca u nogi powoduje gwałtowne odsunięcie kończyny dolnej. Odruch zginania polega na zgięciu stawu kolanowego i biodrowego. Jest to odruch obronny, odciągający kończynę od miejsca nieprzyjemnego bodźca. Opóźnienie i zakres reakcji w dużym stopniu zależą od intensywności bodźca. Im jest wyższa, tym krótsze opóźnienie i szybsza reakcja. Można także zaobserwować, że zgięciu jednej kończyny zawsze towarzyszy wyprostowanie drugiej. Innymi słowami, mamy do czynienia z odruchem zginania po tej samej stronie ciała i odruchem prostowania po przeciwległej stronie ciała. Ten drugi odruch nazywany jest skrzyżowanym odruchem prostowania. Odruchy te są wzmocnione nie tylko u zwierząt rdzeniowych (po uszkodzeniu rdzenia), ale także u noworodków i wcześniaków, jako że tuż po urodzeniu wyższe ośrodki mózgowie nie są jeszcze w pełni rozwinięte (zmielinizowane).

## Rozdział 7.

# Kontrola motoryczna i mózdzek

## 7.1. Kontrola motoryczna

Kontrolę motoryczną definiuje się jako kontrolę ruchów przez ośrodkowy układ nerwowy, czyli jest to zdolność do wykonywania odpowiednich czynności ruchowych. Ruchy te mogą być motywowane i kierowane przez wiele impulsów czuciowych lub wynikać z potrzeby poruszania (woli) z wykorzystaniem mechanizmów wewnętrznych.

Ruchy zależne od woli można podsumować w następujący sposób. Nie wiadomo dokładnie, w którym miejscu podjęta zostaje decyzja o rozpoczęciu ruchu, ale uważa się, że następuje to w obszarze kory mózgowej innym niż pierwszorzędowa kora czuciowa czy pierwszorzędowa kora ruchowa. Uważa się, że najprawdopodobniej jest to w jądrach podstawy i kojarzeniowej okolicy czołowo-oczołowej, do której docierają impulsy z płata ciemieniowego (pól czuciowych), ale te z kolei otrzymują informację z różnego rodzaju receptorów znajdujących się w obrębie całego organizmu. Szczególnie istotne są tu impulsy pochodzące z kory wzrokowej płata potylicznego.

W planowaniu ruchów z kolei uczestniczy tzw. okolica przedruchowa kory mózgu oraz szereg struktur podkorowych: jądra podstawy, jądro czerwienne i mózdzek. Powstający w korze plan ruchu aktywuje ww. struktury, które poprzez pętle zwrotne do kory dokonują korekty „tego planu” przed jego ostatecznym wykonaniem.

Wyzwalanie zaplanowanego ruchu zachodzi we wcześniej wspomnianej pierwszorzędowej korze ruchowej, które to poprzez drogi korowo-rdzeniowe (piramidowe) inicjuje aktywność motoneuronów rdzenia kręgowego i powoduje skurcz mięśni. Aktualnie wykonywany ruch podlega korektom już na poziomie kory mózgu, gdzie dzięki połączeniom zwrotnym pomiędzy korą mózgu, a układem jąder podkorowych i innych ośrodków pnia mózgu odbywa się koordynacja czynności ruchowych takich jak: zakres skurczu, jego siła, wykonywanie czynności wyuczonych obiema rękami i angażowanie obu stron ciała.

Podczas każdego ruchu następuje ciągły dopływ informacji zwrotnych z receptorów w stawach, mięśniach i skórze, co może prowadzić do precyzyjnych korekt poprzez miejscowe odruchy rdzeniowe i z pnia mózgu. Szczególnie istotne znaczenie ma wzrokowe sprzężenie zwrotne, które może modulować impulsy motoryczne na poziomie kory i mózdzku. Modulacja działania na wszystkich poziomach odbywa się podczas całego ruchu kierowanego wolą.

Określenie górny neuron ruchowy odnosi się do tych neuronów, które w całości znajdują się w drogach ruchowych ośrodkowego układu nerwowego. Te zstępujące drogi dzielą się na drogi piramidowe, które rozpoczynają się w korze mózgowej i drogi pozapiramidowe, które rozpoczynają się w pniu mózgu.

Drogi piramidowe zstępują przez torebkę wewnętrzną i kończą się w pniu mózgu.

Jedna mała grupa włókien (droga korowo-opuszkowa) kończy się w jądrach ruchowych nerwów czaszkowych i jest zaangażowana w kontrolowanie mięśni oka, twarzy i mięśni żwacza. Inna duża grupa włókien (droga korowo-rdzeniowa) zstępuje bezpośrednio z kory do istoty szarej rdzenia kręgowego, ale, kiedy przechodzi przez pień mózgu, dzieli się na dwie części. Około 85% włókien przechodzi przez linię środkową (krzyżowo) i zstępuje jako boczna droga korowo-rdzeniowa, kończąc się bezpośrednio w neuronach  $\alpha$ . Niektóre włókna nie kończą się bezpośrednio w neuronach ruchowych ale zamiast tego wzbudzają interneurony. Interneurony te mogą mieć właściwości pobudzające lub hamujące. Pozostałe 15% neuronów korowordzeniowych, przednia droga korowo-rdzeniowa, nie krzyżuje się i pozostaje po tej samej stronie ciała, ostatecznie kończąc się w górnej części piersiowego odcinka rdzenia kręgowego i sięgając dwustronnie do neuronów motorycznych i interneuronów unerwiających mięśnie górnej części tułowia i szyi.

Drogi pozapiramidowe – pobudzenie biegnie tymi drogami z jąder podkorowych i struktur pnia mózgu sterujących motoryką ciała, z których najistotniejsze to: twór siatkowaty pnia mózgu, jądro czerwienne i jądra przedśionkowe.

## 7.2. Mózdzek

Mózdzek to część mózgowia, która u kręgowców odpowiada za równowagę ciała i koordynację ruchową. Na przekroju poprzecznym mózdzku widoczna jest istota szara, która stanowi korę mózdzku i objęta przez nią istota biała tworząca ciało rdzenne. Mózdzek składa się z 2 półkul, które połączone są strukturą, określaną mianem robaka.

Mózdzek stanowi tylko 10% objętości mózgowia. Anatomicznie jest odrębną strukturą od reszty mózgu i połączony jest z pniem mózgu grubymi pasmami aferentnych i eferentnych włókien poprzez trzy konary mózdzku. Składa się on z funkcjonalnych i anatomicznych struktur oraz sprawuje kontrolę przebiegu ruchu, zakresu i siły skurczu.

Część rdzeniowo-mózdzkowa otrzymuje zarówno impulsy czuciowe z rdzenia kręgowego, jak i impulsy z kory mózgowej. Reguluje ruchy mięśni leżących w osi ciała i dystalnych poprzez porównywanie zstępujących impulsów z wstępującymi czuciowymi impulsami zwrotnymi i reguluje napięcie mięśniowe i siłę skurczu.

Część korowo-mózdzkowa otrzymuje impulsy z kory mózgowej, zwłaszcza kory przedruchowej i jest przede wszystkim zaangażowana w korektę planowanego ruchu, zwłaszcza związanych ze zmysłem wzroku.

Część przedśionkowo-mózdzkowa otrzymuje impulsy i wysyła sygnały do jąder przedśionkowych w rdzeniu przedłużonym i jest zaangażowana w regulację równowagi, postawy i kontrolę ruchów oczu.



## Rozdział 8.

# Organizacja czynności czuciowych

## 8.1. Czucie i percepcja

Mózg uzyskuje informacje na temat otoczenia zewnętrznego i wewnętrznego oraz relacji ciała ze środowiskiem zewnętrznym dzięki doświadczeniom czuciowym pochodzącym z receptorów czuciowych (narządów zmysłu). Istnieje kilka wspólnych etapów odczuwania zmysłowego: (1) obecność bodźca fizycznego (np. dotyk, ciśnienie, wysoka lub niska temperatura, światło itp.); (2) obecność procesu transdukcji (tzn. przełożenia bodźca na kod potencjałów czynnościowych); i (3) obecność reakcji (tzn. świadomego zauważenia źródła bodźca lub rozpoczęcie reakcji motorycznej).

Informacja przekazywana jest do mózgu w formie potencjałów czynnościowych. Te potencjały mogą przekazywać następujące informacje:

1. Modalność (specyficzność) układu. Obejmują one pięć zmysłów: wzroku, słuchu, równowagi, smaku i węchu.
2. Intensywność (wielkość) bodźca. Zakres odczuwania związany jest z siłą bodźca. W miarę wzrostu siły bodźca wzrasta amplituda potencjału receptora (sygnał kodowany w sposób analogowy) i, kiedy osiągnie on wartość progową, wywołuje potencjał czynnościowy wysyłany z coraz większą częstotliwością do ośrodka czucia.
3. Długość trwania bodźca. Wiele receptorów będzie wytwarzało impulsy tak długo, jak długo utrzymuje się bodziec; inne wytworzą sygnał w momencie rozpoczęcia działania bodźca oraz w momencie jego zakończenia. Jednakże, w większości przypadków, nawet gdy działanie bodźca się utrzymuje (np. ciągły dotyk skóry), związane z nim odczucie zanika. Jest to proces nazywany adaptacją.
4. Lokalizacja i rozkład (ostrość) bodźca. Układ zmysłów wykrywa umiejscowienie bodźca oraz jego szczegółowe cechy. Oba te procesy zależą od rozmieszczenia receptorów (lepsza lokalizacja i ostrość odczuwania występują przy gęstszym rozmieszczeniu receptorów). Pole recepcyjne samego neuronu czuciowego (czasami nazywane polem receptorowym) to obszar powierzchni czuciowej, z której pochodzą impulsy przekazywane przez ten neuron. Neurony receptorowe (pierwszorzędowe neurony czuciowe) przekazują impulsy do neuronów drugorzędowych (zwykle w ośrodkowym układzie nerwowym) a następnie do neuronów trzecio- i więcej rzędowych, znajdujących się w strukturach ośrodkowego układu nerwowego przekazujących czucie do kory. Przejścia pomiędzy kolejnymi rzędami mają miejsce w jądrach przekaźnikowych. Pole receptorowe receptora pierwszorzędowego to zwykle niewielki obszar pobudliwy. Pole

receptyjne neuronu drugiego lub wyższego rzędu jest większe i bardziej złożone (ze względu na obecność zarówno konwergencji jak i dywergencji oraz szlaków pobudzeniowych i hamujących).

Końcowym rezultatem jest wrażenie, które, kiedy zostanie zinterpretowane na poziomie świadomości w kontekście doświadczenia, staje się percepcją.

## 8.2. Drogi czuciowe

Droga czuciowa jest to droga nerwowa przekazująca informację z receptorów odbierających działanie środowiska (eksteroreceptory) i z receptorów z wnętrza naszego ciała (interoreceptorów) do ośrodków czuciowych kory mózgowej. Kodowane sygnały z każdego z receptorów czuciowych są przekazywane do OUN przez nerwy obwodowe i czaszkowe. Każdy zmysł związany jest ze specyficznymi nerwami i drogami, np. informacja o smaku przekazywana jest nerwami czaszkowymi: twarzowymi i językowo-gardłowymi, a impulsy somatosensoryczne przekazywane są przez drogi łuku podniebieno-gardłowego i wstęgi przysiódkowej w przypadku większych włókien aferentnych ( $A\alpha$  i  $A\beta$ ) oraz drogi przednio-boczne (przednie i boczne drogi rdzeniowo-wzgórzowe) w przypadku mniejszych włókien aferentnych ( $A\delta$  i C).

Każda droga czuciowa posiada unikalny szlak prowadzący do i przez OUN aby ostatecznie dostarczyć sygnał do wzgórza. Wzgórze to struktura ośrodkowego układu nerwowego należąca do międzymózgowia przekazująca impulsy czuciowe do kory mózgu. Funkcjonalnie wyróżnić można tu grupy jąder przekazujących czucie specyficzne (słuch, wzrok, dotyk, temperaturę i inne) do ściśle określonych pól w pierwszorzędowej korze czuciowej oraz grupę jąder pośredniczących w przekazywaniu tzw. czucia niespecyficznego związanego z częścią wstępującą tworzącego siatkowatego pnia mózgu, dającego projekcje zarówno pobudzające, jak i hamujące do wszystkich okolic kory. Aby percepcja była zachowana, czucie musi być przekazywane równolegle w drogach swoistych i nieswoistych. Dowodem na to jest narkoza stosowana w operacjach chirurgicznych. Znosi ona przekazywanie impulsów w drogach nieswoistych, przy zachowanym przewodzeniu w drogach swoistych przekazujących czucie (pacjent nie odczuwa bólu).

Przekazywanie czucia nieswoistego związane jest ze stanami naszej świadomości: sen i czuwanie, a układ nieswoisty wzgórza określany jest często rozrusznikiem czynności bioelektrycznej mózgu.

*Modulacja czucia bólu.* Hamowanie czucia bólu normalnie zapobiega rozprzestrzenianiu się pobudzenia dzięki zjawisku nazywanemu hamowaniem lateralnym (bocznym). Przy każdym przekazaniu synaptycznym, każdy neuron pobudzający wywołuje efekt hamowania poprzez pobudzenie interneuronów hamujących. Neuron otrzymujący najsilniejszy sygnał wywołuje najsilniejszy efekt hamujący na sąsiadujące neurony boczne. Wykazano obecność hamowania lateralnego na wszystkich poziomach przekazujących czucie: w rogu grzbietowym rdzenia

kręgowego, w jądrach łuku podniebieno-gardłowego, we wzgórzu i w korze mózgowej jak również w układzie wzrokowym.

*Ośrodkowy system tłumienia bólu.* Wyższe ośrodki nerwowe także mogą wywoływać efekt hamujący na wszystkie neurony znajdujące się na niższych poziomach. Takie ośrodkowe hamowanie odbywa się za pośrednictwem dróg zstępujących zarówno pobudzających jak i hamujących.

### 8.3. Receptory czucia

Receptor czuciowy to wyspecjalizowane zakończenie nerwowe, która odbiera różne rodzaje energii i transformuje ją na bodźce nerwowe. U ssaków, receptory dzielą się na pięć grup: mechanoreceptory, termoreceptory, nocyceptory, chemoreceptory i fotoreceptory. Każdy receptor odpowiada na jeden typ bodźca - właściwość ta nazywana jest specyficznością receptora. Bodziec, który skutecznie wywołuje reakcję nazywany jest bodźcem adekwatnym.

*Mechanoreceptory* są związane z czuciem dotyku, ucisku, ruchu, rozciągania, dźwięku i równowagi; występują w powłokach ciała (skóra, tkanka podskórna), stawach i mięśniach albo w obrębie narządów wewnętrznych (np. baroreceptory w naczyniach). Te, które obecne są w skórze posiadają trzy główne cechy: ciśnienie, dotyk i wibracje (lub przyspieszenie).

Receptory można podzielić na trzy typy na podstawie ich właściwości adaptacyjnych: receptory wolno adaptujące się, które wytwarzają potencjały czynnościowe nawet w przypadku długotrwałego utrzymywania się nacisku (np. zakończenia Ruffiniego, ciała Merkla); umiarkowanie szybko adaptujące się, które wytwarzają potencjały czynnościowe przez około 50-500 ms po otrzymaniu bodźca, nawet w przypadku utrzymywania się nacisku (np. receptory mieszków włosowych, ciała Meissnera); i szybko adaptujące się, które wytwarzają tylko jeden lub dwa impulsy (np. ciało blaszkowate). Te trzy typy receptorów odpowiadają receptorom skórnym wykrywającym, odpowiednio, intensywność, prędkość i wibracje (lub przyspieszenie).

*Wolne zakończenia nerwowe.* Każdy nerw skórnny, oprócz dużych zmielinizowanych włókien aferentnych, zawiera dużą liczbę (około 50% włókien) małych zmielinizowanych (A $\delta$ ) i bezmielinowych aksonów (C).

*Termoreceptory.* Termoreceptory rozpoznają bodźce związane z odczuwaniem zimna i ciepła. W skórze człowieka istnieją specyficzne „punkty” zimna i ciepła, w których można wzbudzić jedynie odczucie zimna lub ciepła.

*Nocyceptory (receptory bólu) i ból.* Nocyceptory reagują na bodźce uszkadzające tkanki. Pod wpływem bodźca nocyceptywnego (moment uszkodzenia) z tkanek wydzielane są enzymy proteolityczne. To one indukują wydzielanie kinin i prostaglandyn. Intensywność czucia bólu podlega regulacji przez układ przeciwbólowy, którego działanie sprowadza się do ograniczenia przesyłania impulsów bólowych do ośrodków bólowych mózgu. Nocyceptory mają wysoki

próg pobudliwości. Ból różni się od innych modalności sensorycznych rodzajem informacji, jakie przekazuje. Informuje nas o zagrożeniu dla naszego ciała, kiedy zostanie aktywowany przez szkodliwe (niszczące tkanki) bodźce. Nocycceptory występują w skórze, narządach wewnętrznych i mięśniach (sercowym i szkieletowych) i towarzyszą naczyniom krwionośnym. Jakościowo ból możemy podzielić na somatyczny i trzewny. Jeżeli ból somatyczny pochodzi ze skóry, nazywany jest bólem powierzchownym, a jeżeli z mięśni, stawów lub tkanki łącznej - nazywany jest bólem głębokim. Jeżeli ból powierzchowny jest wynikiem przekłucia skóry przez igłę, pacjent odczuwa ostry ból; to łatwe to zlokalizowania odczucie szybko mija po usunięciu igły. Po tym ostrym, umiejscowionym bólu pierwotnym (nazywanym także bólem pierwszym lub szybkim związanym z uczynieniem włókien A $\delta$ ) często występuje, zwłaszcza przy wysokiej intensywności bodźca, ból opóźniony (nazywany także bólem drugim lub wolnym związanym z uczynieniem włókien C), który jest tępy (lub palący) i występuje po około 1 sekundzie. Ten opóźniony ból jest bardziej rozlany, zanika powoli i nie jest tak łatwy do zlokalizowania. Ból głęboki (ból z mięśni, kości, stawów i tkanek łącznych) jest tępy, słabo umiejscowiony i ma tendencję do promieniowania na sąsiednie obszary.

Bólowi opóźnionemu i bólowi głębokiemu towarzyszy odczucie dyskomfortu i często pojawiają się odruchy autonomiczne w postaci nudności, obfitego pocenia się i obniżenia ciśnienia krwi. Z kolei ból pierwotny (szybki) powoduje pojawienie się odruchów ochronnych takich jak odruch cofnięcia. Ból trzewny (ból z narządów takich jak nerki, żołądek lub pęcherzyk żółciowy) jest zwykle tępy i rozlany i przypomina ból głęboki.

*Hamowanie bólu.* Tak jak wszystkie inne bodźce czuciowe, także aferentny strumień impulsów bólowych jest wystawiony na wpływy hamujące na poziomie receptora, w czasie przepływu do i przez rdzeń kręgowy oraz na wyższych poziomach ośrodkowego układu nerwowego. Wiele nowoczesnych sposobów leczenia wykorzystuje lub wzmacnia te procesy hamujące, farmakologicznie przy użyciu leków, fizycznie przy użyciu zimnych lub ciepłych opatrunków, promieniowania krótkofalowego, masażu i ćwiczeń oraz poprzez elektryczną stymulację pewnych struktur, w tym nerwów obwodowych. Akupunktura i przezskórna elektryczna stymulacja nerwów (TENS) może potencjalnie polegać na aktywacji i podtrzymaniu procesów hamujących. Uważa się, że w procesach tych biorą udział naturalnie występujące endogenne opioidy: endorfiny, enkefaliny i dynorfiny. Są wytwarzane w organizmie w wielu miejscach, zwłaszcza w strukturach związanych z przekazywaniem czucia bólu. Wiążą się one ze specyficznymi receptorami i w ośrodkowym układzie nerwowym modulują przekaznictwo synaptyczne.

## Rozdział 9.

# Zmysł węchu i smaku

Zmysły odpowiadają za zdolność rozpoznawania bodźców zewnętrznych. Obejmują smak, węch, wzrok, słuch i poczucie równowagi. Receptory zaangażowane w odczuwanie smaku i węchu to chemoreceptory, związane ze wzrokiem to fotoreceptory, a ze słuchem i poczuciem równowagi to mechanoreceptory. Odczuwanie smaku i węchu jest ze sobą ściśle powiązane.

### 9.1. Zmysł smaku

Kubki smakowe (końcowe narządy smakowe) znajdują się na języku, podniebieniu miękkim, w gardle, krtani i nagłośni. Są rozmieszczone nierównomiernie we wszystkich tych obszarach. Te znajdujące się na języku związane są z trzema z czterech typów brodawek (grzybowate, liściaste i okolne). Kubki związane z innymi tkankami jamy ustnej znajdują się na gładkich powierzchniach nabłonka. Różne brodawki zajmują specyficzne obszary języka. Związane z nimi kubki smakowe są unerwione albo przez nerw językowo-gardłowy (IX) (tylna jedna trzecia języka) lub gałąź struny bębenkowej lub nerw twarzowy (VII) (przednie dwie trzecie języka). U ludzi liczba kubków smakowych jest bardzo zróżnicowana: średnio w zakresie 2000-5000, ale może to być nawet tak mało jak 500 lub tak dużo jak 20000. Każdy kubek smakowy składa się z 50-150 komórek nabłonka czuciowego ułożonych w kompaktową, gruszkowatą strukturę (komórki smakowe). Istnieje zgoda co do tego, że istnieją cztery typy komórek smakowych: komórki podporowe, typu I (komórki ciemne), komórki pośrednie i typu II (komórki jasne). Każdy kubek smakowy posiada dynamiczny system, w którym występuje szybka wymiana komórek w ramach każdego kubka. Długość życia pojedynczej komórki receptorowej wynosi około 10 dni. Na powierzchni kubka znajduje mały otwór, por smakowy, dzięki któremu komórki mają dostęp do bodźców smakowych.

Od czasów Arystotelesa ludzie próbowali wyodrębnić pierwotne lub podstawowe rodzaje smaku. Wyróżnia się cztery podstawowe odczucia smaku: słodki, kwaśny, słony i gorzki, oraz piąty, odpowiadający smakowi glutaminianu sodu (umami). Mechanizmy zaangażowane w proces transdukcji sygnałów, które ostatecznie przekładają się na te podstawowe odczucia smaku są złożone. Tak samo jak wiele innych komórek receptorowych, smakowe komórki receptorowe wykorzystują do transdukcji specyficznie umiejscowiony kanał jonowy i miejsca receptorowe.

## 9.2. Zmysł węchu

Ludzki narząd powonienia, nabłonek lub śluzówka węchowa, to warstwa komórek grubości 100-200  $\mu\text{m}$ , umiejscowionych wysoko w tylnej części jamy nosowej i na cienkiej przegrodzie kostnej (przegrodzie środkowej) pomiędzy przewodami nosowymi. Układ węchowy odpowiada na znajdujące się w powietrzu lotne cząsteczki, mające dostęp do nabłonka węchowego znajdujące się we wdychanym i wydychanym przez nos powietrzu.

Nabłonek węchowy zawiera wyspecjalizowane, wydłużone komórki nerwowe (receptory węchowe). Cząsteczki dyfundują przez powierzchniową warstwę śluzu i stymulują receptory węchowe. Hydrofilowe (rozpuszczalne w wodzie) cząsteczki łatwo rozpuszczają się w śluzie, ale dyfuzja słabiej rozpuszczalnych substancji jest wspomagana przez „białka wiążące zapachy” w śluzie, które najprawdopodobniej także wspomagają usuwanie cząsteczek zapachowych komórek receptorowych. Warstwa śluzu przemieszcza się przez powierzchnię węchowej błony śluzowej z szybkością 10-60  $\text{mm min}^{-1}$  w stronę części nosowej gardła. Ten przepływ śluzu wspomaga także usuwanie zapachów po ich zarejestrowaniu przez zmysł węchu. W błonie rzęsek znajdują się węchowe białka receptorowe, które wchodzi w interakcję z cząsteczkami zapachowymi oraz inicjują kaskadową reakcję wewnątrz komórek, która prowadzi do zmiany w tempie wytwarzania impulsów.

Ludzie są w stanie rozróżnić 10 000 lub więcej różnych zapachów. Indywidualne węchowe neurony receptorowe wytwarzają spontanicznie od 3 do 60 impulsów na sekundę. Kiedy są stymulowane konkretnym zapachem, wzmagają częstotliwość impulsów.

## Rozdział 10.

# Narząd wzroku

Ściana gałki ocznej jest zbudowana z twardówki, naczyniówki i siatkówki. Przednią część twardówki stanowi rogówka. Naczyniówka zawiera naczynia krwionośne, zaś ku przodowi tworzy ciało rzęskowe i tęczęwkę. Ściana gałki ocznej wewnętrzna tworzy natomiast siatkówkę.

