

1. Regulace sekrece hormonů, hypothalamo-hypofyzární systém

Regulace

- **humorální (hormonální) regulace** – regulace pomocí látek=hormonu
- **nervová regulace** – zajištěna nervovým systémem, jednotka regulace je reflexní obluk: receptor-> aferentná dráha -> centrum -> eferentná dráha -> efektor
- **neurohumorální regulace**- systém hormonální regulácie spojený s nervovým (hypothalamo-hypofýzarný komplex)

HORMONY

Sú to špecializované, vysoko účinné organické molekuly, produkované endokrinnými bunkami na špecifické podnety, pôsobiace na špecifické cieľové bunky s cieľom vyvolania špecifickej odpovede

- Majú iba regulačný účinok, riadenia a kontrola organizmu (nie sú stavebné častice ani zdroj energie)
- Sú roznášané krvou, obvykle sú naviazané na transportný proteín
- Doba pôsobenia- niekoľko minút
- Cieľová bunka musí obsahovať receptor
- Hormóny môžeme deliť podľa rôznych hľadísk:
 - o podľa chemickej povahy:
 - **Peptidové:** Ach, STH, PRL, **glykoproteínové**- FSH, TSH, LH; sú ukladané vo forme granúl a podľa potreby secernované exocytózou
 - **Aminokyselinové:** katecholamíny (odvozené od tyrozínu) a T3 a T4 (lipofilné)
 - **Steroidné:** prekursor je cholesterol; základ tvorí steranový kruh (estrogény- estradiol, androgény- testosteron, kortikosteroidy- kortizol); nie sú ukladané do zásoby, v prípade potreby sú syntetizované; v krvi sú viazané na bielkoviny
 - o Podľa spôsobu účinku:
 - **Regulačné:** ovplyvňujú iné endokrinné žľazy (liberíny hypotalamu, tropné hormóny predného laloku hypofýzy)
 - **Hormony s priamym účinkom na tkáň** (inzulín, tyroxín)
 - **Hormony pôsobiace lokálne** (endotelín)
 - o podľa miesta sekrece:
 - **Neurohormony**- produkované neurosekrečnými bunkami (liberíny, statíny)
 - **Hormony** (produkované endokrinnými žľazami (nadledviny, ovárium,..))
 - **Tkáňové hormony**- vylučované tkanivami s inou primárnou funkciou (GIT, ..)

Typy sekrecie hormónov:

- **Endokrinný** – spôsob sekrecie, keď je látka uvoľnená do krvi a transportovaná k cieľovým bunkám
- **Parakrinný** – secernovaná látka pôsobí v krátkej vzdialenosti, na okolité bunky
- **Autokrinný** – bunka odpovedá na látku, ktorú sama secernovala- stimuluje sama seba

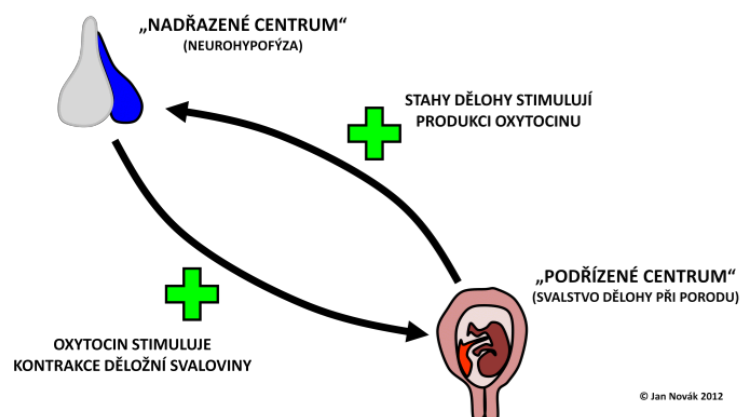
- **Stálá sekrece**
- **Pulzná sekrece, cca 24hod,...**

REGULACE SEKRECE HORMONŮ

Charakteristickým základným princípom endokrinné regulácie je **zpetná vazba**. Princíp je daný tým, že bunka secernujúca tento hormón je regulovaná hladinou tohto hormónu alebo prostredníctvom zmien v zložení krvi (napr. vyplavenie inzulínu -> pokles glykémie (zmena v zložení krvi))

- **Positívna zpetná vazba**- pôvodný signál sa zosilňuje, čo vedie k zvýšenej sekrécii daného hormónu (nie je až taká bežná, skôr v patofyziológii)

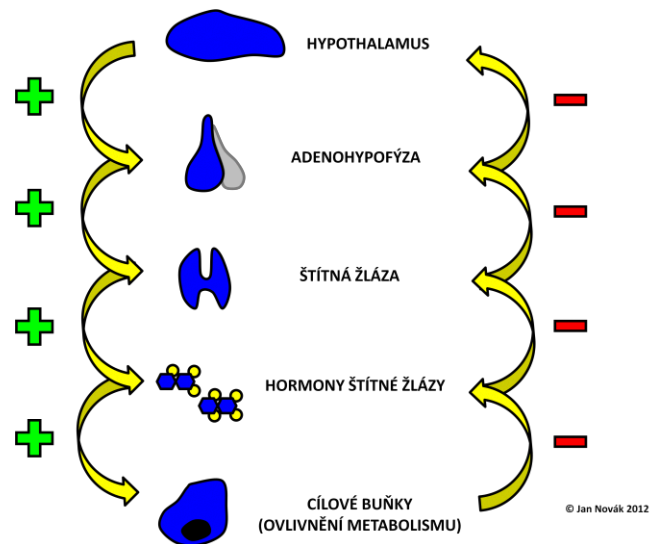
napr. oxytocín: vyvolanie pôrodu -> keď dieťa dosiahne pôrodnej hmotnosti začne tlačiť na dno panve (stimuluje deľožní svalovinu) -> info o stimulácii sú vedené do mozku -> mozog odpovedá sekréciou oxytocínu -> oxytocín stimuluje deľožní svalovinu k ďalším stahom -> opakovanie, až kým nedôjde k pôrodu (pozitívna zpetná vazba) -> pôrod je jasný znak konca sekrece oxytocínu (žiadny tlak na svalstvo deľohy)



- **Negatívna zpetná vazba**- obvyklejšia, odpovedá orgán, na ktorý bol vyslaný signál, a ako odpoveď je oslabenie signálneho reťazca- čiže sekrece hormonu klesne -> snaží sa udržať hodnoty v norme

Najjednoduchším typom je **jednoduchá zpetná vazba**, kde je produkcia hormonu regulovaná chemickým zložením krvi vyvolanou hormonom (↑inzulín -> zmena v krvi -> hypoglykémia) . Týmto spôsobom sú riadené žľazy, ktoré nepodliehajú hypofýzarnej regulaácii (napr. glykémia, kalcémia..)

Ďalším typom sú **zložené zpetné vazby**. Uplatňujú sa pri regulácii endokrinných žliaz riadených hypothalamo-hypofýzarným systémom a regulačným faktorom je koncentrácia daného hormonu perifernej žľazy.