Narząd wzroku wykrywa bardzo wąski zakres wiązki światła (długości fali od 400 do 750 nm). Najkrótsza długość fali postrzegana jest jako niebieska, a najdłuższa jako czerwona.

Oko zawiera fotoreceptory wykrywające światło, ale zanim światło dotrze do receptorów odpowiedzialnych za jego wykrywanie, musi zostać skupione na siatkówce (200  $\mu\text{m}$  grubości) przechodząc przez rogówkę i soczewkę.

Fotoreceptory to pręciki i czopki. Pręciki reagują na słabe światło, a czopki na światło jasne i rozróżniają barwę czerwoną, zieloną i niebieską. Pręciki i czopki znajdują się w najgłębszej części siatkówki, a światło musi przedostać się przez liczne warstwy komórek aby dotrzeć do tych fotoreceptorów. Fotoreceptor zawiera cząsteczki barwników wzrokowych (pręciki: rodopsyna; czopki: fotopsyna); absorbują one światło i wytwarzają potencjały receptorowe, które, inaczej niż w przypadku innych receptorów, powodują hiperpolaryzację komórki, a nie jej depolaryzację.

Każde oko zawiera około 126 milionów fotoreceptorów (120 milionów pręcików i 6 milionów czopków), ale jedynie 1,5 miliona komórek zwojowych. Komórka zwojowa reaguje raczej na zmiany intensywności światła na ograniczonym obszarze siatkówki, a nie stacjonarny bodziec świetlny. Ten ograniczony obszar nazywany jest polem recepcyjnym komórki i odpowiada grupie fotoreceptorów posiadających połączenia synaptyczne z tą konkretną komórką zwojową. Komórki zwojowe są zwykle spontanicznie aktywne. Około połowa komórek zwojowych w siatkówce reaguje zmniejszeniem częstotliwości wytwarzania impulsów, kiedy stymulacji świetlnej ulega obwodowy obszar ich pola recepcyjnego, a zwiększa częstotliwość impulsów kiedy oświetlone zostaje centrum ich pola recepcyjnego (komórki typu włączeniowego ON); druga połowa komórek zwiększa częstotliwość impulsów w przypadku oświetlenia obwodu i zmniejsza w przypadku oświetlenia centrum (komórki typu wyłączeniowego OFF). Pozwala to sygnałowi pochodzącemu z siatkówki na przekazywanie informacji o relatywnej jasności i ciemności każdego stymulowanego obszaru w ramach pola widzenia.

### 10.1. Przeszczep rogówki

Rogówka jest zbudowana z następujących warstw: nabłonek przedni, blaszka graniczna przednia, istota właściwa rogówki, blaszka graniczna tylna, nabłonek tylny.



Przeszczep rogówki jest obecnie ważnym celem inżynierii tkankowej. W Stanach Zjednoczonych co roku przeprowadza się ponad 45 000 przeszczepów rogówki (z powodu utraty wzroku będącej skutkiem wieku, choroby lub urazu). Przeszczepy allogeniczne są skuteczne, ponieważ rogówka, która stanowi zewnętrzny element załamujący światło wpadające do oka nie jest łatwo dostępna dla układu immunologicznego. Trwają również badania nad opracowaniem macryc dla owodni, np. żeli białkowych.



## Rozdział 11.

# Narząd słuchu i równowagi

## 11.1. Narząd słuchu

Słuch jest zmysłem, dzięki któremu następuje percepcja fal dźwiękowych. Młody zdrowy człowiek może wykryć fale dźwiękowe o częstotliwości pomiędzy 16 Hz a 20 kHz, ale wyższa granica częstotliwości obniża się z wiekiem. Kiedy fale dźwiękowe docierają do ucha, przechodzą przez zewnętrzny przewód słuchowy (ucho zewnętrzne) do błony bębenkowej, która zaczyna pod wpływem dźwięków wibrować. Wibracje błony wywołują ruch trzech kosteczek słuchowych (młoteczka, kowadełka i strzemiączka) w uchu środkowym (przestrzeń wypełniona powietrzem), który, z kolei, powoduje przemieszczenie płynu w ślimaku (ucho wewnętrzne) kiedy stopa strzemiączka przesuwają okienko owalne u podstawy ślimaka. W uchu wewnętrznym dochodzi do zamiany energii mechanicznej (drżania) na energię elektryczną (impulsy nerwowe). Docierają one drogą nerwu słuchowego do części skroniowej kory mózgu (ośrodek słuchowy).

Ucho wewnętrzne obejmuje przedsionek wypełniony płynem, ślimaka, a także kanały półkoliste – błędnik błoniasty, wypełniony płynem i zawierający ziarenka węglanu wapnia – otolity. Jest to narząd równowagi. Receptory zaangażowane zarówno w słuch jak i równowagę to wyspecjalizowane mechanoreceptory nazywane komórkami włoskowatymi. Ze szczytowej powierzchni komórki włoskowej wychodzi wiązka ponad 100 małych włoskowatych struktur nazywanych stereocyliami i jedno większe stereocylium nazywane kinocylium. Odchylenie stereocyliów w kierunku kinocylium prowadzi do potencjalnej zmiany w komórce (depolaryzacji), uwolnienia substancji transmittera z podstawy komórki włoskowej i aktywacji włókien nerwowych przekazujących impulsy do wyższych ośrodków mózgowych.

Ślimak składa się z części kostnej (o kształcie ślimaka) i mieszczącego się w nim przewodu ślimakowego (część błędnika błoniastego), który zawiera receptor słuchu – narząd Cortiego. Sygnały dźwiękowe są przekazywane przez złożony układ jąder w pniu mózgu i wzgórzu, docierając ostatecznie do pierwotnej kory słuchowej w płacie skroniowym kory mózgowej.

## 11.2. Narząd równowagi

Zmysł równowagi pozwala na czucie położenia i ruchów ciała w przestrzeni. Układ związany ze zmysłem równowagi nazywany jest układem przedsionkowym i jest zaangażowany nie tylko w utrzymywanie równowagi, ale także w odruchy związane z postawą ciała i ruchami oczu. Jak wspomniano wcześniej, receptory zaangażowane w układ przedsionkowy to komórki włoskowate. Te

komórki włoskowate znajdują się w uchu wewnętrznym w bliskim sąsiedztwie ślimaka w dwóch narządach otolitycznych nazywanych łagiewką i woreczkiem oraz w strukturze nazywanej bańką znajdującej się w trzech kanałach półkolistych. Narządy otolityczne są pierwotnie zaangażowane w wykrywanie liniowego ruchu i statycznej pozycji głowy, a kanały półkoliste biorą udział w wykrywaniu rotacyjnych ruchów głowy. Ruch gałek niezależnie od ruchów głowy (proces fiksacji wzroku) jest możliwy dzięki sygnałom z komórek włoskowatych. To właśnie ten proces umożliwia nam skupienie wzroku na danym przedmiocie przy jednoczesnym poruszaniu głową.

## Rozdział 12.

# Krew

Krew to tkanka płynna, ograniczona komórkami śródbłonna naczyniowego. Główne składniki krwi to jej płynny składnik, osocze, oraz składowe morfotyczne (czerwone krwinki, białe krwinki, płytki krwi). Czerwone krwinki (erytrocyty) są wyspecjalizowane w transportowaniu gazów oddechowych i zawierają hemoglobinę, podczas gdy białe krwinki (leukocyty) są aktywnym składnikiem systemów obronnych organizmu.

### 12.1. Krwinki czerwone

Krwinki czerwone (erytrocyty) mają około 7-9  $\mu\text{m}$  średnicy. Nie posiadają jądra. U osób dorosłych są wytwarzane w szpiku krwiotwórczym (znajdującym się w głównie w kościach płaskich - czaszce i końcach kości ramiennych i udowych), natomiast u noworodków funkcję tę pełni wątroba i śledziona. Wytwarzanie czerwonych krwinek jest stymulowane przez erytropoetynę (EPO) - hormon uwalniany przez nerki w reakcji na niski poziom tlenu we krwi (hipoksemia).

Krwinki czerwone wytwarzają jedno białko, hemoglobinę, odpowiedzialną za przenoszenie tlenu. Powstaje ona z szablonów matrycowego kwasu rybonukleinowego (mRNA), które pozostają po usunięciu jądra w procesie rozwoju komórki. Brak jądra oznacza, że krwinki nie mogą się naprawiać, a ich długość życia wynosi jedynie ok. 100–130 dni, po czym są wydalane z układu krążenia przez wątrobę i śledzionę.

Produkcja hemoglobiny zależy od zasobów żelaza, folianów i witaminy B<sub>12</sub>, które pochodzą z pokarmu. Niewystarczające dostarczanie tych czynników, w wyniku ich braku w diecie lub niewłaściwego przyswajania ograniczają możliwość przenoszenia tlenu i prowadzą do choroby określanej mianem niedokrwistości (anemii). Anemia może także być wynikiem zbyt małej liczby czerwonych krwinek (np. z powodu krwotoku lub nowotworu, np. białaczki) lub zaburzeń hemoglobiny, takich jak w talasemii, lub anemii sierpowatej, która chroni przed malarią. Nadmiar czerwonych krwinek jest przechowywany w śledzionie i uwalniany w czasie hipoksji lub krwawienia.

### 12.2. Leukocyty (białe krwinki) i osocze

Leukocyty, czyli białe krwinki, zawierają limfocyty, monocyty (które w momencie wnikięcia do komórki stają się makrofagami) i granulocyty. Granulocyty (neutrofile, eozynofile i bazofile) niszczą bakterie w procesie fagocytozy, a także uwalniają mediatory takie, jak histamina, które pełnią ważną rolę w stanach zapalnych.

Główne właściwości biologiczne osocza związane są z ich zawartością białkową. Główne białko osocza to albumina, która jest odpowiedzialna za większość ciśnienia onkotycznego osocza i wiąże kilka hormonów, barwników żółciowych i jonów  $\text{Ca}^{2+}$  do transportu we krwi. Inne ważne białka to globuliny (zaangażowane w reakcję immunologiczną) i fibrynogen, element kaskady hemostatycznej. Białka osocza są wytwarzane w wątrobie.

### 12.3. Płytki i hemostaza

Hemostaza to zespół mechanizmów, które zapobiegają wypływowi krwi z naczyń krwionośnych (zarówno w stanie prawidłowym, jak i czasie np. ich uszkodzenia). Hemostaza obejmuje fibrynolizę i krzepnięcie krwi.

Płytki (trombocyty) to małe (2–4  $\mu\text{m}$ ) komórki, przypominające pęcherzyki, bardzo ważne w procesie krzepnięcia. Początkowo uszkodzenie naczyń krwionośnych powoduje przejściowy skurcz naczyń ograniczający utratę krwi. Płytki przywierają do odsłoniętego kolagenu w uszkodzonym naczyniu poprzez receptory glikoproteiny (GP) znajdujące się na ich powierzchni i czynnik von Willebranda (adhezja).

Hemofilia jest zaburzeniem genetycznym związanym z chromosomami płciowymi, skutkującą niedoborem osoczowych czynników krzepnięcia- osoczowego czynnika krzepnięcia VIII w hemofilii A, IX w hemofilii B i XI w hemofilii C.

Chorzy na hemofilię wykazują prawidłową reakcję zwężania naczyń w odpowiedzi na uszkodzenie tkanki, ale nie są w stanie wytworzyć stabilnego skrzepu i zastopować krwawienia. Chorobę tę leczy się obecnie przy użyciu rekombinowanych czynników krzepnięcia VIII lub IX uzyskanych metodami inżynierii genetycznej.

## Rozdział 13.

# Stan zapalny i odporność

Każde uszkodzenie powierzchni zewnętrznych ciała powoduje powstanie dróg dostępu dla obcych czynników, w tym mikroorganizmów patogennych. Układ odpornościowy walczy z taką inwazją patogenów na dwa sposoby: wrodzoną, szybko aktywowaną i niespecyficzną reakcją często objawiającą się jako stan zapalny, oraz odpornością nabytą, w ramach której komórki odpornościowe wytwarzają przeciwciała w reakcji na obecność obcych białek.

### 13.1. Stan zapalny: wrodzona reakcja odpornościowa

Stan zapalny to proces rozwijający się w tkance unaczynionej, pod wpływem czynników uszkodzających. Uszkodzenie tkanki aktywuje kilka białek, w skład których wchodzi m.in. enzym kalikreina, która katalizuje uwolnienie bradykininy z glikoproteiny o wysokiej masie cząsteczkowej, kininogenu. Dodatkowo, w miejscu uszkodzenia indukowana jest produkcja enzymu tkankowego cyklooksygenazy-2 w celu katalizowania konwersji kwasu arachidonowego (produktu fosfolipidów błonowych) na serię miejscowych cząsteczek sygnałowych znanych jako eikozanoidy. Wśród nich, najważniejszymi mediatorami zapalnymi są prostaglandyny. Komórki tuczne i makrofagi obecne w uszkodzonej tkance uwalniają histaminę i cytokiny, z których najważniejsze są peptydy interleukina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) i czynnik martwicy nowotworu (TNF).

Bradykinina, prostaglandyny, cytokiny i histamina to podstawowe mediatory ostrego stanu zapalnego. Mediatory te powodują: rozszerzenie naczyń krwionośnych w miejscu uszkodzenia (zaczerwienienie i miejscowy wzrost temperatury); przepuszczalność ścian naczyń włosowatych dla białek osocza (powodującą obrzęk); i uwrażliwienie lub bezpośrednią aktywację zakończeń nocyceptorów (powodujące ból). Leukocyty, białe krwinki, w których skład wchodzi neutrofile i monocyty są przyciągane do miejsca uszkodzenia przez chemokiny (molekuły sygnałowe) uwalniane z uszkodzonej tkanki. Leukocyty otaczają i niszczą (fagocytują) obce organizmy. Monocyty mogą wydostawać się poza układ krwionośny stając się makrofagami tkankowymi, dużymi komórkami, które niszczą mikroorganizmy i usuwają zniszczoną tkankę w trakcie procesu gojenia rany.

### 13.2. Odporność nabyta

Nabyte reakcje odpornościowe polegają na niszczeniu określonych organizmów dzięki rozpoznawaniu cząsteczek markerowych (zwykle białek) znanych jako antygeny, które mogą być atakowane przez specyficzne przeciwciała. Efektorami odporności są białe krwinki znane jako limfocyty, które występują

w dwóch odmianach: komórki T i B. Limfocyty w sposób ciągły krążą pomiędzy krwią i tkanką limfoidalną (węzłami chłonnymi, wyspecjalizowanymi tkankami w jelitach i śledzionie) w celu zapewnienia szybkiego wykrywania obcych antygenów. Układ odpornościowy reaguje na nowe antygeny, kiedy zostaną mu dostarczone przez komórki prezentujące antygen, z których najważniejsze są komórki dendrytyczne i makrofagi.

Układ odpornościowy potrzebuje około 5 dni, aby rozwinąć pełną odpowiedź na napotkany antygen, a niektóre ze stymulowanych limfocytów różnicują się w komórki pamięciowe, które umożliwiają znacznie szybszą odpowiedź na antygen w przypadku kolejnej infekcji tego samego typu w przyszłości. Są to podstawy aktywnej immunizacji (w przeciwieństwie do biernej immunizacji, w której przygotowane wcześniej przeciwciała są dostarczane bezpośrednio do organizmu pacjenta).

### 13.3. Przeciwciała

Przeciwciała (czasami nazywane też immunoglobulinami) to białka wydzielane przez komórki plazmatyczne, które mają zdolność do rozpoznawania i wiązania antygenów.

Przeciwciała istnieją w kilku formach, najczęstszą (80%) z nich są immunoglobuliny G (IgG), gammaglobuliny złożone ze stałego pnia ( $F_2$ ) z hiperzmienionymi gałęziami ( $F_{ab}$ ) zapewniającymi specyficzność. Immunoglobuliny M (IgM) są wytwarzane przez niedojrzałe komórki typu B, kiedy po raz pierwszy reagują na antygen i stanowią silny stymulator układu dopełniacza. Immunoglobuliny A (IgA) to wyspecjalizowane przeciwciała uwalniane w wydzielinach zewnętrznych takich jak ślina, łzy i mleko, w których wiążą patogeny i toksyny zewnątrzkomórkowe. Wreszcie, immunoglobuliny E (IgE) wiążą się z komórkami tucznyymi tak, aby mogły zostać aktywowane w odpowiedzi na specyficzne antygeny. Są one zaangażowane w reakcje alergiczne.

## Rozdział 14.

# Mięśnie szkieletowe

Mięśnie stanowią około 50% masy ciała dorosłego człowieka. Wyróżnia się trzy typy mięśni: szkieletowe, sercowy (oba te typy mięśni są morfologicznie prążkowane i są ogólnie nazywane mięśniami poprzecznie prążkowanymi) oraz gładkie (mięśnie zaangażowane w wiele procesów niezależnych od woli zachodzących w układzie krwionośnym i jelitach). Wspólne działanie mięśnie szkieletowych i kości tworzy układ mięśniowo-szkieletowy.

### 14.1. Ogólne mechanizmy skurczów mięśni szkieletowych

Włókna mięśniowe posiadają zdolność do znacznego skracania się; następuje ono w wyniku zachodzenia na siebie cząsteczek. Aktywność mięśni przynosi się na kości przy pomocy ścięgien; napięcie wywoływane przez mięśnie jest stopniowane i dostosowywane do obciążenia.

### 14.2. Struktura mięśni szkieletowych

Każdy mięsień szkieletowy składa się z licznych równoległych, wydłużonych, wielojądrzastych (zawierających do 100 jąder) komórek, określanych mianem włókien mięśniowych, które są zgrupowane ze sobą tworząc pęczki. Każdy pęczek jest otoczony przez omięśną. Każde włókno mięśniowe otoczone jest przez tkankę łączną nazywaną śródmięsną. Poniżej śródmięsnej znajduje się sarkolemma (pobudliwa błona). Każde włókno mięśniowe zbudowane jest z miofibryli mających 1  $\mu\text{m}$  średnicy, przedzielonych cytoplazmą i ułożonych równolegle wzdłuż długiej osi komórki. Każda miofibryla dzieli się na grube i cienkie miofilamenty (grube, 10–14 nm szerokości i 1,6  $\mu\text{m}$  długości; cienkie, 7 nm szerokości i 1  $\mu\text{m}$  długości). Są one odpowiedzialne za prążkowanie poprzeczne mięśni. Cienkie filamenty składają się głównie z trzech białek, aktyny, tropomiozyny i troponiny, w stosunku 7:1:1, a grube filamenty głównie z miozyny. Cytoplazma otaczająca miofilamenty określana jest mianem sarkoplazmy.

### 14.3. Połączenie nerwowo-mięśniowe i skurcz mięśnia

#### Połączenie nerwowo-mięśniowe

Skurcz mięśni szkieletowych zachodzi po aktywacji nerwowej samych włókien mięśniowych z kory mózgu poprzez szlak odruchowy przy udziale rdzenia kręgowego i pnia mózgu. Neurony unerwiające mięśnie szkieletowe nazywane są motoneuronami alfa. Każdy akson motoneuronu rozgałęzia się stykając się z powierzchnią indywidualnych włókien mięśniowych w formie kulistych zakończeń.

Zakończenia te są połączone z płytką motoryczną, i wspólnie tworzą one połączenie nerwowo-mięśniowe (PNM).

Rolą połączenia nerwowo-mięśniowego jest bezpośrednio przekazywanie pobudzających impulsów z motoneuronów alfa do unerwionych przez nie włókien mięśniowych. Pozwala to na przekazywanie impulsów z nerwu do mięśnia i powoduje przewidywalną reakcję mięśnia.

Zakończenie aksonu neuronu motorycznego posiada dużą liczbę pęcherzyków synaptycznych zawierających substancję przekaźnikową - acetylocholinę (ACh).

### **Skurcz mięśnia**

W miarę rozprzestrzeniania się potencjału czynnościowego we włóknach mięśniowych, dociera on do kanalików T i uwalnia  $\text{Ca}^{2+}$  z retikulum sarkoplazmatycznego do sarkoplazmy, a wzbudzone włókna mięśniowe kurczą się. Skurcz ten trwa tak długo, jak długo poziom  $\text{Ca}^{2+}$  jest wysoki. Włókna mięśniowe można podzielić na włókna wolno i szybko kurczące się w zależności od czasu trwania pojedynczego skurczu. Zależy to od typu miozyny w mięśniach i ilości retikulum sarkoplazmatycznego. Różne mięśnie są zbudowane z różnych proporcji tych dwóch typów włókien, co prowadzi do znacznego zróżnicowania podczas skurczów mięśni.

## **14.4. Jednostki motoryczne, rekrutacja i sumowanie**

W prawidłowo działających mięśniach szkieletowych, włókna nigdy nie kurczą się pojedynczo. Kilka z nich kurczy się prawie jednocześnie, ponieważ wszystkie są zaopatrywane przez jeden motoneuron alfa. Pojedynczy neuron motoryczny i wszystkie włókna, które unerwia nazywane są jednostką motoryczną. Jest to najmniejsza część mięśnia, która może kurczyć się niezależnie od innych jego części. Liczba włókien mięśniowych unerwiana przez jedną jednostkę motoryczną może wynosić od 5 do nawet 2000.

W obrębie mięśnia, włókna mięśniowe każdej jednostki motorycznej są mocno rozproszone pomiędzy włóknami należącymi do innych jednostek. To z kolei determinuje zapotrzebowanie mięśnia na krew.

Podczas stopniowego skurczu istnieje określony porządek rekrutacji jednostek, w którym najmniejsze komórki reagują pierwsze, a największe ostatnie (tak zwana zasada rozmiaru). Siła jest kontrolowana nie tylko przez zróżnicowaną rekrutację jednostek, ale także przez zróżnicowaną częstotliwość aktywacji jednostek. Jeżeli włókna mięśniowe są stymulowane sekwencyjnie z wyższą częstotliwością, wynikiem jest utrzymujący się skurcz, w którym nie da się wykryć oddzielnych drgań. Taki skurcz nazywamy tężcowym.

Zsumowane impulsy pobudzające (potencjały czynnościowe) jednostek motorycznych mogą być zmierzone przy użyciu elektromiogramu (EMG). EMG to zewnątrzkomórkowe badanie wykonywane albo z powierzchni skóry położonej nad mięśniem lub elektrod umieszczanych pozakomórkowo wewnątrz mięśnia.



## Rozdział 15.

# Mięsień sercowy i mięśnie gładkie

### 15.1. Mięsień sercowy

Mięsień sercowy generuje siłę skurczu mięśni przedsionków i komór. Jest on zbudowany z komórek mięśnia sercowego nazywanych miocytami. Komórki te są prążkowane zgodnie ze zorganizowanym układem grubych i cienkich filamentów, które, tak jak w mięśniach szkieletowych, tworzą strukturę mięśnia. Miocyty mają wymiary  $100 \times 20 \mu\text{m}$ , są rozgałęzione, mają pojedyncze jądro i są także bogate w mitochondria. Fizjologicznie działanie serca, polegające na pompowaniu krwi, zależy od zsynchronizowanych skurczów wszystkich komórek serca. Ich skurcze nie zależą od zewnętrznego unerwienia, tak jak w mięśniach szkieletowych - serce tworzy swój własny rytm, nazywany rytmicznością pracy serca. Nerwy unerwiające serce jedynie przyspieszają lub zwalniają rytm i mogą modyfikować siłę skurczów (tak zwane działania chronotropowe i inotropowe).

### 15.2. Mięśnie gładkie

Mięśnie gładkie charakteryzuje brak prążkowania i słabsza organizacja włókien. Każda komórka zawiera wyłącznie jedno jądro. Mięśnie gładkie są zaangażowane w wiele procesów niezależnych od woli, zachodzących w naczyniach krwionośnych i jelitach.

Komórki mięśni gładkich mają kształt wrzeciona o wymiarach  $50\text{-}400 \mu\text{m}$  długości na  $2\text{-}10 \mu\text{m}$  grubości. Są połączone, tak jak komórki mięśnia sercowego, specjalnymi połączeniami międzykomórkowymi nazywanymi desmosomami. Ponieważ filamenty aktynowe i miozynowe nie są regularnie rozmieszczone, nie są one prążkowane. Komórki mięśni gładkich skracają się w wyniku przesuwania się miofilamentów bliżej siebie i ich zachodzenia na siebie, ale w znacznie mniejszym stopniu niż w innych typach mięśni. Z tego powodu, są one zdolne do długo utrzymującego się skurczu, bez zmęczenia i przy niewielkim zużyciu energii.