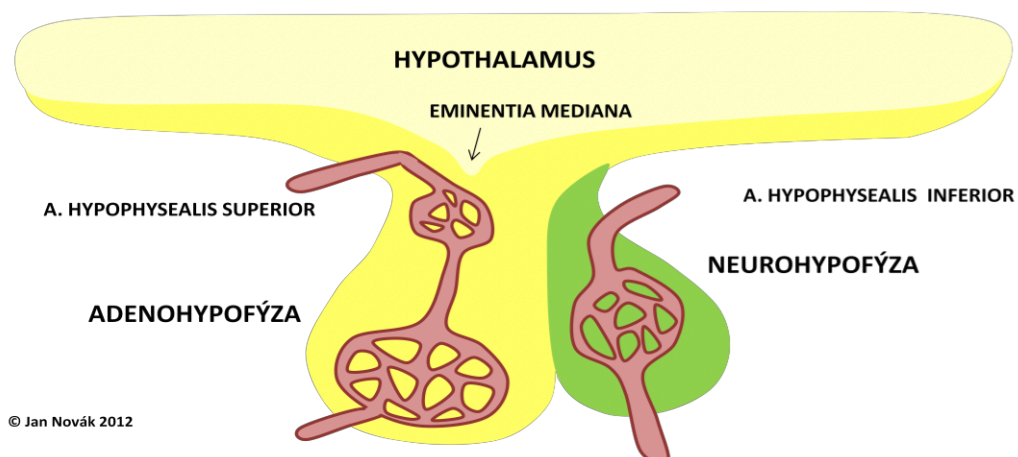


Komplexná zpetná vazba- vplyvy CNS a hypothalamu riadia činnosť a tá reguluje produkciu periférnych žliaz s vnútornou sekreciou.

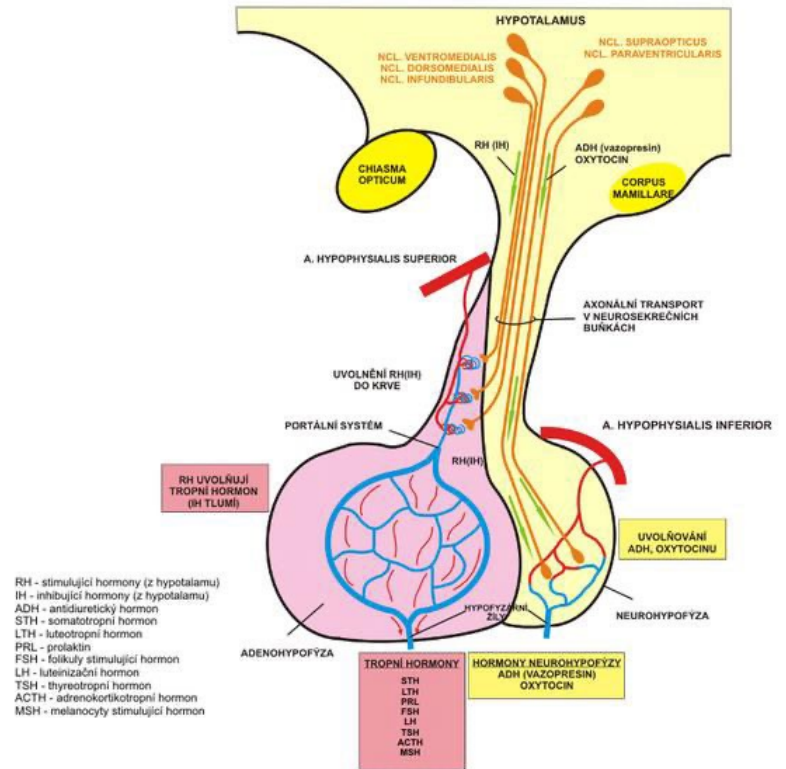
Cyklické zmeny- na reguláciu hormonov zpetnými vazbami navazujú cyklické zmeny ako vplyv spánku, striedanie ročných období (neviem čo to je, odkiaľ to je, prečo to tu je)

HYPOTHALAMO-HYPOFÝZARNÝ SYSTÉM

- Hypothalamus obsahuje centrá hladu, smädu, telesné teploty, reguluje hmotnosť, je to centrum vegetatívneho nervového systému podieľa sa na kontrole emócií a sexuálnej aktivity
- Najvýznamnejší systém v regulácii hormónov -> pretože hypofýza (jmenovite adenohypofýza), produkuje veľké množstvá tzv. **glandotropných** („žľazy ovládajúcich“) hormónů, ktoré ovplyvňujú funkciu mnoha ďalších endokrinných žliaz a sama je zase riadená pôsobky z **hypotalamu**. Vzniká tak pomerně složité kontrolovaný systém, protože jeho jednotlivé úrovně (hypotalamus – hypofýza – cílová žláza – cílový hormon) se vzájemně ovlivňují systémem víceúrovňových záporných zpětných vazeb, jež mají zajistit optimální fungování našeho těla a udržení homeostázy
- Skladá sa z **hypothalamu** (produkuje RH, IH ADH a oxytocin), **adenohypofýzy** (produkuje trpní hormony) a **neurohypofýzy** (uskladňuje ADH a oxytocin) + spojenie medzi týmito tromi
- **Adenohypofýza** je uložená v tureckom sedle (sella turcica) kosti klínové a je ektodermového pôvodu- z Rathkeho výchlípky orofaryngu. Pri vývoji cestuje smerom k mozgovej bázi, kde sa spojuje s neurohypofýzou v jeden anatomický orgán.
- Na hypofýze rozlišujeme jej prednú (adenohypofýzu) a zadnú lalok (neurohypofýzu). Tieto laloky sa líšia nielen vnútornou štruktúrou, ale aj krvným zásobením a produkovanými hormónmi.
- Celá žľaza je spojená s hypothalamom stopkou hypofýzy, ktorou sú do neurohypofýzy transportované oxytocin a ADH (**axonálnym transportom**+ nervové vzruchy vedúce k ich sekrécii) a do adenohypofýzy sa transportujú regulačné hormóny (**portálnym obehom**)



- Hypothalamus je spojený s neurohypofýzou zväzkom nervových vlákien, ktoré sú z väčšej časti tvorené axonmi neurónov, ktorých telá sa nachádzajú v **ncl. supraopticus** a **ncl. paraventricularis** a prichádzajú ako **hypothalamo-hypofyzárny trakt**
- Spojenie medzi hypothalamom a adenohypofýzou tvorí systém portálnych hypofyzárnych ciev. Tie vybiehajú z primárnej kapilárnej oblasti v hypothalamu prechádzajú stopkou do adenohypofýzy, kde tvoria sekundárnu kapilárnu pleteň. Pri prechode cez hypothalamus sa krv nasycuje hormónami, (regulačné hormony) ktoré prechádzajú do adenohypofýzy, kde vyvolávajú stimuláciu alebo inhibíciu sekrécie hormónov.
- **Neurosekrece** -> určité hormony hypothalamu sú schopné syntetizovať hormóny, baliť ich do granúl, dopraviť v tejto podobe do zakončení v neurohypofýze a uvoľniť ich do krvi. Týmto spôsobom sa do krvi dostáva oxytocín a ADH z magnocelulárnych hypothalamických jadier do zadného laloku hypofýzy, liberíny a statíny do do adenohypofýzy prostredníctvom parvocelulárnych neurónov ??
- **! ncl. paraventricularis tvorí oxytocín**
a ncl. supraopticus tvorí vasopresín!
V ďalších jadrách hypothalamu sa tvoria regulačné hormóny.



2. Stručná charakteristika endokrinní aktivity hypofýzy a způsoby její regulace. Podrobně fyziologie růstového hormonu.

HYPOFÝZA

- Nachází se v tureckém sedle kosti klinovej. Stopkou je spojená s hypothalamom, která vede cievy a nervové vlákna z hypothalamu. Cíevne riečisko tvorí vrátnicový (venozný portálny obeh). Jeho primárna kapilárna pleteň je v hypothalme, sekundárna v adenohypofýze (viď otázka 1) -> touto cestou je riadená činnosť adehypofýzy
- Priemer 1cm, 1g
- Dva druhy tkaniva:
 - o **tkáň žľazová**- predná, adenohypofýza (neokrinná časť)
 - o **tkáň nervová** – zadná, neurohypofýza (paleokrinná; nie je vlastne endokrinný orgán)