Mięśnie jednostkowe posiadają wiele połączeń pomiędzy komórkami, a miarowa fala skurczu może przechodzić przez cały mięsień, tak jakby stanowił on pojedynczą komórkę. Mięśnie takie występują w żołądku, jelitach, pęcherzu moczowym, cewce moczowej, naczyniach krwionośnych. Dzięki automatyzmowi mięśni gładkich mogą się one kurczyć spontanicznie (obserwowane zwłaszcza w przewodzie pokarmowym), jak również skurcze mogą być wywołane takimi czynnikami jak pobudzenie nerwowe, rozciągnięcie czy związki chemiczne. Aktywność toniczna powoduje, że mięśnie gładkie utrzymywane są w stałym stanie skurczu lub, inaczej, stałego napięcia czynnościowego. Najłatwiej zaobserwować je w zwieraczach kontrolujących przesuwanie się trawionego pokarmu przez przewód pokarmowy.

Wielojednostkowe mięśnie gładkie zbudowane są z pojedynczych włókien niezwiązanych ze sobą połączeniami, ale indywidualnie oddzielnie stymulowanych przez autonomiczne neurony motoryczne. Każde włókno mięśnia gładkiego może kurczyć się niezależnie od innych. Przykłady obejmują rzęskowe mięśnie oka, nasieniowodu, tęczówkę oka i mięśnie przywłosowe, które powodują „jeżenie się” włosów w przypadku stymulacji układy współczulnego.

Czynniki, które wpływają na neuronową kontrolę mięśni gładkich to:

1. Typ unerwienia i uwalniany transmitter;
2. Receptor neurotransmitera na komórce mięśniowej;
3. Anatomiczny układ nerwów w stosunku do włókien mięśniowych.

Istnieją trzy typy unerwienia: zewnętrzne – z autonomicznej części układu nerwowego, głównie współczulne (tętnice), przywspółczulne (mięśnie rzęskowe) oraz zarówno współczulne jak i przywspółczulne (jelita); wewnętrzne – sploty nerwów wewnątrz samego mięśnia gładkiego (występujące w jelitach); oraz neurony czuciowe (afferentne) – pośrednio wywołujące odruchową aktywację neuronów motorycznych.

Komórki mięśni gładkich reagują także na czynniki związane z miejscowymi czynnikami tkankowymi i hormonami.

## Rozdział 16.

# Układ krążenia

Układ krążenia składa się z serca i naczyń krwionośnych i zawiera około 5,5 litra krwi w przypadku mężczyzny ważącego 70 kg. Jego główne funkcje to dystrybucja tlenu i substancji odżywczych do tkanek, przenoszenie metabolitów i dwutlenku węgla do narządów wydzielniczych i płuc oraz transport hormonów i składników układu odpornościowego. Odgrywa on także istotną rolę w termoregulacji. Funkcja układu krążenia jest modulowana przez autonomiczny układ nerwowy.

### 16.1. Naczynia krwionośne

Układ naczyniowy składa się z tętnic i tętniczek, które prowadzą krew od serca do tkanek, cienkościennych naczyń włosowatych pozwalających na dyfuzję gazów i metabolitów, oraz z żyłek i żył, które odprowadzają krew z powrotem do serca.

Ciśnienie krwi, średnica naczyń i grubość ich ścianek są różne w różnych odcinkach układu krążenia. Ściany naczyń zawierają różne ilości mięśni gładkich, co pozwala im na kurczenie się i zmianę oporu wobec przepływu krwi. Naczynia włosowate nie zawierają mięśni gładkich. Wewnętrzna powierzchnia wszystkich naczyń krwionośnych jest wyścielona cienką pojedynczą warstwą komórek śródbłonka, co jest istotne dla funkcji naczyń.

Duże tętnice są elastyczne i częściowo łagodzą oscylacje ciśnienia wywołane przez akcję serca; sztywne tętnice (wiek, miażdżycy) powodują większe oscylacje. Małe tętnice zawierają stosunkowo więcej mięśni i są odpowiedzialne za kontrolowanie przepływu krwi w tkankach. Żyły mają większą średnicę niż odpowiadające im tętnice i zapewniają mniejszy opór.

### 16.2. Serce

Serce to czterokomorowa pompa mięśniowa, która przepompowuje krew, wywołując jej krążenie. Posiada ono własny stymulator (układ bodźco-przewodzący) i nie wymaga udziału układu nerwowego aby prawidłowo pracować, chociaż jego działanie jest modulowane przez autonomiczny układ nerwowy.

Objętość krwi przechodzącej przez serce w ciągu minuty (pojemność minutowa serca) to około 5 l podczas spoczynku, zaś przy aktywności fizycznej może ona wzrosnąć do ponad 20 l. Objętość krwi wyrzucanej przez serce podczas jednego uderzenia (objętość wyrzutowa serca) wynosi około 70 ml w spoczynku.

Komory serca wykonują pracę pompowania; przedsionki pomagają w wypełnianiu komór. Jednokierunkowy przepływ przez serce jest możliwy dzięki zastawkom pomiędzy komorami i strukturami wyprowadzającymi krew z serca.

Skurcz serca nazywamy skurczem; okres pomiędzy skurczami, kiedy serce napęlnia się krwią, nazywamy rozkurczem.

### **16.3. Krążenie systemowe (układ krążenia dużego)**

Podczas skurczu ciśnienie w lewej komorze wzrasta do około 120 mmHg, a krew jest włączana do aorty. Wzrost ciśnienia rozszerza elastyczne ściany aorty i dużych tętnic i napędza przepływ krwi.

Ciśnienie skurczowe to najwyższe ciśnienie tętnicze podczas skurczu (około 110 mmHg). Podczas rozkurczu, przepływ krwi tętniczej jest częściowo utrzymywany przez elastyczny skurcz ścian dużych tętnic. Minimalne ciśnienie przed następnym skurczem to ciśnienie rozkurczowe (około 80 mmHg). Różnica pomiędzy ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym składa się na ciśnienie tętna. Ciśnienie krwi określa się jako tętnicze ciśnienie skurczowe/tętnicze ciśnienie rozkurczowe np. 110/80 mmHg.

Główne tętnice dzielą się na mniejsze tętnice z dobrze rozwiniętą błoną mięśniową, z których najmniejsze nazywane są tętniczkami. Tkankowy przepływ krwi jest regulowany przez skurcze tych małych tętnic, które określa się mianem naczyń oporowych. Średnie ciśnienie krwi w początkowym odcinku tętniczek wynosi około 65 mmHg. Tętniczki dzielą się na gęstą sieć naczyń włosowatych w tkankach, a te z kolei łączą się z małymi a następnie większymi żyłkami, najmniejszymi żyłami.

### **16.4. Krążenie płucne (układ krążenia małego)**

Prawy przedsionek pomaga wypełniać prawą komorę, która pompuje krew do tętnicy płucnej i płuc. Krążenie płucne jest krótsze niż systemowe i cechuje się niższym oporem wobec przepływu. W związku z tym do uzyskania przepływu przez płuca wymagane jest niższe ciśnienie krwi; ciśnienie w tętnicy płucnej wynosi około 20/15 mmHg. Wymiana gazów zachodzi w naczyniach włosowatych otaczających pęcherzyki płucne. Naczynia te łączą się z żyłkami płucnymi, a te z żyłami, a natleniona krew wraca żyłą płucną do lewego przedsionka, a stamtąd do lewej komory. Potrzeby metaboliczne płuc nie są zaspokajane przez krążenie płucne, ale przez oddzielne krążenie oskrzelowe, należące do krążenia dużego, którego sieć żylna wraca do lewej strony serca.

### **16.5. Zastawki serca**

Ściany serca utworzone są z mięśnia sercowego. Ponieważ krążenie układowe cechuje się 10-15 razy większym oporem wobec przepływu niż krążenie płucne, lewa komora musi wytworzyć więcej mocy i jest bardziej umięśniona niż komora prawa. Wewnętrzna powierzchnia serca jest pokryta cienką warstwą komórek

nazywanych wsierdziem, podobnych do naczyniowych komórek śródbłonkowych. Wsierdzie stanowi powierzchnię antytrombogeniczną (przeciwdziałającą tworzeniu skrzepów). Zewnętrzna powierzchnia jest pokryta nasierdziem, warstwą komórek mezotelialnych. Całe serce umieszczone jest w cienkiej włóknistej pochewce (osierdziu), zawierającym płyn śródmiąższowy jako lubrykant, który chroni serce przed uszkodzeniami spowodowanymi przez tarcie i uniemożliwia nadmierne powiększenie.

Krew płynie z prawego przedsionka do prawej komory przez przedsionkowo-komorową zastawkę trójdzielną (składającą się z trzech płatków), a z lewego przedsionka do lewej komory przez przedsionkowo-komorową zastawkę mitralną (składającą się z dwóch płatków). Zastawki przedsionkowo-komorowe nie mogą wycisnąć się do wnętrza przedsionka pod wpływem wysokiego ciśnienia powstającego w komorach dzięki cienkim strunom (strunom ścięgnistym) rozciągniętym pomiędzy brzegiem płatków zastawki a mięśniami brodawkowatymi w komorach. Krew jest wypychana z prawej komory przez zastawkę półksiężycowatą tętnicy płucnej, a z lewej komory przez zastawkę półksiężycowatą aorty; obie zastawki posiadają trzy płatki. Płatki są utworzone z tkanki łącznej pokrytej cienką warstwą komórek wsierdzia lub śródbłonka. Kiedy są zamknięte, płatki tworzą szczelne zamknięcie w miejscu spoidła (linii zetknięcia się brzegów płatków zastawki). Obie grupy zastawek otwierają się i zamykają w sposób *pasywny* zgodnie z różnicą ciśnień po obu ich stronach. Choroba lub wady rozwojowe zastawek mogą mieć poważne konsekwencje. Zwężenie zastawki oznacza istnienie zbyt wąskiej zastawki; zwężone zastawki przedsionkowo-komorowe ograniczają napełnianie się komór, a zwężone zastawki wypływowe zwiększają obciążenie następcze i pracę wykonywaną przez komorę. Niewydolne zastawki nie domykają się właściwie i przeciekają.

## 16.6. Elektrokardiogram

Fale depolaryzacji przechodzące przez serce wywołują powstanie *lokalnego prądu* w otaczającym serce płynie. Fale te rozchodzą się w ciele, które stanowi przewodnik objętościowy i można je wykryć na powierzchni ciała w postaci niewielkich zmian napięcia. Stanowi to podstawę badania elektrokardiograficznego (EKG).

Klasyczne EKG polega na mierzeniu napięcia pomiędzy lewym i prawym ramieniem (odprowadzenie I), prawym ramieniem i lewą golenią (odprowadzenie II), oraz lewym ramieniem i lewą golenią (odprowadzenie III). Takie ułożenie określane jest mianem trójkąta Einthovena. Wysokość napięcia w każdym momencie zależy od wielkości mięśnia ulegającego depolaryzacji (więcej komórek generuje wyższe napięcie) oraz od kierunku w którym przemieszcza się fala depolaryzacji (tzn. jest to wielkość wektorowa).

## 16.7. Krążenie wieńcowe

Serce wymaga znacznego dopływu krwi, która jest dostarczana przez lewą i prawą tętnicę wieńcową. Odchodzą one od początkowego odcinka aorty. Mięsień sercowy ma bardzo rozwinięty system naczyń włosowatych. Większość krwi powraca do prawego przedsionka przez żyłę tzw. zatokę wieńcową. Duże i małe żyły wieńcowe biegną równolegle do prawych tętnic wieńcowych i uchodzą do zatoki wieńcowej. Małe żyły uchodzą bezpośrednio do głównych przestrzeni serca. Lewa komora jest zaopatrywana głównie przez lewą tętnicę wieńcową; jej zwężenie w wyniku choroby może prowadzić do poważnych konsekwencji. Krążenie wieńcowe jest jednak zdolne do wytwarzania, z czasem, skutecznego krążenia pobocznego, w ramach którego nowe tętnice omijają zwężenie i polepszają przepływ wieńcowy. Podczas skurczu komory ściskają tętnice wieńcowe i zatrzymują przepływ krwi.

## 16.8. Cykl pracy serca

Cykl sercowy opisuje zdarzenia, które mają miejsce podczas jednego uderzenia serca. Na początku cyklu, pod koniec rozkurczu, całe serce jest rozluźnione. Zastawki przedsionkowo-komorowe (AV) są otwarte (po prawej trójdzielnia; po lewej mitralna), gdyż ciśnienie przedsionkowe jest ciągle trochę wyższe niż komorowe. Zastawki płucne i aortalne są zamknięte, ponieważ ciśnienie w tętnicy płucnej i aortie jest wyższe niż w komorach. Cykl zaczyna się kiedy węzeł zatokowo-predsionkowy (węzeł SA) aktywuje skurcz przedsionków.

*Skurcz przedsionków.* W spoczynku, skurcz przedsionków jest odpowiedzialny jedynie za końcowe 15-20% ostatecznej objętości komorowej, ponieważ większość procesu napełniania nastąpiła w wyniku ciśnienia żylnego. Ilość krwi pochodzącej z przedsionka zwiększa się wraz z tempem bicia serca, ze względu na skrócenie czasu rozkurczu i ograniczenia okresu napełniania komór. Nie ma zastawek pomiędzy żyłami i przedsionkami, a skurcz przedsionków powoduje niewielki wzrost ciśnienia w dużych żyłach.

*Skurcz komór.* Ciśnienie komorowe rośnie szybko podczas skurczu, a zastawki przedsionkowo-komorowe zamykają się tak szybko, jak staje się ono wyższe od ciśnienia w przedsionkach. Powoduje to wibracje, które są słyszalne w postaci pierwszego tonu serca (S<sub>1</sub>). Depolaryzacja komorowa związana jest z zespołem QRS w EKG. Przez krótki okres czasu, podczas narastania siły, zarówno zastawki AV jak i półksiężycowate są zamknięte i nie występuje wypływ krwi, jako że ciśnienie komorowe jest ciągle niższe niż to panujące w tętnicy płucnej i aortie. Ten okres nazywamy skurczem stało objętościowym, ponieważ nie zmienia się objętość komorowa. Rosnące ciśnienie sprawia, że zastawki AV wybrzuszają się w stronę przedsionków powodując niewielki wzrost ciśnienia w przedsionku, po którym następuje jego spadek.

*Wyrzut.* Kiedy ciśnienie komorowe przekracza to w aorcie i tętnicy płucnej, zastawki półksiężycowate otwierają się i krew jest wyrzucana z komór. Wypływ jest początkowo bardzo szybki (faza szybkiego wyrzutu) ale, w miarę słabnięcia skurczu, wyrzut zmniejsza się (faza wolnego wyrzutu). Podczas drugiej fazy wyrzutu, komory przestają się aktywnie kurczyć, a mięśnie zaczynają się repolaryzować; jest to związane z załamkiem T zapisu EKG. Ciśnienie komorowe w fazie wolnego wyrzutu jest trochę niższe niż to w tętnicy, ale początkowo krew w dalszym ciągu wypływa z serca siłą rozpędu. W końcu, następuje krótki okres cofania się przepływu krwi powodujący zamknięcie zastawki półksiężycowatej, niewielki wzrost ciśnienia tętniczego (załamek dykrotyczny w zapisie tętna) i drugi ton serca ( $S_2$ ). Ilość krwi wyrzucanej podczas jednego skurczu przez każdą z komór serca to objętość wyrzutowa.

*Rozkurcz.* Natychmiast po zamknięciu zastawek półksiężycowatych komory rozluźniają się. Zastawki AV pozostają jednak zamknięte ponieważ ciśnienie komorowe jest początkowo ciągle wyższe niż w przedsionkach (rozkurcz stałobjętościowy). Nazywamy to zwiotczeniem izometrycznym, ponieważ ponownie nie zmienia się objętość komorowa. Tymczasem ciśnienie w przedsionkach rośnie w związku z napełnianiem się z żył. Kiedy ciśnienie komorowe wystarczająco spadnie, zastawki AV otwierają się i ciśnienie w przedsionkach spada, gdy komory gwałtownie się wypełniają (faza szybkiego napełniania). Towarzyszy jej elastyczne rozszerzanie się ścian komór powodujące faktyczne zasysanie krwi do wnętrza komór. Napełnianie podczas ostatnich dwóch trzecich czasu trwania rozkurczu jest wolniejsze i wynika tylko z przepływu żylnego (faza wolnego napełniania). W spoczynku rozkurcz trwa dwa razy dłużej niż skurcz, ale skraca się w miarę wzrostu tętna.

## 16.9. Tętno

Tętno obwodowe odzwierciedla fale ciśnienia przemieszczające się od serca; przemieszczają się one szybciej niż sama krew. Na kształt tętna wpływ ma elastyczność (rozciągliwość) i średnica tętnicy. Ciśnienie w żyłę szyjnej odzwierciedla ciśnienie w prawym przedsionku, ponieważ nie ma zastawki pomiędzy żyłą szyjną a prawym przedsionkiem.

## 16.10. Tony serca

Tony serca to zjawisko akustyczne, powstające w sercu w wyniku jego skurczów. Fizjologicznie wykrywalny jest tylko pierwszy i drugi ton serca ( $S_1$ ,  $S_2$ ), chociaż trzeci ton ( $S_3$ ) też może być okazjonalnie słyszalny u zdrowych, młodych ludzi. Kiedy ciśnienie w przedsionkach jest podwyższone (np. w niewydolności serca), słyszalny może być zarówno trzeci jak i czwarty ton serca, związany, odpowiednio, z gwałtownym napełnianiem i skurczem przedsionkowym; przypomina to dźwięk galopującego konia (rytm galopowy).



Szmery serca są spowodowane wzburzeniem krwi, a łagodny szmer jest czasami słyszany u młodych ludzi w fazie wyrzutu. Patologiczne szmery są związane ze zwężeniem zastawek lub cofaniem się krwi przez niedomykające się zastawki (niedomykalność).

### **16.11. Kontrola pojemności minutowej serca i prawo Starlinga**

Pojemność minutowa jest określana przez akcję serca i objętość wyrzutową serca (pojemność minutowa = akcja serca x objętość wyrzutowa serca). Pojemność minutowa jest uzależniona od ciśnienia napełniania (obciążenie wstępne), siły wytworzonej przez mięsień sercowy, oraz ciśnienia, które musi pokonać serce pompując krew (obciążenie następcze). Zarówno akcja serca jak i siła są modulowane przez autonomiczny układ nerwowy.

### **16.12. Ciśnienie napełniania i prawo Starlinga**

Końcowo-rozkurczowe ciśnienie (EDP) prawej komory serca jest zależne od osrodkowego ciśnienia żylnego (CVP); EDP lewej komory serca jest zależne od płucnego ciśnienia żylnego. EDP i elastyczność (rozciągliwość) ściany komory odpowiadają za objętość końcowo-rozkurczową (EDV). Sztywna komora, np. z powodu zwłóknienia po niedokrwieniu lub w wyniku rozrostu mięśnia, nie będzie się rozciągała tak dobrze i będzie miała mniejszą EDV przy jakimkolwiek EDP. Gdy wzrasta EDV, siła skurczu podczas kolejnego skurczu serca także rośnie, co wiąże się ze zwiększeniem pojemności wyrzutowej. Nazywamy to zależnością Franka-Starlinga, a wykres odnoszący objętość wyrzutową do EDP nazywany jest krzywą Starlinga.

### **16.13. Znaczenie prawa Starlinga**

Najważniejszą konsekwencją prawa Starlinga jest to, że *objętości wyrzutowe lewej i prawej komory są takie same*. Gdyby wyrzut z prawej komory był wyższy niż z lewej, krew akumulowałaby się w płucach, wzrosłoby ciśnienie krwi płucnej, a płyn byłby wtłaczany do śródmiąższu płuc i pęcherzyków (obrzęk płuc). Prawdopodobnie tak się nie dzieje, ponieważ wzrost ciśnienia krwi płucnej zwiększa ciśnienie napełniania (a w konsekwencji EDV) lewej komory. Następnie wzrasta objętość wyrzutowa lewej komory zgodnie z prawem Starlinga do momentu osiągnięcia takiej samej pojemności minutowej jak prawa komora, kiedy ciśnienie w płucach przestaje rosnąć i ustalana jest nowa równowaga. Wyjaśnia to także, w jaki sposób wzrost CVP, który bezpośrednio wpływa na pojemność minutową prawej komory powoduje wzrost pojemności minutowej całego serca. Prawo Starlinga przyczynia się także do wzrostu pojemności minutowej serca podczas aktywności fizycznej, kiedy może dojść do wzrostu CVP.



*Niedociśnienie ortostatyczne.* Podczas wstawania z pozycji leżącej do stojącej siła ciężenia powoduje spłynięcie krwi do nóg i spadek CVP. To z kolei powoduje spadek pojemności minutowej serca (*zgodnie z prawem Starlinga*) i, konsekwentnie, spadek ciśnienia krwi. Niedociśnienie ortostatyczne zwykle ulega natychmiastowej korekcie w wyniku działania odruchu z baroreceptorów, który powoduje skurcz naczyń krwionośnych (podnosząc CVP), przyspieszenie akcji serca i zwiększenie pojemności minutowej oraz przywrócenie prawidłowego ciśnienia krwi. Jednak nawet u zdrowych ludzi może to okazjonalnie powodować chwilową utratę przytomności (omdlenie lub *zasłabnięcie*) z powodu zmniejszonego ukrwienia mózgu.

#### **16.14. Autonomiczny układ nerwowy i kurczliwość**

Mechanizmy leżące u podstaw prawa Starlinga są *wewnętrzną cechą charakterystyczną* mięśnia sercowego. Autonomiczny układ nerwowy stanowi źródło *zewnątrznego* oddziaływania na pojemność minutową serca. Współczulna stymulacja i adrenalina (epinefryna) przyspieszają akcję serca i siłę skurczów, podczas gdy stymulacja przywspółczulna spowalnia akcję serca. Akcja serca jest modulowana przez czynniki chronotropowe, a kurczliwość przez czynniki inotropowe; kurczliwość zmniejsza się podczas choroby (np. *niedokrwienie mięśnia sercowego*).

#### **16.15. Obciążenie następcze**

Obciążenie następcze to opór jaki musi pokonać serce swoją pracą i oczywiście powinno być tak, że wzrost obciążenia następczego zredukuje pojemność minutową serca jeżeli siła nie może ulec zwiększeniu. Obciążenie następcze jest normalnie związane z ciśnieniem w aorcie w przypadku komory lewej i ciśnieniem w tętnicy płucnej w przypadku prawej. W związku z tym wzrasta ono w przypadku wzrostu ciśnienia krwi lub w przypadku zwężenia zastawek półksiężycowatych. Jednakże pojemność minutowa serca zostaje zwykle zachowana w wyniku działania prawa Starlinga.

Kiedy wzrasta obciążenie następcze, początkowo następuje zmniejszenie frakcji wyrzutowej (proporcji EDV wyrzucanej przy uderzeniu serca) i objętości wyrzutowej. Jednakże, w związku z tym, więcej krwi pozostaje w komorze po skurczu, a pojemności minutowe dwóch stron serca przestają być zgodne. W rezultacie krew akumuluje się po stronie żyłnej a ciśnienie napełniania rośnie. Wobec tego rośnie także siła skurczu zgodnie z prawem Starlinga aż do przecięcia zwiększonego obciążenia następczego i, po kilku uderzeniach, dochodzi do przywrócenia właściwej pojemności minutowej. Mechanizm ten może okazać się nieskuteczny przy *niewydolności serca*.

## 16.16. Kontrola pojemności minutowej

Ze względu na kompensację wynikającą z prawa Starlinga, pojemność minutowa serca jest zależna tylko od ciśnienia napełniania prawej strony serca, czyli CVP oraz wpływu autonomicznego układu nerwowego na akcję serca i kurczliwość. Pojemność minutowa serca może w związku z tym zostać zachowana przy umiarkowanej chorobie serca. Jednakże, nawet jeżeli objętość wyrzutowa jest normalna, to frakcja wyrzutowa jest zmniejszona ponieważ EDV musi być wysoka aby utrzymać pojemność minutową. Wobec tego, zmniejszona frakcja wyrzutowa (<50%) i powiększone serce stanowią objaw choroby serca.

## Rozdział 17.

# Naczynia krwionośne

### 17.1. Struktura

Ściany większych naczyń krwionośnych składają się z trzech warstw: błony wewnętrznej (*tunica intima*) składający się z cienkiej warstwy komórek śródbłonna; grubej błony środkowej (*tunica media*) składającej się z mięśni gładkich i włókien elastynowych, które zapewniają jej elastyczność; oraz błony zewnętrznej (*tunica adventitia*) składającej się z fibroblastów i nerwów umieszczonych w tkance kolagenowej. Warstwy są od siebie oddzielone wewnętrzną i zewnętrzną błoną sprężystą. W dużych naczyniach błona zewnętrzna zawiera sieć naczyń krwionośnych nazywaną naczyniami naczyń (*vasa vasorum*) zaopatrującą mięsień gładki. Żyły posiadają cieńszą błonę środkową niż tętnice i zawierają mniejszą ilość mięśni gładkich. Wszystkie trzy warstwy zawierają włóknisty kolagen, który służy za szkielet, do którego przyłączone są komórki.

Komórki żylnych mięśni gładkich są wydłużone, mają 15-100  $\mu\text{m}$  długości i mają tendencję do tworzenia spirali wokół naczyń; w związku z tym światło naczynia zwęża się, gdy się kurczą.

Budowa naczyń włosowatych i najmniejszych żyłek to pojedyncza warstwa komórek śródbłonna wzmocnionych od zewnątrz blaszką podstawną o grubości 50-100 nm zawierającą kolagen. Powierzchnia wewnętrzna jest pokryta siatką glikoproteinową nazywaną glikokaliksem.

Istnieją trzy podstawowe typy naczyń włosowatych różniące się przepuszczalnością. Naczynia włosowate ciągłe mają niską przepuszczalność ponieważ połączenia pomiędzy komórkami śródmiaższowymi są bardzo ściśle i uniemożliwiają dyfuzję cząsteczek liofobowych  $>10000$  Da. Występują one w skórze, płucach, ośrodkowym układzie nerwowym i mięśniach. Fenestrowane naczynia włosowate (o ścianie okienkowej) mają mniej szczelne połączenia, a komórki śródmiaższowe dodatkowo posiadają otwory (okienka) wielkości 50-100 nm; w związku z tym są bardziej przepuszczalne. Występują w miejscach, w których duża ilość płynu lub cząsteczek musi dyfundować przez ścianę naczynia, czyli w gruczołach dokrewnych, kłębuszkach nerkowych i kosmkach jelita. Nieciągłe naczynia włosowate występują w szpiku kostnym, wątrobie, śledzionie i posiadają wystarczająco szerokie szczeliny aby mogły się przez nie przedostać krwinki czerwone.

### 17.2. Śródbłonek

Śródbłonek odgrywa kluczową rolę w regulacji napięcia ścian naczyń. W reakcji na substancje zawarte we krwi lub zmiany przepływu krwi może on syntetyzować kilka istotnych czynników rozszerzających naczynia, w tym NO (wywodzący się z nabłonka czynnik rozkurczowy, EDRF) i prostacyclinę

(prostaglandynę  $I_2$ ,  $PGI_2$ ), jak również silne czynniki powodujące skurcz ścian naczyń, takie jak endotelina-1 i tromboksan  $A_2$  ( $TXA_2$ ).

NO jest syntetyzowany przez śródbłonkową syntazę tlenku azotu (eNOS) z L-argininy. Aktywność eNOS i produkcja NO zwiększają się w wyniku działania czynników podnoszących ilość wewnątrzkomórkowego  $Ca^{2+}$ , obejmujących miejscowe mediatory takie jak bradykinina, histamina i serotonina oraz niektóre neuroprzekazniki (np. substancja P). Zwiększony przepływ (napięcie ścinające) także stymuluje produkcję NO i dodatkowo aktywuje syntezę prostacyklin. Podstawowa produkcja NO w sposób ciągły moduluje oporność żylną co wynika z odkrycia, że hamowanie eNOS powoduje wzrost ciśnienia krwi. NO hamuje także aktywację płytek i przeciwdziała zakrzepicy (nieprawidłowemu krzepnięciu krwi w naczyniach).

Endotelina-1 to peptyd złożony z 21 aminokwasów, powodujący skurcz naczyń, uwalniany ze śródbłonka w obecności wielu innych czynników powodujących skurcz naczyń, w tym angiotensyny II, hormonu antydiuretycznego (ADH; *wazopresyny*) i noradrenaliny - jego ilość może wzrastać podczas choroby lub niedotlenienia. Ponieważ blokada receptora endoteliny powoduje spadek oporu obwodowego u zdrowych ludzi, wydaje się ona przyczyniać do utrzymania właściwego ciśnienia krwi.

Eikozanoidy (związki organiczne, będące produktami przemian niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych) w postaci prostacyklin i  $TXA_2$  są syntetyzowane na szlaku cyklooksygenazy z kwasu arachidonowego, który jest wytwarzany z fosfolipidów błonowych przez fosfolipazę  $A_2$ . W większości naczyń prostacyklina odgrywa najważniejszą rolę.

## Rozdział 18.

# Kontrola ciśnienia i objętości krwi

Tkanki mogą niezależnie zmieniać przepływ krwi w swoich granicach poprzez zmianę oporu własnych naczyń. Aby ten efekt nie przenosił się na naczynia w innych tkankach, kontrolowana musi być wysokość ciśnienia zgodna ze średnim ciśnieniem krwi tętniczej (MAP). MAP wyznaczone jest przez całkowity opór obwodowy (TPR) i pojemność minutową serca ( $MAP = \text{pojemność minutowa serca} \times TPR$ ), który sam jest zależny od ośrodkowego ciśnienia żylnego (CVP). CVP jest w wysokim stopniu zależne od objętości krwi. Zmiany któregośkolwiek z tych parametrów może zmienić MAP.

*Wpływ siły ciężenia.* Kiedy znajdujemy się w pozycji stojącej, ciśnienie krwi na poziomie stopy jest o około 90 mmHg wyższe niż na poziomie serca, ze względu na wagę słupa krwi pomiędzy sercem a stopą. Podobnie, ciśnienie w głowie jest o około 30 mmHg niższe niż na poziomie serca. Ciśnienie krwi zawsze mierzy się na poziomie serca. Siła ciężenia nie wpływa na różnice ciśnień pomiędzy tętnicami a żyłami ponieważ siła ciężenia wpływa na nie w jednakowym stopniu.

### 18.1. Krótkotrwała regulacja średniego ciśnienia krwi tętniczej: odruch z baroreceptorów

Fizjologiczna regulacja zwykle związana jest z mechanizmem ujemnego sprzężenia zwrotnego. Wymaga ona czujnika wykrywającego kontrolowane zmienne (np. MAP), komparatora porównującego dane z czujnika do punktu nastawczego, oraz szlaku sprzężenia zwrotnego napędzającego czynniki efektorowe, które korygują wartość zmiennych aż do zminimalizowania różnicy pomiędzy odczytem czujnika a punktem nastawczym. Czujnik dla MAP stanowią baroreceptory (czujniki napięcia) umiejscowione w zatoce tętnicy szyjnej i łuku aorty. Zmniejszenie MAP obniża napięcie ścian tętnic i *zmniejsza* aktywność baroreceptora co prowadzi do ograniczenia impulsów wysyłanych przez nerwy aferentne do rdzenia przedłużonego, gdzie koordynowana jest aktywność autonomicznego układu nerwowego. Aktywność współczulna *rośnie*, powodując wzrost tętna i kurczliwość serca, skurcz naczyń obwodowych i wzrost TPR oraz skurcz żył zwiększający CVP. Aktywność układu przywspółczulnego *zmniejsza się* przyczyniając się do wzrostu tętna. Wobec tego MAP wraca do normy. Wzrost MAP powoduje reakcję przeciwną do opisanej powyżej.

Baroreceptory są najczulsze pomiędzy 80 a 150 mmHg, a ich czujność zwiększa się przy wysokim ciśnieniu tętna. Wykazują one także zdolność do adaptacji; jeżeli nowa wartość ciśnienia utrzymuje się przez kilka godzin, aktywność powoli powraca w stronę (ale nie do całkowitej) normy. Odruch z baroreceptorów jest istotny dla buforowania *krótkotrwałych* zmian MAP, na przykład kiedy

gwałtownie wzrasta przepływ krwi w mięśniach podczas aktywności fizycznej. Przecięcie nerwów obsługujących baroreceptor ma niewielki wpływ na średnie MAP, ale fluktuacje ciśnienia są znacznie większe.

## 18.2. Regulacja długotrwała: kontrola objętości krwi

Objętość krwi zależy od całkowitej zawartości  $\text{Na}^+$  i wody w organizmie. Substancje te są regulowane przez nerki.

Aktywacja odruchu z baroreceptorów w wyniku zmniejszenia MAP prowadzi do skurczu tętniczek nerkowych. To i sam spadek MAP powoduje redukcję ciśnienia perfuzji nerkowej, która hamuje wydalanie  $\text{Na}^+$  i wody w moczu. Stymulacja współczulna i zmniejszone ciśnienie w tętniczkach aktywuje także układ renina-angiotensyna-aldosteron (układ RAA) i produkcję angiotensyny II, silnego czynnika powodującego skurcz naczyń krwionośnych, który podnosi TPR. Angiotensyna II stymuluje także produkcję aldosteronu w korze nadnerczy, który promuje reabsorpcję jonów  $\text{Na}^+$  w nerkach. Skutkiem tego jest retencja  $\text{Na}^+$  i wody oraz wzrost objętości krwi. Odwrotnie, wzrost MAP zwiększa wydalanie  $\text{Na}^+$  i wody z organizmu.

Zmiany objętości krwi są wykrywane bezpośrednio przez receptory sercowo-płucne: receptory żylnno-przedsionkowe, które zlokalizowane są wokół połączenia pomiędzy żyłami a przedsionkami i receptory przedsionkowe w ścianie przedsionka. Skutecznie reagują one na zmiany w CVP i *objętości krwi*. Stymulacja (napiecie ścian naczyń) tłumi układ renina-angiotensyna-aldosteron i aktywność współczulną, jak również wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH, wazopresyny), który promuje reabsorpcję tylko wody w nerkach. Receptory sercowo-płucne normalnie powodują zmniejszenie napięcia – przecięcie ich nerwów eferentnych powoduje zwiększenie tętna i powoduje skurcz naczyń w jelitach, nerkach i mięśniach szkieletowych podnosząc MAP.

## 18.3. Wstrząs sercowo-naczyniowy i krwotok

*Wstrząs sercowo-naczyniowy*. Jest to ostry stan związany z niewystarczającym przepływem krwi w całym organizmie związany ze spadkiem MAP. Może być wynikiem zmniejszonej objętości krwi (*wstrząs hipowolemiczny*), masywnego rozluźnienia naczyń (*wstrząs naczyniowy*) lub ostrej niewydolności serca (*wstrząs kardiogeny*). Najczęstszą przyczyną wstrząsu hipowolemicznego jest krwotok; inne obejmują poważne poparzenie, wymioty i biegunkę (np. cholera). Wstrząs naczyniowy wynika z masywnego rozluźnienia naczyń na skutek zakażenia bakteryjnego (*wstrząs septyczny*) lub silnej reakcji alergicznej (np. na użądlenie pszczoły lub orzeszki ziemne; *wstrząs anafilaktyczny*).

Krwotok. Człowiek może stracić bez poważnych konsekwencji około 20% objętości krwi, ponieważ odruch z baroreceptorów mobilizuje krew z naczyń

pojemnościowych i zachowuje MAP. Objętość zostaje przywrócona w ciągu 24 godzin, ponieważ skurcz tętniczek redukuje ciśnienie w naczyniach włosowatych, a płyn przedostaje się z tkanek do osocza, produkcja moczu zostaje wstrzymana (zob. powyżej), a ADH i angiotensyna II stymulują pragnienie. Większa utrata krwi (30-50%) także nie musi być śmiertelna, ale tylko w przypadku wykonania transfuzji w ciągu około 1 godziny („złotej godziny”). Po tym czasie generalnie dochodzi do nieodwracalnego wstrząsu, w którym nie pomaga nawet transfuzja. Dzieje się tak ponieważ zmniejszone MAP i utrzymujący się masywny skurcz naczyń powoduje niedokrwienie tkanek i gromadzenie się toksyn i kwasów, które niszczą mikrokrążenie oraz serce i prowadzą do *niewydolności wielonarządowej*.





## Rozdział 19.

# Mikrokrążenie, naczynia limfatyczne

Mikrokrążenie składa się z najmniejszych (końcowych) tętniczek i naczyń wymiany – naczyń włosowatych oraz małych żyłek. Napływ krwi do mikrokrążenia jest regulowany przez skurcze małych tętniczek, aktywowane na drodze stymulacji współczulnej przez liczne zakończenia nerwowe w ich ściankach. Każda mała tętniczka zaopatruje wiele naczyń włosowatych rozdzielając się na kilka tętniczek końcowych, które nie są unerwione. Zamiast tego, skurcz tętniczek końcowych jest stymulowany przez miejscowe produkty metaboliczne, dzięki czemu perfuzja jest powiązana z metabolizmem. W kilku tkankach (np. krezka, skóra) występują naczynia bezpośrednio łączące małe tętniczki i żyłki.

### 19.1. Naczynia limfatyczne

Nadwyżka filtrowanego płynu przez mikrokrążenie (~8 l dziennie) powraca do krwi przez układ limfatyczny. Limfatyczne naczynia włosowate są ślepo zakończonymi bulwiastymi rurkami (średnica około 15-75  $\mu\text{m}$ ) wyłożonymi komórkami śródbłonna. Pozwalają one na wnikanie płynu, białek, bakterii i komórek nowotworowych, ale uniemożliwiają ich wydostawanie się na zewnątrz. Limfatyczne naczynia włosowate łączą się z sobą przechodząc w naczynia chłonne zbiorcze a następnie większe naczynia limfatyczne, zawierające mięśnie gładkie i zastawki jednokierunkowe. Limfa jest tłoczona dzięki skurczom mięśni gładkich i uciskaniu naczyń w wyniku ruchu ciała, do naczyń limfatycznych doprowadzających, a następnie do węzłów chłonnych, gdzie bakterie i inne obce elementy są usuwane przez fagocyty. Większość płynu ulega tutaj reabsorpcji przez naczynia włosowate, a pozostała objętość wraca naczyniami limfatycznymi odprowadzającymi i przewodem chłonnym prawym do żył podobojczykowych. Naczynia limfatyczne są także istotne dla absorpcji tłuszczów w jelitach.

### 19.2. Obrzęk

Obrzęk to opuchlizna tkanek z powodu nadmiaru płynu w przestrzeni śródmiąższowej. Powstaje on, gdy dochodzi do zwiększenia filtracji do takiego stopnia, w którym naczynia limfatyczne nie są w stanie usuwać płynu wystarczająco szybko lub w wyniku dysfunkcji drenażu limfatycznego. Ograniczony drenaż żylny (zwiększone ciśnienie żyłne) także podnosi filtrację i może prowadzić do obrzęku; pozostawanie w pozycji stojącej bez poruszania nogami uniemożliwia funkcjonowanie pompy mięśniowej, wzrasta miejscowe ciśnienie żyłne a nogi puchną. W zastoinowej niewydolności serca, osłabiona praca serca powoduje zwiększenie ciśnienia płucnego i odśrodkowego ciśnienia żylnego, co prowadzi,

odpowiednio, do obrzęku płuc (pęcherzyki wypełniają się płynem) i obrzęku obwodowego (obrzęku nóg i wątroby oraz gromadzenia się płynu w otrzewnej - *wodobrzusze*). Poważny niedobór białek może także wywołać uogólniony obrzęk i znaczną „opuchliznę” jamy brzusznej w wyniku wodobrzusza.

### 19.3. Miejscowa kontrola przepływu krwi

Tkanki same kontrolują własny przepływ krwi, aby dopasować go do swoich potrzeb. Tą zdolność dają tkankom autoregulacja, czynniki metaboliczne i autokoidy (miejscowe hormony).

*Autoregulacja.* Autoregulacja to zdolność do utrzymywania ciągłego przepływu krwi w obliczu zmienności ciśnienia. Jest to szczególnie ważne w mózgu, nerwach i sercu. W autoregulacji najważniejszą rolę pełnią dwa mechanizmy. Reakcja miogeniczna (1) obejmuje skurcz tętniczek w reakcji na wzrost napięcia ściany naczynia, prawdopodobnie w wyniku aktywacji bramkowanych napięciem kanałów  $Ca^{2+}$  w mięśniach gładkich i wnikania  $Ca^{2+}$ . Obniżenie ciśnienia i napięcia zamyka te kanały, powodując rozkurcz naczyń. Drugi mechanizm jest wynikiem działania wytwarzanych miejscowo czynników rozszerzających naczynia (2). Zwiększenie przepływu krwi rozprasza te czynniki, powodując skurcz naczyń, podczas gdy zmniejszenie przepływu pozwala na ich nagromadzenie, powodując rozszerzenie naczyń.

*Czynniki metaboliczne.* Wiele czynników metabolicznych zwiększa przepływ krwi. Najważniejsze to  $K^+$ ,  $CO_2$  i adenozylna, jak również hipoksja (niedobór tlenu w tkankach). Jony  $K^+$  są uwalniane z tkanek i w przypadku niedokrwienia; miejscowe stężenie może wzrosnąć do  $>10$  mM. Powoduje to rozkurcz, częściowo w wyniku stymulacji pompy  $Na^+-Ca^{2+}$  zwiększając w ten sposób poziom usuwania  $Ca^{2+}$  poprzez mechanizm wymiennikowy prowadząc do hyperpolaryzacji komórki. Hiperkapnia (zwiększona ilość  $CO_2$ ) i kwasica rozszerza naczynia. Adenozylna to silny czynnik rozszerzający naczynia uwalniany z serca, mięśni szkieletowych i mózgu podczas wzmożonego metabolizmu i hipoksji. Adenozylna uzyskiwana jest z monofosforanu adenozylny (AMP), produktu rozpadu trójfosforanu adenozylny (ATP) i działa stymulując produkcję cyklicznego AMP (cAMP) w mięśniach gładkich.

*Autokoidy.* W stanie zapalnym mediatory, takie jak histamina i bradykinina, powodują rozszerzenie naczyń i zwiększają przepuszczalność naczyń, co prowadzi do powstania obrzęku, ale pozwala na dostęp leukocytów i przeciwciał do uszkodzonych tkanek. Aktywacja płytek podczas procesu krzepnięcia uwalnia czynniki kurczące naczynia, serotoninę i tromboksan  $A_2$  ograniczając w ten sposób utratę krwi.

## 19.4. Krążenie w wybranych narządach

*Mięśnie szkieletowe.* Stanowią one około 50% masy ciała i w spoczynku, wykorzystują 15-20% pojemności minutowej serca; podczas wysiłku fizycznego wartość ta może wzrosnąć do >80%. Mięśnie szkieletowe najbardziej przyczyniają się do całkowitego oporu obwodowego, a współczulna regulacja przepływu krwi w mięśniach jest ważna dla odruchu z baroreceptorów.

*Mózg.* Ograniczenie dopływu krwi do mózgu powoduje utratę przytomności w ciągu kilku minut. Mózg otrzymuje około 15% pojemności minutowej serca i cechuje się dużą gęstością naczyń włosowatych. Komórki śródbłonka tych naczyń włosowatych mają bardzo ścisłe połączenia i zawierają transportery błonowe kontrolujące ruch substancji, takich jak jony, glukoza i aminokwasy i ściśle kontrolują skład płynu mózgowo-rdzeniowego. Układ ten nazywamy barierą krew-mózg; zachowuje on szczelność z wyjątkiem miejsc, w których substancje muszą być pobierane lub uwalniane do krwi (np. przysadka, splot naczyniówkowy). Może to stanowić problem przy dostarczaniu leków do mózgu, zwłaszcza antybiotyków.

Autoregulacja przepływu krwi w mózgu jest bardzo rozwinięta, zachowując stały przepływ dla przedziału ciśnień pomiędzy 50 a 170 mmHg. CO<sub>2</sub> i K<sup>+</sup> to szczególnie istotne regulatory metaboliczne w mózgu, a wzrost ich poziomu powoduje przekrwienie czynnościowe. Hiperwentylacja redukuje zawartość PCO<sub>2</sub> we krwi i może spowodować omdlenie z powodu skurczu naczyń mózgowych.

*Krążenie wieńcowe.* Serce ma duże zapotrzebowania metaboliczne i gęstą sieć naczyń włosowatych. Jest w stanie pozyskiwać niezwykle wysoki odsetek tlenu z krwi (~70%). Podczas ćwiczeń fizycznych, skrócony okres rozkurczu i zwiększone zużycie tlenu wymagają znacznie szybszego przepływu krwi, który uzyskiwany jest pod wpływem adenozyiny, K<sup>+</sup> i hipoksji. Wobec tego, serce kontroluje przepływ własnej krwi dzięki dobrze rozwiniętemu mechanizmowi przekrwienia metabolicznego. *Przelamuje* ono skurcz naczyń powstający przy udziale nerwów współczulnych i jest wspomagany przez krążącą adrenalinę (epinefrynę), która powoduje rozszerzenie naczyń poprzez receptory β<sub>2</sub>-adrenergiczne.

*Skóra.* Główna funkcja krążenia skórniego to termoregulacja. Naczynia utworzone ze spiralnych zespoleń tętniczo-żylnych (AVA), bezpośrednio łączą tętniczki i żyłki, pozwalając znacznemu strumieniowi krwi wpływać do splotu żylnego i wydzielać ciepło. AVA znajdują się głównie w dłoniach, stopach i obszarach twarzy. Temperatura jest rejestrowana w podwzgórzu. Słaba, współczulna stymulacja powoduje skurcz naczyń skórnych; dzieje się tak również po aktywacji odruchu z baroreceptorów przy niskim ciśnieniu krwi (np. blada skóra przy krwotoku i wstrząsie). Piloerekcja (podnoszenie się włosów na skórze, gęsia skórka) wykorzystuje izolujące powietrze. Podwyższona temperatura redukuje współczulną stymulację *adrenergiczną*, powodując rozszerzenie naczyń, podczas gdy aktywacja współczulnych włókien *cholinergicznych* promuje pocenie

się i uwalnianie bradykininy, która także powoduje rozszerzenie naczyń. Wzrost przepływu krwi netto może być 30-krotny.

*Krążenie płucne.* Najważniejszym mechanizmem regulującym przepływ jest niedotlenieniowy skurcz naczyń płucnych, w którym dochodzi do skurczu tętnic w przypadku hipoksji. Dzieje się tak tylko w płucach; hipoksja w innych narządach powoduje rozszerzenie tętnic krążenia dużego (zob. powyżej). Skurcz naczyń płucnych w wyniku niedotlenienia zabiera krew ze słabo wentylowanych miejsc w płucach, zachowując w ten sposób optymalny stosunek wentylacji z perfuzją.

## **19.5. Sztuczne serce i urządzenia wspomagające**

Zbudowanie sztucznego serca (pompy wporowej) jest nadal dużym wyzwaniem dla nauki. Problemy dotyczą m.in. materiałów, z których może być zbudowane sztuczne serce - muszą być one nietoksyczne i neutralne dla ludzkiego układu odpornościowego oraz układów obronnych zaangażowanych w gojenie się ran. Kolejnym problemem jest źródło energii dla sztucznego serca – takie, aby pacjent mógł się z nim poruszać. Istotną kwestią jest również zarządzanie przepływem krwi odpowiednio do zapotrzebowania organizmu. Ponadto sztuczne serce musi pompować krew nie uszkadzając lub niszcząc czerwonych krwinek w wyniku działania nadmiernych sił ścinających i długiego kontaktu z poruszającymi się częściami urządzenia. Jednym z obiecujących przykładów stałego sztucznego serca jest opracowywany nadal system AbioCor.

Aktualnie osiągnięto znaczny sukces w rozwoju urządzeń wspomagających serce w przypadku jego uszkodzenia lub osłabienia. Urządzenia te typowo wszczepia się do wnętrza ciała aby przejęły funkcje lewej komory, która pracuje z większą intensywnością niż prawa. Urządzenia te znane są jako LVAD, skrót powstał od angielskiego left ventricle assist devices – urządzenia wspomagające lewą komorę serca. Kiedy LVAD zostaje umieszczone na miejscu, serce może wykonywać mniejszą pracę dzięki dostarczeniu uzupełniającego źródła energii i wsparciu przy pompowaniu krwi. Wobec tego, kiedy LVAD zostaje zastosowane i jest używane przez krótki okres czasu można ustabilizować stan pacjenta. W przypadku stosowania przez dłuższy okres czasu, jakość życia pacjenta może ulec pewnej poprawie. Pacjent może podróżować i angażować się w inne czynności fizyczne ponieważ zapotrzebowanie na energię i fizyczne rozmiary tego urządzenia są umiarkowane.