ADENOHYPOFÝZA

- predný lalok hypofýzy, adenohypofýza, jej tvorený non-neuronální tkáni a delí sa na pars distalis, pars intermedia a pars tuberalis
- v laloku sa uvoľňuje 6 hormónov:
 1. **Rastový hormón**, somatotropín, STH, GH
 2. **Prolaktin**, PRL
 3. **Adrenokortikotropný hormón**, ACTH
 4. **Tyreotropný hormón**, tyreotropin, TRH
 5. **Luteinizačný hormón**, LH
 6. **Folikulo-stimulačný hormón**, FSH

Hormony riadiace priamo cieľovú tkáň

Hormony riadiace sekréciu iných žliaz

Hypothalamické regulačné hormony:

- sekrécia hormónov z hypothalamu: a. hypophysealis superior -> prvá kapilárna pleteň -> zakončenie parvocelulárnych neuronov hypothalamu -> sekrécia hypothalamických regulačných faktorov -> pleteň ich pozbiera a prenáša do druhej pletene v **adenohypofýze**
*v telnom obehú sa regulačné faktory nenachádzajú
- Sekréciu predného laloku hypofýzy riadia chemické látky, privádzané portálnymi cievami z hypothalamu do hypofýzy. Tieto látky sa nazývajú uvoľňujúcimi a tlmiacimi faktormi (**liberíny a statíny**), novšie sa hovorí o hypofyzárných hormónoch:
 1. **Somatotropin inhibujúci hormón**, somatostatin, GHI
 2. **Somatotropin stimulujúci hormón**, STH-RH, GHRH
 3. **Prolaktin inhibujúci hormón**, PIH, dopamin
 4. **Adrenokortikotropin stimulujúci hormón**, CRH
 5. **Tyreotropin stimulujúci hormón**, TRH
 6. **Gonadotropin stimulujúci hormón**, GnRH
- regulačné hormóny vyvolávajú v adenohypofýze sekrečné reakcie v špecifických sekrečných bunkách, (farbenie hematoxilín-eozínom alebo podľa granúl v elek. mikroskope) delíme na:
 - o **somatotropy** (acidofilné) – 50% buniek -> STH
 - o **kortikotropy** (bazofilné)- 15-20% buniek -> ACTH
 - o **laktotropy** (acidofilné) – 10-25% buniek -> PRL
 - o **tyrotropy** (bazofilné) – 10-15% buniek -> LH, FSH

NEUROHYPOFÝZA (Viď otázka 9)

- Zadný lalok hypofýzy, je vychlípkou diencephala
- Je dôležitou endokrinnou žľazou, kt reguluje vylučovanie vody ledvinami a kontraktilitu hladkého svalstva
- Do krvi vylučuje antidiuretický hormón (ADH) alebo vazopresin a oxytocin
 - ➔ Su to peptidy, kt sa tvoria v jadrach hypothalamu (ncl supraopticus a paraventricularis) a sú axonálnym transportom dopravené do neurohyp, kde sú secerňované do krvi

FYZIOLOGIE RŮSTOVÉHO HORMONU

- STH je polypeptid, kt vzniká v adenohipofyzových somatotropech, acidofilné b
- Dospelý **1,6-3ng/ml**, dieťa **6ng/ml**

Regulace sekrece:

- Sekrece rastového hormonu je riadená hypothalamom. Hypothalamus secernuje do portálnej hypofyzarnej krvi **somatotropin stimulujúci hormon** (GHRH) ktorý vyvolá sekreciu STH a ďalej hormon inhibujúci somatostatin