## Rozdział 20.

# Układ oddechowy

Górne drogi oddechowe obejmują nos, gardło i krtań; dolne drogi oddechowe zaczynają się tchawicą. W klatce piersiowej, utworzonej z żeber, mostka i kręgosłupa, z posiadającą kształt kopuły przeponą oddzielającą klatkę piersiową od jamy brzusznej, znajdują się dwa płuca. Lewe płuco posiada dwa płaty, a prawe trzy. Drogi oddechowe, naczynia krwionośne i limfatyczne wnikają do każdego płuca przez wnękę płuca. Nerw błędny zawiera czuciowe włókna dośrodkowe z receptorów płucnych i zwięzające oskrzela przywspółczulne nerwy odprowadzające biegnące do dróg oddechowych; nerwy współczulne są odpowiedzialne za *rozkurcz oskrzeli*. Każdy płat płuc składa się z kilku klinowych segmentów oskrzelowo-płucnych zaopatrywanych przez własne oskrzela, tętnice i żyły. Płuca pokryte są cienką błoną (opłucną płucną) tworzącą całość z opłucną ścienną wyścielającą wewnętrzną powierzchnię klatki piersiowej. Mała przestrzeń pomiędzy opłucnymi wypełniona jest nawilżającym płynem opłucnowym.

## 20.1. Drogi oddechowe

Tchawica dzieli się na dwa oskrzela główne; ich ściany zawierają segmenty chrzęstne w kształcie litery U połączone mięśniami gładkimi. Wchodząc w obręb płuc, oskrzela główne dzielą się wielokrotnie na oskrzela płatowe, segmentowe (generacja 3 i 4) oraz małe (generacje 5-11), z których najmniejsze mają średnicę około 1 mm. Wszystkie one posiadają nieregularne płytki chrzęstne oraz grubo ułożone pasma mięśni gładkich. Długość tchawicy wynosi 10,5-12 cm, jej średnica zaś ok. 10-12 mm.

Oskrzeliki (generacje 12-16) nie posiadają tkanki łącznej i pozostają otwarte w wyniku działania otaczającej je tkanki płuc. Najmniejsze (końcowe) oskrzeliki prowadzą do oskrzelików oddechowych (generacje 17-19), które przechodzą w przewody pęcherzykowe i woreczki pęcherzykowe (generacja 23), których ściany tworzą pęcherzyki i składają się wyłącznie z komórek nabłonka. Małe pory (pory pęcherzykowe, *pory Kohna*) pozwalają na wyrównywanie ciśnienia pomiędzy pęcherzykami. Płuca osoby dorosłej zawierają około 17 milionów gałęzi i około 300 milionów pęcherzyków, zapewniających powierzchnię wymiany wielkości około 85 m<sup>2</sup>.

Krążenie oskrzelowe zaopatruje drogi oddechowe aż do oskrzelików końcowych; oskrzeliki oddechowe i struktury położone niżej otrzymują substancje odżywcze z krążenia płucnego.

## 20.2. Nabłonek i oczyszczanie dróg oddechowych

Drogi oddechowe od tchawicy do oskrzelików oddechowych są wyłożone komórkami urzęsionego nabłonka walcowatego. Komórki kubkowe i gruczoły podśluzowe wydzielają gruby na 10-15  $\mu\text{m}$  żelowy śluz, który unosi się na bardziej płynnym śluzie *fazy sol*. Synchroniczne ruchy rzęsek przemieszczają śluz i zanurzone w nim substancje w stronę gardła (oczyszczanie śluzowo-rzęskowe). Czynniki zwiększające grubość lub gęstość śluzu (np. *astma*, *mukowiscydoza*) lub osłabiające aktywność rzęsek (np. *palenie*) upośledzają oczyszczanie śluzowo-rzęskowe i prowadzą do nawracających zakażeń. Śluz zawiera substancje chroniące drogi oddechowe przed patogenami (np. *antytrypsynę*, *lizosomy*, *immunoglobulinę A*).

Komórki nabłonka tworzące ściany pęcherzyków i przewodów pęcherzykowych nie posiadają rzęsek i w dużym stopniu składają się z bardzo cienkich pneumocytów pęcherzykowych typu I (komórki pęcherzykowe; *nabłonek płaski*). Razem ze śródbłonkiem naczyń włosowatych tworzą one powierzchnię wymiany gazów (błona pęcherzykowo-włosowata). Pneumocyty typu II wydzielają surfaktant, który redukuje napięcie powierzchniowe i zapobiega zapadaniu się pęcherzyków. Makrofagi (*mobilne fagocyty*) w drogach oddechowych pochłaniają obce materiały i niszczą bakterie; w pęcherzykach zastępują rzęski w funkcji oczyszczania płuc z zanieczyszczeń.

## 20.3. Mięśnie oddechowe

Główne mięśnie oddechowe biorą udział w oddychaniu - odpowiadają za wdech; najważniejsza jest przepona; skurcz obniża kopułę przepony, zmniejszając ciśnienie w jamie klatki piersiowej i w ten sposób wciągając powietrze do płuc. Zewnętrzne mięśnie międzyżebrowe pomagają podnosząc żebra i zwiększając powierzchnię jamy klatki piersiowej. Spokojne oddychanie odbywa się zwykle z użyciem przepony, a przy dużym oporze ze strony dróg oddechowych również z użyciem mięśni wdechowych. Wydech następuje w wyniku *pasywnego cofnięcia się* płuc i ścian klatki piersiowej, ale, przy wysokim współczynniku wentylacji, towarzyszy temu zjawisku skurcz mięśni brzucha, który przyspiesza cofanie się przepony poprzez podniesienie ciśnienia w jamie brzusznej (np. aktywność fizyczna).

## 20.4. Objętość i ciśnienie w płucach

Objętość oddechowa to objętość powietrza wciągana i wypychana z płuc podczas normalnego oddychania; spoczynkowa objętość oddechowa to zwykle około 500 ml, ale zależy ona też od wieku, płci i wzrostu.

Pojemność życiowa to maksymalna objętość oddechowa, kiedy dana osoba oddycha tak głęboko, jak to tylko możliwe. Różnica w objętości pomiędzy



wydechem spoczynkowym a maksymalnym to rezerwowa objętość wydechowa; jej odpowiednikiem dla wdechu jest rezerwowa objętość wdechowa. Objętość płuc po maksymalnym wdechu to całkowita pojemność płuc, a po maksymalnym wydechu to objętość zalegająca.

Czynnościowa objętość zalegająca to objętość płuc pod koniec normalnego oddechu, kiedy mięśnie oddechowe są rozluźnione. Wyznacza ją *zewewnętrzne elastyczne zapadnięcie się* ściany klatki piersiowej i *wewnętrzne elastyczne zapadnięcie się* płuc. Są one połączone płynem znajdującym się w małej przestrzeni opłucnej, który ma, w związku z tym, ujemne ciśnienie (ciśnienie śródopłucnowe: -0,2 do -0,5 kPa). Perforacja klatki piersiowej pozwala zasysać powietrze do przestrzeni opłucnowej, co powoduje zapadanie się płuc (odma opłucnej).

Podczas wdechu rozszerzanie się jamy klatki piersiowej sprawia, że ciśnienie śródopłucnowe staje się jeszcze bardziej ujemne, co skłania płuca i pęcherzyki do zwiększenia swojej powierzchni i zredukowania ciśnienia pęcherzykowego. Powoduje to powstanie gradientu stężeń pomiędzy pęcherzykami i jamą ustną wciągającego powietrze do płuc. Podczas wydechu, ciśnienie śródopłucnowe pęcherzykowe rośnie, chociaż, z wyjątkiem przypadków wymuszonego wydechu (np. kaszel), ciśnienie śródopłucnowe pozostaje ujemne przez cały cykl ponieważ wydech jest zwykle pasywny.

Martwa przestrzeń odnosi się do objętości dróg oddechowych, która nie bierze udziału w wymianie gazów. Anatomiczna martwa przestrzeń obejmuje przestrzeń od górnych dróg oddechowych do oskrzelików końcowych. Wynosi ona około 150 mL. Pęcherzykowa martwa przestrzeń odnosi się do pęcherzyków, które nie są w stanie brać udziału w wymianie gazów; u zdrowych ludzi nie jest to istotne. Fizjologiczna martwa przestrzeń to suma anatomicznej i pęcherzykowej martwej przestrzeni.

## 20.5. Mechanika płuc

Podczas oddychania mięśnie oddechowe muszą pokonać wiele przeciwstawnych sił. Są to przede wszystkim opór elastyczny ściany klatki piersiowej i płuc oraz opór wobec przepływu powietrza (opór dróg oddechowych).

## 20.6. Podatność płuc

Podatność statyczną („rozciągalność”) płuc ( $C_L$ ) definiuje się jako zmianę objętości na jednostkę zmiany ciśnienia rozprężającego ( $C_L = \Delta V / \Delta P$ ) przy braku przepływu powietrza. Ciśnienie rozprężające to ciśnienie transmuralne (pęcherzykowo-śródopłucnowe). Ciśnienie śródopłucnowe można mierzyć przy użyciu balonu przetykowego. Przy braku przepływu powietrza, ciśnienie pęcherzykowe jest takie same jak ciśnienie w jamie ustnej (czyli zerowe). Pacjent oddycha stopniowo, a ciśnienie śródopłucnowe mierzone jest na każdym etapie wstrzymanej

objętości płuc. Krzywe wdechu i wydechu różnią się trochę od siebie (*histereza*), co jest typowe dla systemów elastycznych.

## 20.7. Badania czynnościowe płuc

Objętość płuc można mierzyć przy użyciu prostego spirometru. Opór dróg oddechowych i podatność płuc można ocenić pośrednio mierząc przepływ i objętość przy wymuszonym wydechu. Najprostszy i najszybszy pomiar to maksymalna wydechowa szybkość przepływu (PEFR). PEFR zmniejsza się w przypadku wzrostu oporu dróg oddechowych (choroba obturacyjna) i powszechnie stosuje się to badanie w obserwacji pacjentów ze stwierdzoną chorobą układu oddechowego, np. astmą. Wynik jest jednak uzależniony od pierwotnej objętości płuc.

Wykresy natężonej objętości wydechowej w funkcji czasu dostarczają dokładniejszych informacji. Pacjenci wydychają z całkowicie wypełnionych płuc do osiągnięcia objętości zalegającej w najszybszym możliwym czasie; jest to natężona pojemność życiowa (FVC). Natężona objętość wydechowa jednosekundowa ( $FEV_1$ ) odzwierciedla opór dróg oddechowych; zwykle wyraża się go w postaci proporcji w stosunku do FVC ( $FEV_1/FVC$ ) w celu skorygowania wyniku o objętość płuc, a jego wartość to zwykle 0,75-0,90. Można go użyć do różnicowego diagnozowania chorób obturacyjnych (zwiększony opór dróg oddechowych) i restrykcyjnych (zmniejszona podatność płuc). W astmie, na przykład,  $FEV_1/FVC$  typowo wynosi  $>0,7$ . W chorobach restrykcyjnych (np. zwłóknienie płuc),  $FEV_1$  i FVC są niskie, ale stosunek  $FEV_1/FVC$  jest normalny lub nawet podwyższony.

## 20.8. Skład powietrza i prawa dotyczące gazów

Suche powietrze zawiera 78,1%  $N_2$  i 21%  $O_2$ ; inne gazy stanowią pozostałe 0,9%, ale zwykle są włączane do liczby określając ilość azotu (tzn.  $N_2=79\%$ ). Niewielka ilość  $CO_2$  w powietrzu ( $<0,04\%$ ) jest zwykle pomijana.

## 20.9. Przenoszenie tlenu i dwutlenku węgla przez krew

### Tlen

Spoczynkowe zużycie  $O_2$  u dorosłych wynosi  $\sim 250 \text{ ml min}^{-1}$  i wzrasta do  $> 4000 \text{ ml min}^{-1}$  podczas dużego wysiłku fizycznego. Rozpuszczalność  $O_2$  w osoczu jest jednak niska i przy  $PO_2$  wynoszącym 13 kPa, krew zawiera jedynie  $3 \text{ ml min}^{-1}$  rozpuszczonego tlenu. Większość  $O_2$  jest wobec tego przenoszona w hemoglobinie w czerwonych krwinkach.

Każdy gram hemoglobiny może wiązać się z 1,34 ml tlenu i, wobec tego, przy stężeniu hemoglobiny [Hb] wynoszącym  $150 \text{ g l}^{-1}$ , krew może zawierać maksymalnie  $200 \text{ ml } O_2 \text{ L}^{-1}$  (pojemność  $O_2$ ). Rzeczywista ilość tlenu związanego z hemoglobiną (zawartość  $O_2$ ) zależy od  $PO_2$ , a procentowe nasycenie  $O_2$  = zawartość/pojemność x 100.



*Pobieranie i dostarczanie tlenu.* Wysokie  $PO_2$  w płucach wspomaga wiązanie się  $O_2$  z hemoglobiną, podczas gdy niskie  $PO_2$  w tkankach wspomaga jego uwalnianie. Krzywa dysocjacji przesuwana się w prawo (zmniejszone powinowactwo, wspomaga uwalnianie  $O_2$ ) w wyniku spadku pH, wzrostu  $PCO_2$  (efekt Bohra) i wzrostu temperatury, który występuje w aktywnych tkankach. Metaboliczny produkt uboczny 2,3-difosfoglicerol (2,3-DPG) także powoduje przesunięcie w prawo. W płucach,  $PCO_2$  spada, pH konsekwentnie rośnie, a temperatura jest niższa; wszystkie te czynniki zwiększają powinowactwo i przesuwają krzywą w lewo, umożliwiając pobór tlenu.

*Tlenek węgla.* Tlenek węgla (CO) wiąże się z hemoglobiną 240 razy mocniej niż tlen i zajmując miejsca wiązania tlenu zmniejsza pojemność  $O_2$ . Jednakże, inaczej niż w anemii, CO zwiększa także powinowactwo i przesuwana krzywą dysocjacji w lewo, utrudniając uwalnianie tlenu do tkanek. Wobec tego, jeżeli 50% hemoglobiny zwiąże się z CO,  $PO_2$  musi spaść znacznie poniżej poziomu wystarczającego w przypadku niedokrwistości aby uwolnić tą samą ilość tlenu, co wywołuje objawy poważnego niedotlenienia (ból głowy, drgawki, śpiączka, zgon).

*Hemoglobina płodu.* Hemoglobina płodowa (HbF) wiąże się z 2,3-DPG mniej silnie niż hemoglobina dorosłych (HbA) i w związku z tym krzywa dysocjacji przesuwana się w lewo. Umożliwia to transfer  $O_2$  z krwi matki do płodu, gdzie tętnicze  $PO_2$  wynosi tylko około ~5 kPa.

## Dwutlenek węgla

$CO_2$  powstaje w tkankach i jest transportowany do płuc skąd zostaje wydalany. Krew może przetransportować dużo więcej  $CO_2$  niż  $O_2$ .  $CO_2$  jest transportowany w postaci dwuwęglanu, związków karbaminowych lub po prostu rozpuszczony w osoczu.

*Dwuwęglan.* Około 60% dwutlenku węgla jest przetransportowane w formie dwuwęglanu. Woda i  $CO_2$  łączą się tworząc kwas węglowy ( $H_2CO_3$ ), a następnie dwuwęglan ( $HCO_3^-$ ):  $CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$ . Lewa strona równania przebiega zwykle wolno, ale przyspiesza gwałtownie w obecności anhidrazy węglanowej, znajdującej się w czerwonych krwinkach. Dwuwęglan tworzy się zatem na zasadzie preferencyjnej w czerwonych krwinkach, z których łatwo dyfunduje na zewnątrz. Czerwone krwinki są jednak nieprzepuszczalne dla jonów  $H^+$  i, w celu zachowania neutralności elektrycznej, wnikają do nich jony  $Cl^-$  (przesunięcie chlorkowe). Jony  $H^+$  chętnie wiążą się z odtlenioną (*zredukowaną*) hemoglobiną (która działa jako bufor) i w związku z tym następuje niewielki wzrost  $[H^+]$ , który nie zakłóca dalszego tworzenia się dwuwęglanu. *Natleniona* hemoglobina nie wiąże się tak chętnie z  $H^+$  i, wobec tego, w płucach dochodzi do dysocjacji  $H^+$  z hemoglobiny i przesunięcia równania  $CO_2$ - $HCO_3^-$  w lewo, wspomagając uwalnianie  $CO_2$  z krwi; odwrotny proces zachodzi w tkankach. Przyczynia się to do powstania efektu Haldena, który oznacza, że dla każdej wartości  $PCO_2$ , zawartość  $CO_2$  w natlenionej krwi jest mniejsza niż we krwi odtlenionej.

*Związki karbaminowe.* Związki te tworzą się w wyniku reakcji  $CO_2$  z grupami

aminowymi białek:  $\text{CO}_2 + \text{białko-NH}_2 \rightleftharpoons \text{białko-NHCOOH}$ . Najczęściej występującym białkiem we krwi jest hemoglobina, która w połączeniu z  $\text{CO}_2$  tworzy karbaminohemoglobinę.

*Rozpuszczony dwutlenek węgla.*  $\text{CO}_2$  jest 20 razy bardziej rozpuszczalny niż  $\text{O}_2$  w osoczu, a ~10%  $\text{CO}_2$  we krwi przenoszone jest w formie roztworu.

## 20.10. Hiperwentylacja i hipowentylacja

Hiperwentylacja (nadmierna wentylacja) i hipowentylacja (niedostateczna wentylacja) definiowane są przy pomocy tętniczego  $\text{PCO}_2$ , co oznacza, że pacjenta uważa się za *hiperwentylującego* kiedy  $\text{PCO}_2 < 5,3$  kPa, i hipowentylującego kiedy  $\text{PCO}_2 > 5,9$  kPa.

Szybkie oddychanie w trakcie wysiłku fizycznego *nie oznacza* hiperwentylacji ponieważ jest właściwe wobec zwiększonej produkcji  $\text{CO}_2$ , a  $\text{PCO}_2$  nie spada. Hiperwentylacja normalnie nie może powodować wzrostu zawartości tlenu ponieważ hemoglobina tętnicza jest już niemal całkowicie nasycona. Spadek  $\text{PCO}_2$  (hipokapnia) podczas hiperwentylacji powoduje zawroty głowy i zaburzenia widzenia spowodowane skurczem naczyń mózgowych oraz skurcze mięśniowe. Hiperwentylacja może być wynikiem bólu, hysterii i silnych emocji. Hipowentylacja powoduje wysokie  $\text{PCO}_2$  (hiperkapnia) i niskie  $\text{PO}_2$  (hipoksja) i może być wynikiem urazu głowy lub chorób układu oddechowego.

## 20.11. Kontrola oddechu

Wentylacja płuc zapewnia tlen dla tkanek i pozwala na usuwanie  $\text{CO}_2$ . Wobec tego oddychanie musi być ściśle powiązane z metabolizmem, aby osiągnąć adekwatny dopływ tlenu i zapobiegać gromadzeniu się  $\text{CO}_2$ .

Ośrodkowy generator wzorca oddechowego umiejscowiony w pniu mózgu ustala podstawowy rytm i schemat wentylacji oraz kontroluje mięśnie oddechowe. Jego praca jest modulowana przez wyższe ośrodki i informacje zwrotne z receptorów, w tym chemoreceptorów i mechanoreceptorów płucnych. Sieci neuronowe związane z oddychaniem są bardzo złożone, ponieważ oddychanie musi być skoordynowane z przełykaniem i mową i nie zostały w pełni opisane.

## 20.12. Pień mózgu i ośrodkowy generator wzorca oddechowego

Pień mózgu zawiera rozproszone grupy neuronów oddechowych przebiegające w moście lub rdzeniu przedłużonym, które działają wspólnie jako ośrodkowy generator wzorca oddechowego. Niektóre neurony wykazują aktywność wyłącznie podczas wdechu lub wydechu i wykazują one wzajemne hamowanie.

Rdzeń przedłużony zawiera grzbietowe i brzuszne grupy oddechowe, które otrzymują informacje z chemoreceptorów i receptorów płucnych i napędzają neurony motoryczne mięśni oddechowych (międzyżebrowych, przepony,

brzusznym). Rdzeniowe grupy oddechowe także dostarczają impulsów wstępujących i otrzymują impulsy zstępujące z ośrodka pneumatotaksji w móście, który odgrywa kluczową rolę w prawidłowym oddychaniu. Ośrodek pneumatotaksji otrzymuje impulsy z podwzgórza i wyższych ośrodków mózgu, koordynuje funkcje homeostatyczne rdzenia przedłużonego czynnikami takimi jak emocje i temperatura oraz wpływa na schemat oddychania. Kontrola zależna od woli odbywa się przy udziale korowych neuronów ruchowych w drogach piramidowych, która omija neurony oddechowe w pniu mózgu.

## 20.13. Stosunek wentylacji do perfuzji i przeciek prawo-lewy

### Stosunek wentylacji do perfuzji

W stanie spoczynku, całkowita wentylacja pęcherzykowa ( $V_A$ ) jest zbliżona do całkowitej perfuzji kapilar płucnych ( $Q$ ), czyli około  $5 \text{ l min}^{-1}$ .

Dla optymalnej wymiany gazowej, wszystkie obszary płuc powinny posiadać idealny stosunek wentylacji do perfuzji ( $V_A/Q$ ) wynoszący 1. Kiedy wartości znacznie odbiegają od 1, w górę lub w dół, taką sytuację określamy mianem niedopasowania wentylacji do perfuzji. Na przykład, w przecieku prawo-lewym wentylacja wynosi 0, a  $V_A/Q = \infty$ ; natomiast kiedy zator blokuje tętnicę płucną, perfuzja z części płuc zaopatrywanej przez tę tętnicę wynosi 0, a  $V_A/Q=0$ . Obszary płuc posiadające wartość  $V_A/Q$  znacznie przekraczającą 1 cechują się nadmierną wentylacją, a krew z nich wypływająca ma niskie  $PO_2$  i wysokie  $PCO_2$  (efekt martwej przestrzeni).

Obszary płuc posiadające wartość  $V_A/Q$  znacznie poniżej 1 cechują się efektem przecieku lub domieszki żyłnej; dochodzi do pewnej wymiany gazów ale krew ma  $PO_2$  niższe niż normalnie i wyższe  $PCO_2$ .

### Wpływ grawitacji

Ciśnienie krwi u podstawy płuc jest wyższe niż na ich szczycie - ze względu na masę kolumny krwi. To podwyższone ciśnienie rozciąga płucne naczynia krwionośne u podstawy płuc i tym samym zwiększa przepływ krwi. Z kolei przepływ krwi na szczycie płuc może zostać zmniejszony w przypadku spadku ciśnienia krwi w żyłach płucnych poniżej ciśnienia pęcherzykowego, kiedy dochodzi do kompresji naczyń. W rezultacie, w pozycji stojącej, przepływ krwi w płucach zmniejsza się postępująco w miarę przemieszczania się krwi z dołu płuc do góry.

### Przeciek prawo-lewy

Część przepływu żylnego w krążeniu oskrzelowym i wieńcowym omija płuca i wpada, odpowiednio, do żyły płucnej i lewej komory serca. Natleniona krew z płuc zostaje w ten sposób zmieszana z krwią żylną. Są to anatomiczne przecieki prawo-lewe, które odpowiadają za <2% pojemności minutowej serca u osób

zdrowych. Większe przecieki mogą wystąpić w przebiegu chorób, kiedy duże obszary płuc nie są wentylowane (np. zapadnięcie się płuc, zapalenie płuc), lub z powodu wrodzonej wady serca.

Obliczając wpływ przecieku prawo-lewego na krew tętniczą należy wziąć pod uwagę zawartość tlenu i dwutlenku węgla. W przypadku 20% przecieku, 80% krwi przepływającej przez płuca będzie miało prawidłową zawartość  $O_2$  i  $CO_2$  w krwi tętniczej, odpowiednio 200 i 480  $mL\ l^{-1}$ , podczas gdy 20% krwi omijającej płuca będzie charakteryzowało się normalnymi wartościami żylnymi wynoszącymi odpowiednio 150 i 520  $mL\ l^{-1}$ . Po połączeniu krew będzie zawierać  $(200 \times 0,8) + (150 \times 0,2) = 190\ ml\ l^{-1}$  tlenu i  $(480 \times 0,8) + (520 \times 0,2) = 488\ mL\ l^{-1}$  dwutlenku węgla. Na krzywych dysocjacji powoduje to spadek  $PO_2$  z 13 do 9 kPa, podczas gdy  $PCO_2$  rośnie bardzo nieznacznie z 5,3 do 5,5 kPa ze względu na stromy przebieg krzywej. Zmiany w  $PCO_2$  i  $PO_2$  pobudzają chemoreceptory i zwiększają wentylację, tak więc tętnicze  $PCO_2$  powraca do normy. Jednakże, zwiększona wentylacja nie jest w stanie podnieść zawartości tlenu we krwi ponieważ hemoglobina we krwi przepływającej przez płuca jest bliska nasycenia. Wobec tego, przeciek prawo-lewy generalnie skutkuje *niskim tętniczym  $PO_2$* , ale *normalnym lub niskim  $PCO_2$* .