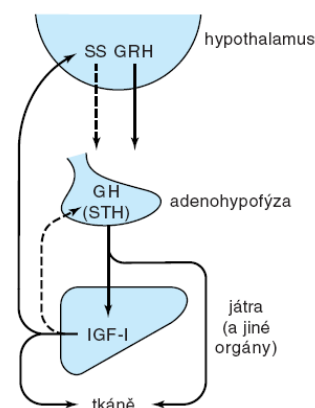
- Na reguláciu sekrece sa podieľa niekoľko faktorov →
- STH sa do krvi vyplavuje v nárazových impulzoch, v rytme niekoľko hodín, hlavne na začiatku spánku. Nočné **vyplavenie STH predstavuje až 70% celodennej** sekrecie stimulom môže byť aj hypoglykémia

vliv na sekreci STH	
stimulační	inhibiční
stres, hypoglykemie	glukóza
příjem potravy	dopaminergní antagonisté
arginin, dopamin	
beta-adrenergní agonisté	

- Uvoľnený STH putuje do jater, kde vvoláva tvorbu tzv. **somatomedínu** (prostredníci, kt. Zaisťujú rastové efekty); hlavné somatomedíny su **IGF** (insulin-like- Growth Factors-> ich pôsobením je stimulovaný rast -> príjem AMK, proteosyntéza, všeobecne anabolické deje
- Sekrece STH podlieha „**zpetnovazebnej kontrole**“; STH zvyšuje hladiny IGF 1 v krvi a ten má potom priamy inhibičný účinok na sekreciu STH adenohipofýzou.

Obr. 22-11. Zpětnovazebná regulace sekrece růstového hormonu (GH = STH). Čárkované šipky označují inhibiční účinky a plné šipky účinky stimulační. Všimněte si, že IGF-I stimuluje sekreci somatostatinu (SS) z hypothalamu a přímo v hypofýze inhibuje sekreci GH = STH. Porovnejte s obrázky 18–14, 20–20, 23–24 a 23–38

- Účinky IGF sú podobné inzulínu v metabolickej aktivite (stimulácia anabolických procesov), však **zvyšujú glykémiu** zníženým príjmom glukózy a štiepením glykogenu!!!!
- Rast nie je ovplyvnený iba IGF, svoj podiel má inzulín, thyroidálne hormony, PTH a vitamín D, kortisol a pohlavné hormony



Účinok STH:

Hlavným účinkom STH je stimulácia rastu. Toho sa dosahuje jednak priamym účinkom – STH cestou cAMP-účinok metabolicky alebo cestou nepriamou, stimuláciou tvorby somatomedínu (rastové faktory z jater) → proteosyntetický účinok; a v menšej miere aj tvorba rastových faktorov v iných tkanivách (játra- IGF I, IGF II)

- Podporuje rast svalovej hmoty
- Podporuje rast pojivové tkáňe, kostí a chrupavek
- Štepí tuky ako zdroj e
- Snižuje spracovanie glukózy

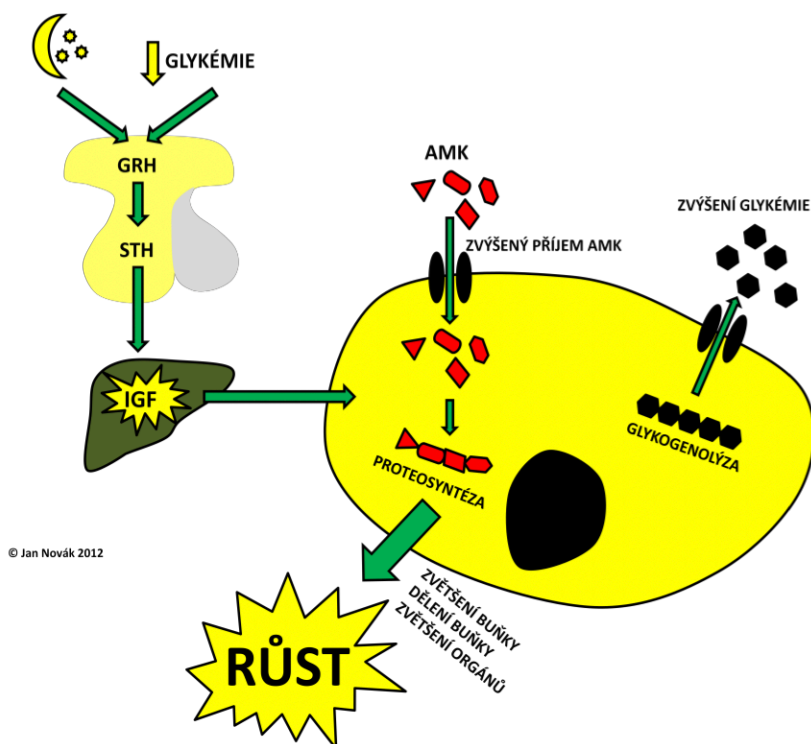
Proteosyntetický účinok (nevyhnutný pre rast) podporuje stimuláciu rastu, podporuje premenu AMK na protíný a tiež zrýchľuje transkripciu (prepis DNA do mRNA) a transláciu.