## Rozdział 21.

# Układ moczowy

Nerki odpowiadają za równowagę wodno-elektrolitową, gospodarkę kwasowo-zasadową, jak również pełnią funkcję hormonalną. Osocze jest filtrowane przez naczynia włosowate w kłębuszku nerkowym, a struktura filtratu modyfikowana zostaje przez resorpcję i sekrecję w nefronach. Średnia objętość wydalanego moczu to ~1,5 l dziennie (wartości graniczne to < 1 l i nawet do 20 l dziennie).

Nerki są usytuowane po obu stronach kręgosłupa, za otrzewną. Tętnice nerkowe, żyły, układ limfatyczny oraz nerwy znajdujące się we wnękach naczyniowych. Stąd wychodzą miedniczki nerkowe, przechodząc w moczowód. Nerka otoczona jest włóknistą torebką nerkową. W środku znajduje się jaśniejszy rdzeń otoczony ciemniejszą korą, który zawiera w sobie trójkątne płyty lub piramidy nerkowe. Korę tworzą fragmenty nefronu: kłębuszki nerkowe, kanaliki proksymalne oraz dystalne (dalsze) nefronów. Pętla Henlego oraz kanaliki zbiorcze (cewka zbiorcza) prowadzą do rdzenia. Każda nerka składa się z ok. 1 miliona nefronów. Przewody zbiorcze zbiegają się do brodawki nerkowej na wierzchołku każdej z piramid i przechodzą do kielichów i stamtąd do miedniczki nerkowej. Mocz jest transportowany przez moczowód do pęcherza moczowego.

### 21.1. Nefron

Na początku każdego nefronu znajduje się torebka Bowmana. Otacza ona kłębuszki nerkowe zbierające filtrat, kolejne części nefronu to kanalik proksymalny, pętla Henlego, kanalik dystalny i kanalik zbiorczy. Istnieją dwa typy nefronów – z kłębuszkami nerkowymi znajdującymi się po zewnętrznej stronie kory z krótką pętlą Henlego (nefrony korowe ~85 %) oraz te, gdzie kłębuszki nerkowe są blisko granicy korowo-rdzeniowej z długą pętlą Henlego (nefrony przyrdzeniowe ~15%).

W kłębuszku nerkowym dochodzi do ultrafiltracji z osocza.

Kanalik proksymalny jest kręty, gdy opuszcza torebkę Bowmana, ale prostuje się przed przejściem w ramię zstępujące w pętli Henlego w rdzeniu. Ściany kanałika tworzą komórki *nabłonka walcowatego* z obecnymi na jego powierzchni *mikrokosmkami* po stronie wewnętrznej, co zwiększa powierzchnię kanałika około 40-krotnie. Wąskie połączenia ograniczają dyfuzję przez luki między komórkami. Główną funkcją kanałika proksymalnego jest resorpcja zwrotna.

Wąska część pętli Henlego (~20 μm szerokości) zbudowana jest z komórek nabłonka jednowarstwowego płaskiego bez mikrokosmków. Grubsza część ramienia wstępującego pętli Henlego składa się z komórek nabłonka walcowatego podobnych do tych w kanałiku proksymalnym, lecz z niewielką ilością mikrokosmków. W miejscu, gdzie pętla spotyka się z aparatem przykłębuszkowym, po

ponownym przejściu do rdzenia, jej ścianka zbudowana jest ze zmodyfikowanych komórek płamki gęstej. Pętla Henlego jest ważna z punktu widzenia produkcji zagęszczonego moczu.

Kanalik dystalny w swojej funkcji podobny jest do korowych przewodów zbiorczych. Oba zawierają w sobie komórki podobne do tych w grubszym ramieniu wstępującym pętli Henlego. W kanalik zbiorczym, te komórki główne (syn. podstawowe) przeplatają się z komórkami wtrąconymi (syn. wstawkowymi) o różnej morfologii i funkcji; biorą one udział w utrzymaniu równowagi kwasowo-zasadowej. Przewód zbiorczy odgrywa ważną rolę w homeostazie wodnej.

## 21.2. Krążenie nerkowe

Nerki otrzymują ~20% pojemności minutowej serca. Tętnica nerkowa przechodzi przez wnęki nerkowe oraz dzieli się na tętnice międzypłatowe biegnące między piramidami nerkowymi do granicy korowo-rdzeniowej, gdzie następnie rozdzielają się one na tętnice łukowate, od których odchodzą tętnice międzypłacikowe przechodzące do kory. Od nich z kolei odchodzą tętniczki doprowadzające kłębuszków nerkowych. Naczynia włosowate kłębuszków nerkowych są miejscem, gdzie odbywa się filtracja i przechodzą w tętniczkę odprowadzającą. Tętniczki doprowadzające oraz odprowadzające zapewniają główny opór wobec nerkowego przepływu krwi. Tętniczki odprowadzające rozgałęziają się tworząc sieć rurek kapilarnych w rdzeniu wokół kanalików proksymalnych i dystalnych (okołokanalikowe naczynia włosowate). Naczynia włosowate znajdujące się blisko granicy korowo-rdzeniowej zakręcają do rdzenia tworząc naczynia proste otaczające pętlę Henlego; jest to jedyna droga dopływu krwi do rdzenia. Wszystkie naczynia włosowate przechodzą w żyły nerkowe.

*Regulacja nerkowego przepływu krwi.* Zwężenia doprowadzających i odprowadzających tętniczek silnie wpływają na proces filtracji. Nerki wykazują wysoki poziom autoregulacji za sprawą zarówno reakcji miogennej jak i przez obecność płamki gęstej. Wykrywa ona poziom filtracji i produkuje adenozyne, która powoduje skurcz tętniczek odprowadzających zmniejszając w ten sposób filtrację. Noradrenalina (norepinefryna) z nerkowych nerwów współczulnych zwęża zarówno doprowadzające jak i odprowadzające tętniczki oraz podnosi poziom reniny, a przez to również angiotensyny II (czynnik zwężający naczynia). Wiele obwodowych czynników zwężających naczynia (takich jak endotelina, angiotensyna II) ma wpływ na produkcję rozszerzającej naczynia prostaglandyny w nerkach. Ochronia ona w ten sposób nerkowy przepływ krwi.

## 21.3. Hormony i nerki

Praca nerek zależy od różnych hormonów, które mają wpływ na regulację jonów i wody (np. hormon antydiuretyczny, aldosteron). Renina (która jest

enzymem) jest produkowana przez aparat przykłębuszkowy i wspomaga tworzenie angiotensyny. Erytropoetyna syntezowana przez komórki śródmiąższowe w korze stymuluje produkcję czerwonych krwinek. Witamina D metabolizowana do formy czynnej w nerkach (1,25-dihydroksycholekalcyferol) jest związana z regulacją  $Ca^{2+}$  i fosforanu. Prostaglandyny są także wytwarzane w nerkach i mają wpływ na nerkowy przepływ krwi.

Inny niedawno odkryty enzym produkowany przez nerkę to renalaza - oksydaza aminowa, zawierająca nukleotyd flawino-adeninowy (FAD). Katalizuje ona proces degradacji katecholamin i tym samym wpływa na układ sercowo naczyniowy i ciśnienie tętnicze krwi.

## 21.4. Filtracja nerkowa

Ściany tętniczki odprowadzającej związane są z *komórkami przykłębuszkowymi* produkującymi reninę; istnieje dużo zakończeń nerwów współczulnych. Sieć naczyń włosowatych kłębuszka nerkowego otoczona jest torebką Bowmana, a jej wewnętrzną powierzchnię pokrywają specjalne komórki nabłonkowe (podocyty). Kłębuszek nerkowy przeplata się z komórkami mezangium, które są komórkami fagocytującymi (pochłaniają duże cząsteczki) i kurczliwymi; skurcz może ograniczyć powierzchnię filtracji i modyfikować ten proces. Komórki mezangium znajdują się również pomiędzy torebką, a płamką gęstą.

## 21.5. Przesączanie kłębuszkowe

Osocze filtrowane jest w kłębuszkach nerkowych za pomocą ultrafiltracji (czyli na poziomie cząsteczkowym), a filtrat przechodzi do kanalika proksymalnego. Współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR) wynosi u ludzi  $\sim 125 \text{ ml min}^{-1}$ . Przepływ nerkowy osocza wynosi  $\sim 600 \text{ ml min}^{-1}$  w związku z czym, ilość osocza filtrowanego do nefronu (frakcja filtracyjna) wynosi  $\sim 20\%$ . Płynty oraz substancje rozpuszczone muszą przejść trzy bariery filtracyjne:

1. Śródbłonek naczyń włosowatych kłębuszka nerkowego, dzięki okienkowej budowie (pory 70 nm) jest około 50 razy bardziej przepuszczalny niż w większości tkanek.
2. Wyspecjalizowana kapilarna błona podstawna zawierająca ujemnie naładowane glikoproteiny jest uważana za główne miejsce zachodzenia ultrafiltracji.
3. Zmodyfikowane komórki nabłonkowe (podocyty) o długich odnogach (*wyrostki podstawowe*), które otaczają naczynia włosowate i mają wiele wyrostków stopowatych bezpośrednio stykających się z błoną podstawną. Regularne przerwy pomiędzy wyrostkami stopowatymi nazywane są szczelinami filtracyjnymi. Nie przepuszczają one dużych cząsteczek. Podocyty podtrzymują błonę podstawną oraz podobnie jak



komórki mezangium mogą mieć właściwości fagocytyjące oraz częściowo kurczliwe.

Przepuszczalność bariery filtracyjnej jest zależna od wielkości cząsteczek. Substancje o masie cząsteczkowej  $< 7000$  Da przechodzą swobodnie. Większe cząsteczki do poziomu  $70\ 000 - 100\ 000$  Da mają ograniczony dostęp, natomiast w przypadku cząsteczek powyżej  $100\ 000$  Da filtracja praktycznie nie zachodzi.

## 21.6. Czynniki decydujące o współczynniku przesączania kłębuszkowego

GFR zależy od różnicy między hydrostatycznym i onkotycznym ciśnieniem w naczyniach włosowatych kłębuszka nerkowego i torebce Bowmana. Ciśnienie w naczyniach włosowatych kłębuszka nerkowego ( $P_c$ ) jest większe w tym miejscu niż w jakimkolwiek innym ( $\sim 48\text{mmHg}$ ) ze względu na wyjątkowy układ tętniczek doprowadzających i odprowadzających oraz niski opór w tętnicy doprowadzającej i wysoki w odprowadzającej.

## 21.7. Pomiar współczynnika przesączania kłębuszkowego oraz pojęcie klirensu

Jeżeli substancja X jest swobodnie filtrowana i nie nastąpiła jej resorpcja lub sekrecja w nefronie, to ilość pojawiająca się w moczu w ciągu minuty musi równać się ilości filtrowanej przez minutę. Dlatego też, jeżeli stężenie substancji X w osoczu wynosi  $C_p$ , a jej stężenie w moczu to  $C_u$ , natomiast objętość wydalonego moczu w ciągu minuty to  $V$ , to  $C_u \times \text{GFR} = C_p \times V$ , lub  $\text{GFR} = (C_u \times V) / C_p$ .

Kreatynina, stopniowo uwalniana z mięśni szkieletowych, jest często używana do klinicznych pomiarów GFR ponieważ jest łatwo filtrowana lecz nieresorbowana; dochodzi do niewielkiej sekrecji, jest to jednak niewielki błąd, chyba że stężenie kreatyniny w osoczu lub GFR jest niezwykle niskie. Bardziej dokładne pomiary dokonywane są za pomocą wlewu polisacharydu inuliny, która nie jest ani resorbowana ani wydzielana.

Technika ta znana jest jako metoda oznaczania klirensu. Wyraz klirens może zostać omylnie zinterpretowany, ponieważ nie odnosi się do samego procesu. Jest jedynie sposobem na obserwowanie, jak nerki radzą sobie z poszczególnymi substancjami. Jest to objętość osocza, którą należałoby całkowicie wyczyścić z substancji w ciągu minuty, aby taka ilość substancji znalazła się w moczu, lub: klirens  $= (C_u \times V) / C_p$  (czyli ten sam wzór, co powyżej). Dlatego też klirens inuliny równy jest GFR. Jeżeli substancja zostaje resorbowana w nefronie jej klirens będzie niższy niż GFR, a, jeżeli jest wydzielana, jej klirens będzie wyższy niż GFR. Niektóre całkowicie resorbowane substancje mają zerowy klirens dopóki mechanizm resorpcji nie zostanie nasycony (np. glukoza).

Przepływ nerkowy osocza (RPF) może zostać zmierzony w podobny sposób



wprowadzając kwas para-aminohipurowy (PAH), który przy niskim stężeniu jest całkowicie usuwany z krwi nerkowej zarówno przez filtrację, jak i sekrecję nie pozostawiając nic w ujściu żylnym. Ilość pojawiająca się w moczu musi się zatem równać ilości wpływającej do nerek. Stąd wniosek, że klirens PAH równy jest RPF. Frakcja przefiltrowana (GFR/RPF: patrz wyżej) może zostać oszacowana na podstawie klirensu inuliny/ klirensu PAH. Przepływ nerkowy krwi jest równy  $RPF/(1-\text{hematokryt})$ .

## 21.8. Resorpcja i wydzielanie; kanalik proksymalny

U zdrowego dorosłego człowieka wpływa dziennie do kanalika proksymalnego ~180 l filtratu. Znaczna część musi zostać resorbowana, żeby zapobiec utracie wody oraz innych płynów. Gdy filtrat przepływa przez nefron, jest on stopniowo modyfikowany przez resorpcję substancji do krwi i sekrecję do płynu cewkowego. Resorpcja lub sekrecja danej substancji może zostać określona na podstawie jej klirensu.

## 21.9. Kanalikowe procesy transportu

Resorpcja i sekrecja dotyczą transportu substancji poprzez nabłonek kanalikowy: dzieje się tak za pomocą dyfuzji na powierzchni ciasnych połączeń oraz bocznych przestrzeniach międzykomórkowych (szlak pozakomórkowy), a proces ten napędzany jest różnicami stężeń oraz gradientów osmotycznych lub elektrycznych lub odbywa się za pomocą aktywnego transportu poprzez same komórki nabłonkowe (szlak transkomórkowy). Ruch rozpuszczonych substancji pomiędzy przestrzenią okołokanalikową a naczyniami włosowatymi możliwy jest dzięki przepływowi i dyfuzji; przepływ wody możliwy jest dzięki siłom Starlinga.

Aktywny transport dotyczy białek nazywanych transporterami, które przenoszą substancje przez błony komórkowe. Pierwotny transport aktywny bezpośrednio wykorzystuje trójfosforan adenozy (ATP) np. pompa  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaza}$ . Wtórny transport aktywny korzysta z gradientu stężenia powstałego dzięki energii wytworzonej przez pierwotny transport aktywny. Najczęściej jest to gradient  $\text{Na}^+$  wytworzony przez *pompę  $\text{Na}^+$* , przy czym ten ostatni odgrywa ważną rolę w nerkowej resorpcji i sekrecji. Symportery (czy też *współtransportery*) przenoszą substancje w tym samym kierunku co (na przykład)  $\text{Na}^+$ , podczas gdy antyportery robią to w przeciwnym kierunku.

Tempo *dyfuzji* przez błony komórkowe jest przyspieszane przez kanały jonowe i uniportery (transportery przenoszące wyłącznie jedną substancję), które skutecznie zwiększają przepuszczalność błony dla niektórych substancji: nazywa się to dyfuzją ułatwioną i może być regulowane za pomocą hormonów i leków.

## 21.10. Kanalikowy transport maksymalny

Istnieje ograniczenie co do tempa, z jakim może działać transporter, w związku, z czym dla każdej substancji istnieje maksymalne tempo resorpcji i sekrecji. Nazywa się to kanalikowym transportem maksymalnym ( $T_m$ ). Na przykład, glukoza jest zazwyczaj całkowicie resorbowana w kanaliku proksymalnym i żadna jej frakcja nie jest wydalana z moczem. Jednakże, kiedy stężenie filtratu glukozy podnosi się ponad próg nerkowy, transportery osiągają stan nasycenia, a glukoza pojawia się w moczu.

## 21.11. Kanalik proksymalny

Znaczna część glukozy, aminokwasów, fosforu i wodorowęglanów jest resorbowana w kanaliku proksymalnym, razem z 60-70%  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ , mocznika i wody.

## 21.12. Pętla Henlego i kanalik dystalny

Pętla Henlego i kanalik dystalny pozwalają na to by mocz stał się stężony dzięki wytworzeniu wysokiej osmolalności w rdzeniu, co z kolei sprawia, że resorpcja wody ma miejsce z dala od kanalika zbiorczego. Kanalik dystalny reguluje również wydalanie jonów  $\text{K}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  i utrzymanie właściwej równowagi kwasowo-zasadowego.

### Pętla Henlego

Płyn, który wpływa do ramienia zstępującego pętli Henlego jest izotoniczny ( $\sim 290 \text{ mosmol (kg H}_2\text{O)}^{-1}$ ). Generowanie wysokiej osmolalności w rdzeniu zależne jest od zróżnicowanej przepuszczalności wobec wody i innych substancji w różnych obszarach pętli, jak również od aktywnego transportu jonów w grubszym ramieniu wstępującym i wzmocnienia przeciwprądowego. Cienkie ramię zstępujące pozwala na przepuszczanie wody, ale nie przepuszcza mocznika. Grubsze ramię wstępujące nie pozwala na przepuszczanie wody, ale przepuszcza mocznik; charakteryzuje się także wysoką przepuszczalnością dla jonów  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$ .

### Kanalik dystalny i zbiorczy

Do kanalika dystalnego wpływa płyn hipotoniczny ( $\sim 90 \text{ mosmol (kg H}_2\text{O)}^{-1}$ ). Co więcej kanalik dystalny i korowy kanalik zbiorczy stanowią części nefronu nieprzepuszczalne dla mocznika. Są one również także nieprzepuszczalne dla wody (za wyjątkiem obecności hormonu antydiuretycznego (ADH, wazopresyna)). W obecności ADH woda przemieszcza się do śródmiąższu korowego, a płyn kanalikowy osiąga maksymalną osmolalność  $\sim 290 \text{ mosmol (kg H}_2\text{O)}^{-1}$  (izotoniczny). Płyn ten w odróżnieniu od osocza zawiera znikomą ilość jonów  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  i  $\text{HCO}_3^-$ ; z powodu ich resorpcji zwrotnej. Miejsce jonów zastąpił mocznik. Płyn ten podlega dalszemu zagęszczeniu w miarę resorpcji wody, pamiętając że

kanalik dystalny i korowy kanalik zbiorczy są nieprzepuszczalne dla mocznika.

Rdzeniowy przewód zbiorczy staje się również przepuszczalny dla wody w obecności ADH. Woda jest resorbowana ze względu na wysoką osmolalność śródmiąższu rdzeniowego. Maksymalna osmolalność moczu może sięgać wartości  $1400 \text{ mosmol (kg H}_2\text{O)}^{-1}$  pod warunkiem maksymalnej stymulacji ze strony ADH; brak ADH powoduje rozcieńczenie moczu i tym samym niskie wartości osmolalności ( $\sim 60 \text{ mosmol (kg H}_2\text{O)}^{-1}$ )

*Mocznik.* Rdzeniowy kanalik zbiorczy jest stosunkowo przepuszczalny dla mocznika, który dyfunduje w stronę niższego gradientu stężenia do rdzenia, a następnie do wstępującego ramienia pętli Henlego. Mocznik jest niejako uwięziony i częściowo przetwarzany tak by zachował wysokie stężenie zapewniając  $\sim 50\%$  osmolalność w rdzeniu (patrz wyżej). ADH zwiększa przepuszczalność rdzeniowego kanalika zbiorczego dla mocznika i wobec tego jego resorpcję poprzez aktywację nabłonkowych uniporterów (*dyfuzja wspomagana*); zwiększa to dodatkowo osmolalność rdzeniową i pozwala na wytwarzanie bardziej stężonego moczu.

*Potas.* Gdy płyn dociera do kanalika dystalnego, większość potasu uległa już resorpcji, tak więc wydalanie jest regulowane przez sekrecję w końcowej części kanalika dystalnego.  $\text{K}^+$  jest aktywnie transportowany do podstawowych komórek przez podstawno-boczne pompy Na-K-ATPazowe, a pasywnie wydzielany przez kanały oraz kontransportery. Sekrecja  $\text{K}^+$  zwiększa się w obecności aldosteronu, który wzmacnia działanie pompy Na-K-ATPazowej oraz przepuszczalność błony szczytowej dla  $\text{K}^+$ . Zaburzenia homeostazy  $\text{K}^+$  są często związane z zaburzeniami kwasowo-zasadowymi.

*Wapń.* Resorpcja wapnia w kanaliku dystalnym jest regulowana za pomocą hormonu przytarczyc (PTH) i 1,25 dihydroksycholekalcyferolu (czynna postać witaminy D). PTH aktywuje kanały  $\text{Ca}^{2+}$  w szczytowej błonie nabłonkowej, jak również boczno-podstawną  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPazę, która jest także aktywowana przez 1,25 dihydroksycholekalcyferol. Proces usuwania  $\text{Ca}^{2+}$  wspomagany jest przez antyporter  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ . Białka wiążące  $\text{Ca}^{2+}$  uniemożliwiają wolnym cytoplazmatycznym jonom  $\text{Ca}^{2+}$  osiągnięcie szkodliwie wysokiego poziomu. PTH hamuje także resorpcję fosforanów.

## 21.13. Regulacja osmolalności osocza i objętości płynu

### Kontrola osmolalności osocza

Osmolalność płynu zewnątrzkomórkowego musi być ściśle regulowana, ponieważ jakiegokolwiek wahania mogą powodować obrzęk lub kurczenie się wszystkich komórek oraz mogą prowadzić do obumierania komórek. Kontrola osmolalności wykazuje pierwszeństwo nad kontrolą objętości płynów ustrojowych.

Osmolalność osocza zwiększa się w przypadku niedoboru wody, a zmniejsza po jej dostarczeniu. Osmoreceptory zlokalizowane w przedniej części podwzgórza są wrażliwe na zmiany tak małe jak 1% osmolalności osocza i regulują poziom hormonu antydiuretycznego (ADH). Wzrost osmolalności zwiększa wydzielanie ADH oraz stymuluje odczucie pragnienia i resorpcję wody; spadek ma odwrotny efekt. ADH to peptyd złożony z dziewięciu aminokwasów utworzony z większego prekursora syntetyzowanego w podwzgórzu. ADH jest stamtąd transportowany włóknami nerwowymi (*droga podwzgórzowo-przysadkowa*) do tylnego płata przysadki (*przysadki nerwowej*), gdzie przechowywany jest w ziarnistościach wydzielniczych. Potencjały czynnościowe z osmoreceptorów sprawiają, że wydzielany jest z nich ADH. ADH wiąże się z receptorami  $V_2$  znajdującymi się na komórkach głównych nerek i zwiększa ilość cyklicznego monofosforanu adenozyliny (cAMP) powodując włączenie kanałów wodnych (*akwaporyn*) do błony szczytowej. ADH powoduje również skurcz naczyń (włącznie z nerkowymi) poprzez receptory  $V_1$ .

Związek pomiędzy osmolalnością osocza, a wydzielaniem ADH jest bezpośredni, tak samo jak pomiędzy stężeniem ADH w osoczu a osmolalnością moczu. Normalna produkcja moczu wynosi  $\sim 60 \text{ ml h}^{-1}$  (osmolalność moczu mieści się w granicach  $\sim 300\text{--}800 \text{ mosmol (kg H}_2\text{O)}^{-1}$ ). Maksymalny poziom ADH zmniejsza objętość moczu do minimum wynoszącego około 400 ml dziennie (maksymalna wówczas osmolalność moczu może sięgać  $\sim 1400 \text{ mosmol (kg H}_2\text{O)}^{-1}$ ; nie może być ona wyższa od tej osiągananej na szczycie pętli Henlego nefronu przyrzedniowego. W przypadku braku ADH objętość moczu może osiągnąć  $\sim 25 \text{ l}$  dziennie przy minimalnej osmolalności moczu sięgającej wartości  $\sim 60 \text{ mosmol (kg H}_2\text{O)}^{-1}$ . ADH jest szybko usuwany z osocza, spadając do  $\sim 50\%$  w czasie  $\sim 10 \text{ min}$  głównie dzięki metabolizmowi w wątrobie i nerkach.