Homeostatický účinok STH je komplexný: anabolicky sa prejavuje v proteosyntéze, katabolicky v lipomobilizácii (rozpad tukov a mobilizácia MK) -> zníženie obsahu tuku v tele. Vysoké koncentrace STH vyvolávajú hyperglykémiu. Fyziologický význam tohto hyperglykemického pôsobenia STH by mohol byť v uprednostňovaní transportu AMK do buniek .

Celkovo STH vyvoláva pozitívnu bilanciu dusíka a fosforu- zvyšuje hladinu fosfátu v plazme a znižuje hladinu dusíku močoviny a AMK v krvi. Taktiež sa podieľa na tom, že exkrécia Na^+ a K^+ sa znižuje nezávisle od aldosteronu -> dochádza k zadržaniu Na^+ a K^+ v tele.

Nadbytok rastového hormonu v detstvi sa prejaví ako **gigantizmus**, často pritomna hyperglykemia, alebo DM; nadbytok hormonu v dospelosti sa prejaví ako **akromegalia**, niektoré orgány sa zväčšujú, predovšetkým do sŕky.

Nedostatok STH sa prejaví ako **nanizmus**- trpaslíctví.



PROLAKTIN

Prolaktin je hormon peptidové povahy tvorený a secernovaný predným lalokom hypofýzy (adenohypofýzou). Prolaktin stimuluje rŕst mléčné žlázy (duktálního systému) a tvorbu mateřského mléka. Sekrece prolaktinu se výrazně zvyšuje v těhotenství a několik měsíců po porodu (pokud žena kojí), mírné zvýšení sekrece nastává i při fyzické námaze a při psychickém stresu (u žen i u mužů). Sekrece prolaktinu je tlumena hormonem inhibujícím prolaktin (PIH, jedná se o dopamin tvorený v hypotalamu).

- PRL receptory na BM -> posobia produkci kaseinu a laktalbuminu
- plazmatická koncentrace: ženy: **8ng/ml**, muži: **5ng/ml**
- inhibuje efekt gonadotropinu -> ihibice ovulace -> inhibice ovariálního cyklu

Kontrola sekrece:

Hypothalamus, estrogeny (pozdní fáza tehotenství), progesteron, kortisol, TRH, TSH, sací reflex,...(stimulace sekrece)

MSH (melanocyty-stimulující hormon)

- pomáhá regenerovať farbivo sietnice
- pre nás má malý význam, pre nižšie živočíchy je to významný hormon
- v závislosti s UV ovplyvňuje pigmentáciu kože
- účastní sa riadeniu príjmu potravy