Moczówka prosta jest wynikiem produkcji dużych ilości hipotonicznego (rozrzedzonego) moczu wywołaną nieprawidłową zależną od ADH resorpcją wody. Może być to wynikiem wrodzonej wady wytwarzania ADH (*centralna (ośrodkowa) moczówka prosta, CDI*) lub braku reakcji na ADH (*nerkopochodna moczówka prosta, NDI*) będącej wynikiem nieprawidłowego działania receptorów ADH lub akwaporyn.

### **Renina, angiogensyna i aldosteron (układ RAA)**

Renina powoduje rozdzielenie angiotensynogenu w osoczu i uwolnienie angiotensyny I, która jest przemieniana przez enzym konwertujący angiotensynę (ACE) na komórkach endotelialnych (początkowo w płucach) do angiotensyny II. Angiotensyna II jest głównym hormonem dla homeostazy  $\text{Na}^+$  i pełni kilka ważnych funkcji. Ma ona działanie wazokonstrykcyjne (naczyniozężające) na całym obszarze układu krwionośnego. Jednak w nerkach powoduje ona głównie skurcz tętniczek odprowadzających, zwiększając w ten sposób GFR oraz chroniąc GFR od spadku ciśnienia perfuzyjnego. Zwiększa to bezpośrednio resorpcję

$\text{Na}^+$  w kanalikule proksymalnym stymulując antyportery  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ . Stymuluje podwzgórze do zwiększenia sekrecji ADH i wywołuje pragnienie. Angiotensyna II zwiększa również wydzielanie aldosteronu.

Aldosteron jest potrzebny do prawidłowej resorpcji  $\text{Na}^+$  oraz sekrecji  $\text{K}^+$ . Pod wpływem aldosteronu dochodzi do wzrostu resorpcji  $\text{Na}^+$  i sekrecji  $\text{K}^+$  i  $\text{H}^+$  w kanalikule dystalnym i zbiorczym nerki. Zanim efekty będą widocznie minie kilka godzin, ponieważ aldosteron działa za pomocą syntezy białek. Produkcja aldosteronu w korze nadnerczy jest podatna na małe zmiany  $[\text{K}^+]$  osocza wskazując tym samym na główną rolę  $\text{K}^+$  w homeostazie.

Przedśionkowy peptyd natriuretyczny (ANP) jest wydzielany z przedśionkowych komórek mięśniowych w odpowiedzi na rozciągnięcie spowodowane przez zwiększoną objętość krwi. ANP tłumi produkcję reniny, aldosteronu i ADH, zmniejsza działanie ADH w nefronie dystalnym i doprowadza do rozszerzenia naczyń krwionośnych. Dochodzi do zwiększonego wydalania wody i  $\text{Na}^+$ .

## Diuretyki

Diuretyki osmotyczne (np. mannitol) nie mogą być skutecznie resorbowane i, w związku z tym, ich stężenie w płynie kanalikowym wzrasta w miarę resorpcji wody, ograniczając jej dalszą resorpcję. W przypadku cukrzycy wysokie stężenie glukozy w osoczu powoduje nasycenie i zatrzymanie resorpcji glukozy, powodując wytwarzanie dużych ilości izotonicznego moczu (tzn. równej osmolalności osocza) zawierającego glukozę. W większości przypadków leki diuretyczne zatrzymują mechanizm transportu kanalikowego. Najbardziej skuteczne są diuretyki pętlowe (np. furosemid), które hamują symportery  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$  w grubym ramieniu wstępującej pętli Henlego, zapobiegając w ten sposób rozwojowi wysokiej osmolalności w rdzeniu oraz zatrzymując resorpcję wody. Zwiększony przepływ (czyli zwiększona sekrecja  $\text{K}^+$ ) sprzężona ze zmniejszoną resorpcją  $\text{K}^+$ , wspomaga wydalanie  $\text{K}^+$  i może doprowadzić do hipokaliemii (niskie  $[\text{K}^+]$  osocza).

Antagoniści aldosteronu (np. spironolakton) i leki blokujące kanał  $\text{Na}^+$  (np. amilorid) ograniczają wnikanie  $\text{Na}^+$  do nefronu dystalnego oraz zwalniają proces sekrecji  $\text{K}^+$  oraz  $\text{H}^+$ ; są to słabe diuretyki, ale zmniejszają utratę  $\text{K}^+$  i w tym celu są często podawane z diuretykami pętlowymi. Alkohol spowalnia wydzielanie się ADH, przez co wzmacnia diurezę.

Aktualnie szeroko rozpowszechnione jest leczenie pacjentów z chorobą nerek przy pomocy dializ. Wynalazcą sztucznej nerki był dr Willem J. Kolff. Maszyny zbudowane według jego koncepcji naśladują filtrowanie krwi, które zachodzi w prawidłowo funkcjonujących nerkach. Stosuje się w nim specjalne błony półprzepuszczalne, które pozwalają na przepływ cząsteczek o niskiej masie, takich jak mocznik, do roztworu dializacyjnego pozwalając komórkom i białkom na pozostanie we krwi. Krew pacjenta jest przepompowywana na zewnątrz ciała i przepuszczana przez błonę półprzepuszczalną. Przepływ przez błonę powoduje oczyszczenie krwi przed jej powrotem do organizmu.



## Rozdział 22.

### Układ pokarmowy

Przewód pokarmowy stanowią: jama ustna, przełyk, żołądek oraz jelito cienkie i grube. Gruczoły ślinowe, wątroba, pęcherzyk żółciowy i trzustka stanowią narządy oddalone od przewodu pokarmowego, ale wszystkie produkują płyny, które trafiają do przewodu i wspomagają przyswajanie pokarmu.

Różne obszary przewodu odpowiadają za perystaltykę (transport), przechowywanie, trawienie, wchłanianie oraz eliminowanie resztek. Funkcje te są kontrolowane za pomocą nerwowych, hormonalnych oraz miejscowych mechanizmów regulacyjnych.

Ściany przewodu pokarmowego składają się z warstwy śluzowej zbudowanej z komórek nabłonkowych (mogą one być zaangażowane w proces sekrecji lub resorpcji w zależności od ich umiejscowienia w przewodzie pokarmowym) oraz z błazki właściwej, na którą składają się: tkanka łączna, kolagen, elastyna, naczynia krwionośne i tkanka limfoidalna oraz cienka warstwa mięśnia gładkiego nazywana warstwą mięśniową błony śluzowej, która kurcząc się tworzy fałdy i zagięcia w błonie śluzowej.

Błona podśluzówkowa tworzy kolejną warstwę tkanki łącznej, jednak zawiera także duże naczynia krwionośne i limfatyczne, jak również sieć komórek nerwowych nazywanych spletem podśluzówkowym (splot Meissnera). Jest to gęsty splot nerwów, należący do autonomicznej części układu nerwowego, który jest w stanie funkcjonować jako niezależny układ nerwowy - jelitowy układ nerwowy. Poniżej tkanki podśluzowej znajduje się błona mięśniowa. Znajdują się w niej: warstwa okrężna mięśnia gładkiego, która podczas skurczu powoduje zamknięcie światła jelita. Poniżej tej warstwy mięśniowej znajduje się kolejna, jeszcze cieńsza warstwa mięśnia ułożona w sposób podłużny tak, że kiedy dochodzi do skurczu przewód ulega skróceniu. Pomiędzy tymi dwiema warstwami znajduje się kolejny splot nerwowy nazwany spletem błony mięśniowej jelita (splot Auerbacha), który jest również elementem jelitowego układu nerwowego. Położoną najbardziej na zewnątrz częścią przewodu jest błona surowicza, kolejna warstwa tkanki łącznej pokryta komórkami nabłonka płaskiego.

Przewód pokarmowy ma swój początek w jamie ustnej, gdzie pokarm jest wstępnie przeżuwany i łączony z substancjami wydzielanymi w ślinie. Przeżuwanie jest procesem systematycznego mechanicznego rozbijania pokarmu w jamie ustnej. Długość i intensywność przeżuwania potrzebnego do przełknięcia zależy od natury spożywanego pokarmu: pokarm twardy wymaga energicznego gryzienia, podczas gdy miękki pokarm i płyny nie wymagają praktycznie przeżuwania i transportowane są bezpośrednio do przełyku. Żucie jest konieczne w przypadku pokarmów takich jak: czerwone mięso, kurczak i warzywa w celu uzyskania pełnego wchłaniania przez pozostałe elementy przewodu pokarmowego. Natomiast



ryba, jajka, ryż, chleb i ser nie wymagają przeżuwania dla osiągnięcia całkowitego wchłaniania przez przewód pokarmowy.

Przeżuwanie wymaga skoordynowanej pracy zębów, mięśni szczęki, stawu żuchwowego, języka oraz struktur takich, jak: usta, podniebienie oraz gruczoły ślinowe. Siła wytworzona między zębami podczas żucia została oszacowana na około 150-200 N; jednakże, maksymalna siła zgryzu pomiędzy zębami trzonowymi jest 10-ciokrotnie większa.

Podczas przeżuwania trzy pary gruczołów: ślinianka przyuszna, podżuchwowa oraz podjęzykowa wydzielają ślinę. Do głównych funkcji śliny należy: nawilżanie jamy ustnej w stanie spoczynku, ale w szczególności podczas spożywania pokarmu i mówienia, rozpuszczanie cząsteczek jedzenia tak, by mogły wchodzić w reakcję z kubkami smakowymi, ułatwienie przełykania, rozpoczynanie wczesnej fazy trawienia polisacharydów (cukrów złożonych) oraz ochranianie jamy ustnej poprzez pokrywanie zębów białkiem bogatym w prolinę lub błoną tworzącą warstwę ochronną na zębach. Ślina zawiera również immunoglobuliny, które pełnią funkcję ochronną zapobiegając infekcjom bakteryjnym.

Kontrola nad wydzielaniem śliny jest zależna od odruchów, które u ludzi wywoływane są przez stymulację kubków smakowych oraz zębnych i śluzowych mechanoreceptorów podczas przeżuwania. U ludzi ślina nie jest produkowana w dużych ilościach na widok pokarmu lub na myśl o jedzeniu. Odczucie zwiększonej produkcji śliny uważa się za wynik uświadomienia sobie obecności już wyprodukowanej śliny w jamie ustnej.

Przełykanie odbywa się w kilku kolejnych fazach. W pierwszej fazie odbywa się ono przy udziale woli, a dotyczy formowania kęsów pokarmu za pomocą przeżuwania i ruchów języka (w przód i w tył), dzięki czemu pokarm przesuwa się do gardła. Pozostałe fazy działają na zasadzie odruchu rozpoczętego przez stymulację mechanoreceptorów będących zakończeniami nerwu językowo- gardłowym (IX) oraz nerwu błędnego (X), które to impulsy prowadzą do rdzenia przedłużonego i mostu (pień mózgu). W tym miejscu znajdują się grupy neuronów („ośrodek połykania”). One to koordynują skomplikowaną sekwencję dostarczania pokarmu do przełyku. Podniebienie miękkie unosi się zapobiegając przedostaniu się pokarmu do jamy nosowej, oddech zostaje wstrzymany, krtań podniesiona, głośnia zamknięta, a pokarm naciska na koniec nagłośni zamykając wejście do tchawicy. W momencie gdy pokarm dostaje się do przełyku, wszystkie te zmiany cofają się, krtań otwiera się i proces oddychania jest kontynuowany.

## 22.1. Przełyk i żołądek

Pokarm przechodzi przez górny zwieracz przełyku. W przełykowej fazie przełykania zwieracz ten jest rozluźniany pozwalając na przemieszczenie się pokarmu. Zaraz po tym zwieracz zamyka się. Kiedy pokarm znajdzie się już w przełyku przemieszcza się na odległość (około) 25 cm do żołądka. Dzieje się tak dzięki procesowi znanemu pod nazwą perystaltyki, skoordynowanej fali rozkurczania



się mięśni podłużnych i okrężnych przełyku przed pokarmem oraz skurczania za pokarmem. W ten sposób pokarm przemieszcza się do żołądka w czasie około 5 s. Zanim pokarm trafi do żołądka przechodzi przez kolejny zwieracz, dolny zwieracz przełyku, uformowany z mięśni gładkich, które rozluźniają się gdy dotrze do nich fala perystaltyczna.

Ośrodki połykania w rdzeniu przedłużonym wywołują sekwencję działań, które prowadzą do stymulacji zarówno nerwów somatycznych (unerwiających mięśnie szkieletowe) jak i nerwów autonomicznych (unerwiających mięśnie gładkie). Ta sekwencja działań ma miejsce pod wpływem dośrodkowych receptorów w ścianie przełyku wysyłających impulsy z powrotem do rdzenia przedłużonego. Zarówno zwieracze jak i fale perystaltyczne są kontrolowane przez aktywność nerwu błędnego, a wspomagane dobrze skoordynowaną aktywnością jelitowych splotów nerwowych w samym przewodzie pokarmowym.

Kiedy pokarm przejdzie przez dolny zwieracz przełyku, dociera do żołądka. Do głównych funkcji żołądka należą: tymczasowe przechowywanie pokarmu (ponieważ może zostać spożyty szybciej niż strawiony); chemiczne oraz mechaniczne trawienie pokarmów używając kwasów, enzymów i ruchu; regulowanie uwalniania miazgi pokarmowej do jelita cienkiego oraz wydzielanie substancji zwanej czynnikiem wewnętrznym, który jest kluczowy dla wchłaniania witaminy B<sub>12</sub>. Żołądek umiejscowiony jest bezpośrednio pod przeponą i tak jak pozostałe elementy przewodu pokarmowego, jego ściany zbudowane są z mięśni podłużnych, okrężnych zawierających sploty nerwowe. Jednakże w błonie śluzowej znajdują się komórki nabłonkowo-wydzielnicze które odgradzają gruczoł lub dołek żołądkowy. Kiedy żołądek jest pusty ma on objętość około 50 ml; kiedy jest w pełni rozciągnięty jego objętość może wynosić nawet 4 l.

Białka w pokarmie rozbijane są w żołądku na polipeptydy za pomocą enzymów nazywanych pepsynami. Enzymy te produkowane są w komórkach głównych błony śluzowej żołądka w formie nieaktywnej nazywanej pepsynogenem, i zmieniają się w aktywne pepsyny w środowisku kwasowym żołądka. Kwas znajdujący się w żołądku to kwas solny produkowany przez wyspecjalizowaną grupę komórek – komórki okładzinowe. Żołądek jest w stanie wydzielać nawet 2 l kwasu dziennie, a stężenie jonów H<sup>+</sup> szacuje się na około 1 milion większe niż to we krwi. Wymagana jest zatem bardzo sprawna wymiana wewnątrzkomórkowego H<sup>+</sup> na zewnątrzkomórkowe K<sup>+</sup> przy użyciu energii zapewnianej przez rozbitcie trójfosforanu adenozy (ATP). Jest to możliwe dzięki białku określanym mianem pompy protonowej lub białka H<sup>+</sup>- K<sup>+</sup>- ATPazy.

Błona śluzowa żołądka nie trawi sama siebie ponieważ chroniona jest alkalicznym bogatym w mucynę płynem wydzielanym przez gruczoły żołądkowe, który działa jako śluzowa bariera obmywająca komórki nabłonkowe żołądka. Ponadto miejscowe mediatory, takie jak prostaglandyny, są uwalniane przy podrażnieniach błony śluzowej, co w efekcie zwiększa grubość warstwy śluzowej i stymuluje produkcję wodorowęglanu neutralizującego kwas.

Wydzieliny żołądka uwalniane są w trzech fazach: mózgowej, żołądkowej i jelitowej. W fazie mózgowej istotny jest widok, zapach, smak i żucie pokarmu. Na tym etapie żołądek jest pusty, a wydzielanie kwasu stymulowane jest przez aktywację nerwu błędnego i jego wpływ na spłot jelitowy. Zazwojowe włókna współczulne w splocie błony mięśniowej jelita powodują wydzielanie acetylocholiny (ACh) oraz stymulują wydzielanie soków żołądkowych z gruczołów żołądkowych. Stymulacja nerwu błędnego powoduje również wydzielanie z komórek G w jamie brzusznej hormonu gastryny. Gastryna jest wydzielana do krwiobiegu i tą drogą dociera do gruczołów żołądkowych stymulując wydzielanie kwasu oraz pepsynogenów. Zarówno działanie nerwu błędnego, jak i gastryna powodują wydzielanie histaminy z komórek tucznych, która, z kolei sprawia, że komórki okładzinowe wydzielają więcej kwasu.

Kiedy pokarm dociera do żołądka rozpoczyna się faza żołądkowa i następuje wydzielanie kwasu, pepsynogenu i śluzu. Głównymi czynnikami mającymi wpływ na ten proces są: rozciąganie żołądka oraz chemiczny skład pokarmu. Mechanoreceptory w ścianie żołądka ulegają rozciągnięciu, pojawiają się odruchy błony mięśniowej żołądka, a także bardziej długotrwałe odruchy wagi-wagalne. Jedne i drugie powodują uwalnianie ACh, stymulującego uwalnianie gastryny, histaminy i, w konsekwencji, kwasu, enzymów i śluzu. Stymulacja nerwu błędnego także prowadzi do wydzielania specjalnego peptydu, peptydu uwalniającego gastrynę (GRP). Oddziałuje on głównie bezpośrednio na komórki G by uwolnić gastrynę. Pełne białka nie mają bezpośredniego wpływu na wydzielanie w żołądku, ale produkty ich rozpadu, takie jak peptydy i wolne aminokwasy, które bezpośrednio stymulują wydzielanie w żołądku. Niskie pH (wyższa kwasowość) w żołądku może hamować wydzielanie gastryny; dlatego też kiedy żołądek jest pusty lub po tym jak trafi do niego pokarm i nastąpi wstępne wydzielenie kwasu nastąpić może zahamowanie jego produkcji. Kiedy pokarm dotrze do żołądka, pH wrasta (mniejsza kwasowość), co prowadzi do zniesienia efektu hamowania i maksymalnego wydzielania gastryny. W ten sposób wydzielanie kwasu żołądkowego podlega samoregulacji.

Faza żołądkowa normalnie trwa około 3 godz., a pokarm w żołądku przemienia się w miazgę pokarmową. Trafia ona do pierwszego odcinka jelita cienkiego, dwunastnicy, przemieszczając się przez zwieracz odźwiernikowy. Obecność miazgi pokarmowej w jamie odźwiernikowej powoduje jej rozszerzenie oraz skurcz jamy i otwarcie zwieracza. Tempo w jakim opróżnia się żołądek zależy od objętości pokarmu w jamie odźwiernikowej i spadku pH miazgi pokarmowej. Obie te czynności prowadzą do zwiększonej częstotliwości opróżniania. Jednakże, rozszerzenie dwunastnicy, obecność tłuszczów oraz spadek pH w kanale dwunastnicy mogą spowodować spowolnienie procesu opróżniania żołądka. Ten mechanizm prowadzi do precyzyjnego dostarczania miazgi pokarmowej do jelit w tempie właściwym dla poprawnego trawienia.

## 22.2. Jelito cienkie

Jelito cienkie to główne miejsce trawienia pokarmów i absorpcji produktów trawienia. Ma ono średnicę 2,5 cm i około 4 m długości i składa się z dwunastnicy, jelita czczego i jelita krętego.

Kiedy miazga pokarmowa wnika do dwunastnicy, ciągle wydzielane są soki żołądkowe, co uważa się za skutek aktywacji komórek G w błonie śluzowej jelit (faza jelitowa). Wydzielanie to jest krótkotrwałe i zanika w miarę wypełniania się dwunastnicy zawartością żołądka. Inicjowana jest seria odruchów, które hamują dalsze wydzielanie soków żołądkowych, a także cała gama hormonów. Sekretyna jest uwalniana w odpowiedzi na stymulację kwasową; dociera ona do żołądka z krwią i hamuje uwalnianie gastryny. Obecność kwasów tłuszczowych, będąca wynikiem rozpadu tłuszczów w samej dwunastnicy, uwalnia dwa hormony polipeptydowe nazywane peptydem hamującym wydzielanie żołądkowe (GIP) i cholecystokininą (CCK), które hamują uwalnianie zarówno gastryny jak i kwasu. Jednakże, zarówno sekretyna jak i CCK stymulują uwalnianie pepsynogenu z komórek głównych, wspomagając w ten sposób trawienie białek. Razem z mechanoreceptorami w dwunastnicy, poprzez szlaki odruchów błędnych i miejscowych, uwalnianie sekretyny i CCK, bierze także udział w kontroli opróżniania żołądka. Miazga pokarmowa dostająca się do dwunastnicy jest kwaśna, hipertoniczna i jedynie częściowo przetrawiona; na tym wczesnym etapie, tworzące się substancje odżywcze nie mogą być wchłaniane. Zachodzi osmotyczny ruch wody przez przepuszczalną błonę, co powoduje, że zawartość dwunastnicy staje się izotoniczna. Kwasowość zostaje zneutralizowana przez dodanie zarówno dwuwęglanów wydzielanych przez trzustkę oraz żółci z wątroby, a dalsze trawienie miazgi odbywa się poprzez dodanie enzymów z trzustki, wątroby i samych jelit.

Błona śluzowa jelita cienkiego jest pofałdowana i posiada wiele palcowatych wypustek nazywanych kosmkami. Pomiędzy kosmkami znajdują się małe gruczoly nazywane kryptami, które mogą wydzielać do 3 l płynu hipotonicznego dziennie. Powierzchnia kosmków pokryta jest warstwą komórek nabłonkowych, które, z kolei, posiadają wiele małych wypustek nazywanych mikrokosmkami (a łącznie brzeżkiem szczoteczkowym), które uwypuklają się do światła jelita. Jelito cienkie jest szczególnie dobrze przystosowane do absorpcji substancji odżywczych. Posiada ogromną powierzchnię a miazga przemieszcza się przez nie ruchem kołowym, co umożliwi mieszanie miazgi i ułatwia trawienie oraz wchłanianie. Następuje też nieustanna wymiana komórek nabłonka wyściełających układ pokarmowy, a nabłonek jelita cienkiego ulega całkowitej wymianie w ciągu około 6 dni.

Każdy kosmek zawiera pojedyncze, ślepo zakończone naczynie limfatyczne, a także sieć naczyń włosowatych. Większość substancji odżywczych jest wchłanianych przez sieć tych naczyń. Krew z żył biegnących z jelita cienkiego, jelita grubego, trzustki, a także niektórych obszarów żołądka przepływa przez żyłę

wrotną wątroby i trafia do wątroby; tutaj, przechodzi przez drugie łożysko włosowate gdzie jest ponownie przetwarzana przed powrotem do krwioobiegu.

Jelito cienkie wchłania wodę, elektrolity, węglowodany, aminokwasy, minerały, tłuszcze i witaminy. Mechanizmy dzięki, którym odbywa się ruch od światła jelita do krwioobiegu są zróżnicowane. Substancje odżywcze przemieszczają się pomiędzy układem pokarmowym a krwią przechodząc przez i wokół komórek nabłonka. Jako że zawartość jelita jest izotoniczna z płynami ciała i w większości ma to samo stężenie głównych elektrolitów, jego absorpcja przebiega w sposób aktywny. Woda nie może przemieszczać się bezpośrednio, ale podąża za gradientem osmotycznym ustalonym przez transport jonów. Głównym czynnikiem kształtującym gradient osmotyczny jest pompa sodowa. Na-K-ATPaza jest zlokalizowana po stronie komórki nabłonka mającej kontakt z krwią (błona podstawnoboczna), a hydroliza trójfosforanu adenozy (ATP) do dwufosforanu adenozy (ADP) prowadzi do ekspulsji trzech jonów  $\text{Na}^+$  z komórki w zamian za dwa jony  $\text{K}^+$ . Wymiana ta odbywa się wbrew gradientowi stężeń, co prowadzi do niskiego stężenia  $\text{Na}^+$  i wysokiego stężenia  $\text{K}^+$  wewnątrz komórek. Niskie wewnątrzkomórkowe stężenie  $\text{Na}^+$  zapewnia możliwość przemieszczania się jonów  $\text{Na}^+$  z zawartości jelit do komórek zarówno przez kanały błonowe jak i mechanizmy transportu białek.  $\text{Na}^+$  jest następnie szybko transportowane z komórki ponownie przez podstawnoboczną pompę  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ .  $\text{K}^+$  opuszcza komórki, ponownie przez błonę podstawnoboczną, w dół gradientu stężeń. Ten ruch jonów  $\text{K}^+$  na zewnątrz jest powiązany z przemieszczaniem się na zewnątrz jonów  $\text{Cl}^-$  wbrew gradientowi stężeń, po tym jak jony  $\text{Cl}^-$  wniknęły do komórki przez błonę luminalną zgodnie z gradientem stężeń, podobnie jak  $\text{Na}^+$ . Ruchy te wytwarzają osmotyczny gradient pomiędzy światłem jelita a krwią, co prowadzi do absorpcji wody następującej po ruchu  $\text{Na}^+$  i  $\text{Cl}^-$  ze światła do komórki przez błonę luminalną.

Węglowodany są wchłaniane głównie w formie monosacharydów (glukoza, fruktoza i galaktoza). Są one rozbijane na monosacharydy przez enzymy uwalniane przez brzeżek szczoteczki (maltaza, izomaltaza, sukraza i laktaza). Monosacharydy są transportowane przez nabłonek do krwioobiegu przy pomocy cząsteczek kotransporterowych łączących ruch do wewnątrz z ruchem jonów  $\text{Na}^+$  zgodnie z gradientem stężeń. Po dotarciu do błony podstawnobocznej, monosacharydy opuszczają komórkę albo w wyniku prostej dyfuzji albo wspomaganej dyfuzji zgodnie z gradientem stężeń.

Polipeptydy powstające w żołądku są w jelicie cieniutkim rozbijane na oligopeptydy przy pomocy enzymów (proteaz) wydzielanych przez trzustkę: trypsyny i chymotrypsyny. Są one dalej rozbijane na aminokwasy przez kolejny enzym trzustkowy nazywany karboksypeptydazą oraz enzym znajdujący się na komórkach nabłonka od strony światła jelita nazywany aminopeptydazą. Wolne aminokwasy wnikają do komórek nabłonka przy pomocy wtórnego transportu aktywnego połączonego z ruchem jonów  $\text{Na}^+$  i kilkoma innymi mechanizmami kotransporterowymi.

Dwie bardzo ważne substancje mineralne pochodzące z pokarmu to wapń i żelazo. Stężenie wapnia wewnątrz komórek jest niskie i jakiegokolwiek wolne cząsteczki wapnia pochodzące z pokarmu mogą przedostawać się przez błonę luminalną zgodnie z bardzo dużą różnicą stężeń przez kanały lub mechanizmy transportowe. W komórce, wapń wiąże się z białkiem, które przenosi go do błony podstawno bocznej. Stąd zostaje on aktywnie przeniesiony na zewnątrz komórki wbrew gradientowi stężeń przez  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPazę z hydrolizą ATP, lub przez antyporter  $\text{Na}^{+}$ - $\text{Ca}^{2+}$  powiązany z ruchem  $\text{Na}^{+}$  zgodnie z gradientem stężeń do komórki, co powoduje wypływ jonów  $\text{Ca}^{2+}$  na zewnątrz.

Większość żelaza dostarczanego z pokarmem znajduje się w formie jonów żelazowych ( $\text{Fe}^{3+}$ ), które w takiej formie nie może być wchłaniane; jednakże, w formie jonów żelazawych ( $\text{Fe}^{2+}$ ), żelazo tworzy rozpuszczalne kompleksy z askorbinianem i innymi substancjami i może być łatwo wchłaniane. Związki te są transportowane przez błonę przez białko transportowe i, kiedy znajdują się w komórce, wiążą się z szeregiem substancji, w tym z białkiem ferrytyną. Inne białko-transferyna transportuje żelazo przez błonę podstawnoboczną do krwioobiegu.

Trawienie tłuszczów zachodzi niemal całkowicie w jelicie cienkim. Głównym enzymem jest enzym trzustkowy nazywany lipazą, która rozбивa tłuszcz na monoglicerydy i wolne kwasy tłuszczowe. Jednakże, zanim tłuszcz zostanie rozbity, musi ulec emulsyfikacji, która jest procesem rozbijania większych cząsteczek tłuszczu na znacznie mniejsze drobiny (około 1  $\mu\text{m}$  średnicy). Główne czynniki emulsyfikujące to kwasy żółciowe, kwas cholowy i kwas chenodeoksycholowy. Wolne kwasy tłuszczowe i monoglicerydy tworzą maleńkie cząsteczki (4-5 nm średnicy) z kwasami tłuszczowymi, nazywane micelami. Zewnętrzny obszar miceli jest hydrofilowy, podczas gdy wewnętrzne jądro zawiera hydrofobową część cząsteczki. Ten układ pozwala micelom na wnikanie do wodnych warstw otaczających mikrokosmki, a następnie monoglicerydy, wolne kwasy tłuszczowe, cholesterol i witaminy rozpuszczalne w tłuszczach mogą pasywnie dyfundować do komórek dwunastnicy, pozostawiając sole żółciowe wewnątrz światła jelita aż dotrą do jelita krętego, gdzie ulegają resorpcji. Kiedy znajdują się w komórkach nabłonka, kwasy tłuszczowe i monoglicerydy ponownie tworzą tłuszcze wykorzystując różne szlaki metaboliczne. Następnie dostają się do układu limfatycznego przez naczynia limfatyczne i wreszcie trafiają do przewodu piersiowego.

Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach, A, D, E i K, generalnie są wchłaniane w ten sam sposób co tłuszcze. Pozostałe witaminy rozpuszczalne w wodzie są absorbowane głównie na zasadzie dyfuzji lub transportu wspomaganego. Wyjątkiem jest witamina  $\text{B}_{12}$ , która musi najpierw połączyć się z czynnikiem wewnętrznym (wydzielanym z komórek okładzinowych ściany żołądka). Po połączeniu, witamina  $\text{B}_{12}$  łączy się ze specyficznymi miejscami komórek nabłonka w jelicie krętym, gdzie w wyniku procesu endocytozy dochodzi do wchłaniania.

### **22.3. Zewnątrzwydzielnicza część trzustki, wątroba i pęcherzyk żółciowy**

Zewnątrzwydzielnicza część trzustki wydziela ważny płyn trawienny nazywany sokiem trzustkowym. Jest on wydzielany do dwunastnicy poprzez przewód trzustkowy, który uchodzi do przewodu pokarmowego w tym samym miejscu co przewód żółciowy wspólny. Gdy pokarm jest obecny w dwunastnicy, mały zwieracz (zwieracz Oddiego) rozluźnia się, pozwalając zarówno żółci, jak i wydzielinom trzustkowym na przedostanie się do przewodu pokarmowego.

Na sok trzustkowy składa się duża ilość enzymów wydzielanych przez komórki groniaste trzustki, których zadaniem jest rozbijanie głównych składników spożywanego pokarmu. Do enzymów należą: amylaza trzustkowa (rozkłada węglowodany na cukry proste), lipaza trzustkowa (rozkłada tłuszcze na glicerol i kwasy tłuszczowe), rybonukleaza lub deoksyrybonukleaza (zaangażowane w rozkład kwasów nukleinowych oraz wolnych mononukleotydów) oraz różne enzymy proteolityczne (trypsyna, chymotrypsyna, elastaza i karboksypeptydaza), które rozbijają białka na małe peptydy i aminokwasy. Hormon cholecystokina (CCK), uwalniany do krwiobiegu przez komórki dwunastnicy w odpowiedzi na obecność aminokwasów i kwasów tłuszczowych w miazdze pokarmowej, jest odpowiedzialny za sekrecję enzymów trzustkowych z komórek groniastych trzustki. Inne istotne wydzieliny, poza enzymami, to woda i jony wodorowęglanowe. Objętość wydzielanego soku trzustkowego dokładnie neutralizuje zawartość kwasu w miazdze pokarmowej przedostającej się z żołądka do jelit. Dzieje się tak za sprawą kwasu w dwunastnicy uwalniającego sekretynę z ścian do krwiobiegu. Sekretyna stymuluje wydzielanie wody oraz jonów wodorowęglanu do układu pokarmowego, zwłaszcza przez komórki nabłonkowe wyściełające przewód. W przybliżeniu u człowieka powstaje 1L soku trzustkowego dziennie.

Wątroba jest największym narządem w ciele człowieka, a u przeciętnego dorosłego waży ona 1 kg. Funkcje wątroby mogą zostać podzielona na dwie kategorie. Po pierwsze zaangażowana jest w przetwarzanie wchłoniętych substancji zarówno odżywczych jak i toksycznych. Innymi słowy, jest odpowiedzialna za metabolizm szerokiej gamy substancji pochodzących z trawienia i wchłanianie pokarmu w jelitach. Po drugie, pełni ona istotną funkcję zewnątrzwydzielniczą ponieważ zaangażowana jest w: (i) produkcję kwasów żółciowych oraz płynów zasadowych wykorzystywanych w trawieniu i wchłanianiu tłuszczu, jak również w neutralizację kwasu żołądkowego w jelitach; (ii) rozkładanie oraz kształtowanie resztek trawiennych; (iii) oczyszczanie organizmu z substancji trujących (iv) wydalanie resztek oraz detoksyfikację substancji w żółci.

Wątroba składa się z 4 płatów, przy czym każdy z płatów zawiera w sobie tysiące zrazików wątroby o średnicy 1-2 mm. Stanowią one główny element funkcjonowania wątroby. Wokół znajdują się komórki wątrobowe (hepatocyty) rozchodzące się na zewnątrz; pomiędzy hepatocytami widoczne są kanaliki, które



mają ślepo-zakończone struktury przy końcach położonych blisko żyły centralnej, ale otwierają się do przewodu żółciowego na obwodzie płata. Każdy z sześciu rogów płatów wątroby posiada tzw. triadę wątrobową zawierającą odgałęzienia tętnicy wątrobowej, żyły wrotnej oraz przewodu żółciowego, który uchodzi później do końcowego odcinka przewodu żółciowego.

Hepatocyty wydzielają żółć. Jest to izotoniczny płyn, który pod względem zawartości jonów przypomina osocze. Zawiera także sole kwasów żółciowych, barwniki żółciowe, cholesterol, lecytynę i śluz. Ta frakcja żółci nazywana jest kwasowo-zależną frakcją żółci. W momencie gdy przepływa ona przez przewód żółciowy, żółć modyfikowana jest przez wyścielające przewód komórki nabłonkowe poprzez dodanie wody i jonów wodorowęglanowych. Frakcja ta nazywana jest kwasowo niezależną frakcją żółci. Wątroba produkuje w sumie 500-1000 mL żółci dziennie. Jest ona wydzielana bezpośrednio do dwunastnicy, lub przechowywana w pęcherzyku żółciowym. Frakcja kwasowo niezależna żółci powstaje w momencie, gdy jest to potrzebne, tzn. podczas trawienia miazgi pokarmowej. Frakcja żółci kwasowo zależna powstaje gdy sole żółciowe wracają z przewodu pokarmowego do wątroby. Jest wtedy przechowywana w pęcherzu żółciowym gdy zwieracz Oddiego jest zamknięty. Około 95 % soli żółciowych dostających się do jelita cienkiego ulega recyklingowi i ponownemu wchłanianiu do krążenia wrotnego dzięki czynnym mechanizmom transportującym w jelicie krętym (tzw. krążenie wątrobowo-jelitowe). Wiele soli żółciowych wraca w niezmienionej formie, inne natomiast zostają rozłożone przez bakterie jelitowe na wtórne kwasy żółciowe, a następnie resorbowane. Niewielka ich część nie jest resorbowana i jest wydalana z kałem.

Pęcherzyk żółciowy nie tylko przechowuje żółć, ale również doprowadza do jej stężenia usuwając z niej wodę i nieistotne płyny, pozostawiając kwas żółciowy i pigment. Proces zagęszczania ma miejsce głównie dzięki czynnemu transportowi jonów sodu do przestrzeni międzykomórkowych pomiędzy komórkami wyściółki, co prowadzi z kolei do odpływu wody, wodorowęglanów i jonów chloru z żółci do płynu zewnątrzkomórkowego. W ten sposób zagęszczana jest żółć przechowywana w pęcherzyku żółciowym.

Tworzenie się żółci wspomagane jest przez sole żółciowe, sekretynę, glukagon oraz gastrynę. Jednak za uwolnienie żółci przechowywanej w pęcherzyku odpowiada sekrecja CCK do krwioobiegu w momencie gdy miazga pokarmowa przechodzi do dwunastnicy, jak również, w mniejszym stopniu, aktywność nerwu błędnego. W ciągu kilku minut od rozpoczęcia spożywania posiłku, zwłaszcza gdy nastąpi spożycie tłuszczu, mięśnie pęcherzyka żółciowego kurczą się; w ten sposób zawartość przechodzi do dwunastnicy przez rozluźniony zwieracz Oddiego. CCK powoduje rozluźnienie zwieracza jednocześnie wspomagając sekrecję trzustkową. Pęcherzyk żółciowy jest całkowicie opróżniany 1h po bogatym w tłuszczu posiłku oraz zachowuje wyższy poziom kwasu żółciowego w dwunastnicy niż jest to wymagane dla poprawnego funkcjonowania miceli.

## 22.4. Jelito grube

Jelito grube składa się z jelita ślepego, okrężnicy wstępującej, poprzecznej, zstępującej, esowatej, odbytnicy i kanału odbytu. Ma ono 1,2 m długości i 6-9 cm średnicy. Około 1,5 l miazgi pokarmowej dziennie dostaje się do jelita grubego przez zwieracz nazywany zwieraczem krętniczno-kątnicznym. Rozszerzenie końcowego odcinka jelita krętego sprawia, że zwieracz się otwiera, natomiast rozszerzenie kątnicy zamyka zwieracz, zachowując w ten sposób optymalne tempo dostarczania treści pokarmowej i pozwala na maksymalną skuteczność funkcjonowania jelita. Głównym zadaniem jelita grubego jest wchłanianie dużej ilości wody i elektrolitów. Początkowe 1,5 l treści pokarmowej zredukowane jest do 150 g kału, na który składa się 100 ml wody oraz 50g substancji stałych.

Warstwa mięśniowa jelita grubego różni się nieco od pozostałych części układu pokarmowego. Składa się na nią okrężna warstwa silnych mięśni, natomiast podłużna warstwa mięśniowa jest ułożona w trzech warstwach nazywanych taśmami okrężnicy. Jelito ślepe, okrężnica wstępująca i poprzeczna unerwione są przez przywspółczulne odgałęzienia nerwu błędnego; okrężnica zstępująca i esowata, odbytnica i kanał odbytu unerwione są przez przywspółczulne odgałęzienia nerwu miedniczego odchodzące od krzyżowego odcinka rdzenia kręgowego. Włókna przywspółczulne unerwiają sploty śródścienne. Nerwy współczulne unerwiają bliskie i dalekie elementy jelita grubego odpowiednio przez sploty kręzgowy górny i dolny oraz sploty podbrzuszny górny. Odbytnica i kanał odbytu unerwiane są przez dolny sploty podbrzuszny. Pobudzanie włókien przywspółczulnych doprowadza do segmentalnych skurczy, natomiast współczulnych do zatrzymania aktywności okrężnicy. Wewnętrzne i zewnętrzne zwieracze odbytu zwykle utrzymują kanał w pozycji zamkniętej i kontrolowane są zarówno odruchowo, jak i przy udziale woli. Zwieracz wewnętrzny zbudowany jest z gładkiego mięśnia okrężnego, a dalszy zwieracz zewnętrzny zbudowany jest z mięśnia poprzecznie prążkowanego unerwionego przez włókna ruchowe z nerwu sromowego.

Ruch miazgi pokarmowej w jelicie grubym łączy w sobie mieszanie oraz popychanie. Jednak jego główną funkcją jest przechowywanie pozostałości jedzenia, wchłanianie elektrolitów i wody.

Kilka razy dziennie dochodzi do zwiększonej aktywności okrężnicy, kiedy to dochodzi do energicznego ruchu popychającego, tzw. ruchy masowe. Rezultatem takiej czynności jest opróżnienie znacznej części okrężnicy proksymalnej do jej najdalszych fragmentów. Ruchy te zapoczątkowane zostają przez złożoną serię wewnętrznych szlaków odruchowych wywołanych rozszerzeniem się żołądka i dwunastnicy zaraz po spożyciu pokarmu.

Gdy krytyczna masa kału wypychana jest do odbytu odczuwalna jest potrzeba wypróżnienia. Szybkie rozszerzenie się ścian odbytu prowadzi do odruchu wypróżnienia. Składa się na niego skurcz odbytu, rozluźnienie wewnętrznego zwieracza odbytu i, w początkowej fazie, skurcz zewnętrznego zwieracza odbytu.



Zaraz po nim następuje odruch rozluźnienia związany ze zwiększoną aktywnością perystaltyczną w okrężnicy esowatej i ciśnieniem w odbycie. Kał jest wtedy wydalany. Ten odruch może zostać powstrzymany przez wyższe centra nerwowe, co prowadzi do kontrolowanego wstrzymywania wydalania kału. Przedłużone rozszerzenie odbytu prowadzi do antyperystaltyki, która cofa materiał do okrężnicy oraz usuwa potrzebę wypróżnienia się do następnego ruchu masy lub odpowiedniej chwili.



## Rozdział 23.

# Inżynieria tkankowa

### 23.1. Motywacja dla inżynierii tkankowej

Aby rozwiązać problemy spowodowane uszkodzeniem lub niewydolnością narządów używa się czterech metod. Po pierwsze, można stosować leki w celu osłabienia objawów lub skompensowania działania niewydolnego organu. Po drugie, czasami można wykorzystać tkankę z jednej części ciała do rozwiązania problemu w innej części (np. poparzenia). Trzeci sposób to wykorzystanie tkanek i narządów pochodzących od ludzkich dawców. Czwarta metoda to stworzenie i zastosowanie sztucznej wersji uszkodzonego narządu. Jednym z przykładów może być tzw. sztuczne serce.

### 23.2. Strategie inżynierii tkankowej

Z biologicznego punktu widzenia istnieją trzy podstawowe podejścia analizowane w ramach badań nad rozwojem inżynierii tkankowej. Jedno polega na wykorzystaniu komórek macierzystych zawierających pełen zestaw instrukcji, które nie wykorzystują jeszcze większości tych instrukcji i mają szansę rozwinąć się i utworzyć funkcjonalny zespół komórek. Stosując wiedzę o tym, w jaki sposób cząsteczki sygnałowe pozwalają na wykorzystanie zawartych w komórkach informacji wraz ze strukturami fizycznego wsparcia nazywanymi rusztowaniem lub matrycą kształtującymi trójwymiarową strukturę tkanki, naukowcy mają nadzieję na wykorzystanie nieodróżnicowanych tkanek jako punktu startowego dla regeneracji funkcjonalnych zamienników tkanek. Drugi sposób to wzbogacanie funkcji bardziej dojrzałych komórek w celu wytworzenia funkcjonalnej kopii narządu lub tkanki. Trzecia strategia polega na wykorzystaniu już funkcjonalnych komórek, tkanek i narządów pochodzenia zwierzęcego. Aby zapobiec odrzuceniu przez organizm człowieka, rozważana jest możliwość zastosowania inżynierii genetycznej i takiej zmiany komórek zwierzęcych, aby nie wytwarzały one molekularnych znaczników pobudzających układ immunologiczny człowieka.

Inną kwestią związaną z inżynierią tkankową jest to, w jakim stopniu przeszczep biologicznie zastąpi własną tkankę pacjenta. Przeszczep skóry to przykład niemal całkowitego zastąpienia oryginalnej tkanki. Płat skóry jest najpierw hodowany na zewnątrz organizmu przy użyciu komórek napełnika dziecięcego. Następnie płaty skóry są wykorzystywane jako przeszczep. Alternatywna technologia inżynierii tkankowej polega na projektowaniu fizycznego rusztowania, które może także zawierać czynniki wzrostu, czynniki sygnałowe i/lub komórki macierzyste, a następnie umieszczeniu tej konstrukcji w organizmie człowieka w celu pobudzenia wzrostu i organizacji pożądaných komórek. Ostatnia odmiana inżynierii tkankowej to

konstrukcje hybrydowe. Na przykład, zamienniki naczyń krwionośnych mogą być wytwarzane z materiałów syntetycznych i komórkowych przed implantacją.

### **23.3. Technologia biomolekularna**

Technologia stosowania sondy fluorescencyjnej do określania typu i ilości cząsteczek na powierzchni komórki.

Wiele komórek posiada receptory na swojej powierzchni. Cząsteczki obecne w przestrzeni zewnątrzkomórkowej wiążą się z tymi receptorami. Wiązanie może służyć celom komunikacji poprzez, na przykład, wiązanie hormonu, które wyzwała ekspresję metaboliczną lub genową wewnątrz komórki. Alternatywnie, wiązanie to pierwszy krok przyswajania czynnika wzrostu w komórkach zwierząt. Użyteczne może być sortowanie komórek podczas diagnozowania pacjenta, ponieważ różne choroby wywołują namnażanie się odmiennych typów komórek. Alternatywnie, prawidłowa komórka może posiadać inne typy i/lub liczbę receptorów w porównaniu z komórką chorą. Dlatego też, wykrywanie obecności chorych komórek przy ich niskim poziomie jest ważne dla uzyskania najlepszego efektu leczniczego zanim jeszcze choroba rozwinie się i pojawią się powikłania.

Ponieważ receptory posiadają specyficzne miejsca wiązania, jedna z metod opracowanych do badania powierzchni komórek pod kątem obecności określonych receptorów polega na dołączaniu łatwo wykrywalnych cząsteczek do liganda, który wiąże się z określonym receptorem. Skuteczną strategią wykrywania jest dołączanie fluorescencyjnej cząsteczki do liganda. W ten sposób powstanie „świecący punkt” ulokowany w miejscu połączenia receptora z ligandem.

### **23.4. Leki, które poprzez tworzenie wiązań blokują procesy przebiegające pod wpływem enzymów i białek**

Wyzwania przed jakimi stoją naukowcy i inżynierowie przy odkrywaniu, projektowaniu i wytwarzaniu leków są olbrzymie. Wiele leków działa poprzez oddziaływanie na konkretny enzym w postaci, najprościej rzecz ujmując, zmiany aktywności enzymu na niższą lub wyższą w zależności od efektu, który jest potrzebny do przeciwdziałania objawom choroby i jej wyleczenia. Antybiotyki także mogą działać w podobny sposób. Najbardziej znany antybiotyk, penicylina hamuje enzymy, których niektóre bakterie używają do syntetyzowania ścian komórkowych. Wynikiem jest osłabienie ścian komórkowych i rozpad bakterii.

Ponadto dawka musi być skuteczna, ale nie może mieć zbyt nasilonych efektów ubocznych. Opracowanie sposobu dostarczenia leku do celu jego działania to kolejne wyzwanie. Jeżeli lek podaje się doustnie, musi on przedostać się przez kwaśne środowisko układu pokarmowego zanim dostanie się do krwiobiegu.

### **23.5. Sondy fluorescencyjne znakujące komórkowe reakcje enzymatyczne**

Spektrum enzymów występujących w komórce wskazuje na jej zdolności metaboliczne i na to, jakie geny ulegają w niej ekspresji. Podobnie, brak określonej aktywności enzymatycznej może wskazywać na obecność mutacji, choroby lub innego zaburzenia funkcji. Dlatego też opracowuje się również sondy fluorescencyjne, które mogą wskazać czy w komórce zachodzi określona reakcja katalizowana przez enzym.

### **23.6. Wykorzystanie enzymów dla mierzenia stężenia w diagnostyce i leczeniu chorób**

Jednym ze sposobów pomiaru stężenia glukozy w próbce krwi jest wykorzystanie enzymu oksydazy glukozy. Enzym ten utlenia glukozę tworząc nadtlenek wodoru. Nadtlenek wodoru łatwo jest zmierzyć optycznie lub elektrycznie. Jedną z metod optycznych to zamiana nadtlenu wodoru na kolorowy produkt przy użyciu kolejnej reakcji. Z kolei, nadtlenek wodoru może zostać zredukowany do wody, a prąd elektryczny pobrany w celu podtrzymania reakcji wskazuje ile glukozy znajdowało się oryginalnie w próbce krwi. Reakcja ta może także zmienić przewodnictwo elektryczne niewielkiej objętości próbki użytej do testu co można wykryć przy pomocy miernika elektrycznego.

Strategia oparta na wykorzystaniu enzymu stosowana do pomiaru stężenia glukozy we krwi może być stosowana również w przypadku innych substancji istotnych pod względem medycznym.

### **23.7. Inżynieria w chorobach ośrodkowego układu nerwowego**

Od kilku lat w chorobie Parkinsona, która należy do chorób neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego zastosowanie ma tzw. głęboka stymulacja mózgu. Wszczepiane elektrody do mózgu zasilane są tzw. rozrusznikiem, których zadaniem jest zmniejszenie objawów niepożądanych w postaci redukcji drżenia, sztywności mięśni i niezborności ruchu. Pomimo skuteczności procedury wszczepiania do mózgu jest dość niebezpieczna.

Nowy sposób budzący wiele nadziei z tą chorobą to stymulacja rdzenia kręgowego. Wydaje się on być bardziej obiecujący i mniej inwazyjny.