3. Fyziologie kalcitropních hormonů

VÁPŇÍK V ORGANIZME

- Vápník je pro náš organismus velice důležitým iontem. Většina je ho uložena v kostech (99%), zbývající množství v buňkách a v krevní plazmě.
- Plazmatická koncentrace vápníku se pohybuje **okolo 2,25- 2,75 mmol/l**.
- Zhruba polovina tohoto vápníku je vázána na plazmatické bílkoviny či různé anorganické substráty. Druhá polovina představuje volné plazmatické kalcium, které je jako jediné aktivní formou vápníku v organismu (pretože dokáže difundovat)
*vázba Ca^{++} na bílkoviny závisí na pH krve, $\downarrow$ pH ... $\uparrow$ Ca^{++} a naopak
- Denní příjem vápníku by měl činit něco okolo jednoho gramu (u rostoucích dětí a těhotných žen pak cca **1,2 gramu**).
- přijatý vápník sa absorbuje ako Ca^{2+} v horných častiach čreva pomocou prenášačov; v ledvinách sa Ca^{2+} z 95% resorbuje nazad z glomerulárneho filtrátu
- Život ohrožující pokles vápníku (**hypokalcemická tetanie**- $\uparrow$ nervosvalovej dráždivosti až krče) a následne prudké zvýšení nad 3mmol/l môžu viesť k slabosti, zvracaniu, nechutenstvu, duševným zmenám, ...
- **Hyperkalcémia**- srdečné dysrytmie až zástavy
- **Kalciový senzor** (calcium sensing receptor)- transmem. protein, obsahujú ho všetky kalcium-senzitívne tkáň, tj. kosti, ledviny... (detekuje aktuálnu hladinu Ca^{2+} v ECT)
- Fyziologické hodnoty kalcia su zaisťovane pôsobením 3 hormonov: **PTH, kalcitonín a kalcitriol**

Hlavní úkoly vápníku v našem organismu jsou shrnuty v následující tabulce:

Mineralizace kostí	Vápník je esenciální pro tvorbu hydroxyapatitu a při formování kostní tkáně; neopomeňme jeho význam v zubech.
Přenos signálu	Vápník se uplatňuje jako druhý („třetí“) posel v inositoltrisfosfátovém systému Na synapsích je vápník nezbytný pro vyplavení neuromediátorů do synaptické štěrby, a tento význam má vápník i v endokrinním systému , kdy každá exocytóza (vyplavení hormonu z vezikulu) je podmíněna přítomností vápníku
Svalová kontrakce	Ve všech typech svalů je vápník nezbytný pro svalovou kontrakci (vazbou na troponin C v příčně pruhovaných svaích nebo na kalmodulin v hladkém svalu uvolní vazebné místo a umožní spojení aktinu a myosinu)
Srdce	Na srdci je vápník zodpovědný nejen za svalovou kontrakci, ale výrazně se podílí i na vzniku nestabilního klidového membránového potenciálu pacemakerových buněk, a na udržení fáze plató u pracovních buněk.
Krevní srážení	Vápník je jako faktor IV podstatný pro zdárný průběh hemokoagulace

* Kalcium-fosfátový součin (součin plazmatických koncentrací vápníku a fosfátů, tj. $[\text{Ca}^{2+}] \times [\text{PO}_4^{3-}]$) musí být vždy konstantní, jinak by docházelo k vypadávání krystalků hydroxyapatitu do krve (tak jak se tomu děje v kostech). Jakmile tedy množství jedné složky součinu poroste, musí množství druhé složky součinu klesat a naopak.

PARATHORMON

- Parathormon je hormon produkovaný v příštítných těliscích
- K jeho vyplavení dochází při snížení hladiny vápníku v krvi a PTH je připraven tento pokles napravit
- Je to peptidový hormon o 84 AMK tvorí sa z **pre-pro-PTH** o 115 AMK, z toho sa odštepí 25 AMK a vzniká pro-PTH a po odštepení dalších 6 AMK vlastní **PTH**

Příštítné tělísko

Příštítná tělíska jsou oválné struktury, které nacházíme skryté za štítnou žlázou. Tradičně se hovoří o tom, že tělíska máme čtyři, běžně se však setkáme s různými počty od 2 do 6.

Histologicky se příštítná tělíska skládají ze tří typů buněk:

- **hlavních buněk**, které syntetizují parathormon
- **oxyfilních buněk**, které nemají endokrinní funkci
- **tukových buněk**, jejichž poměrné zastoupení se stoupajícím věkem roste

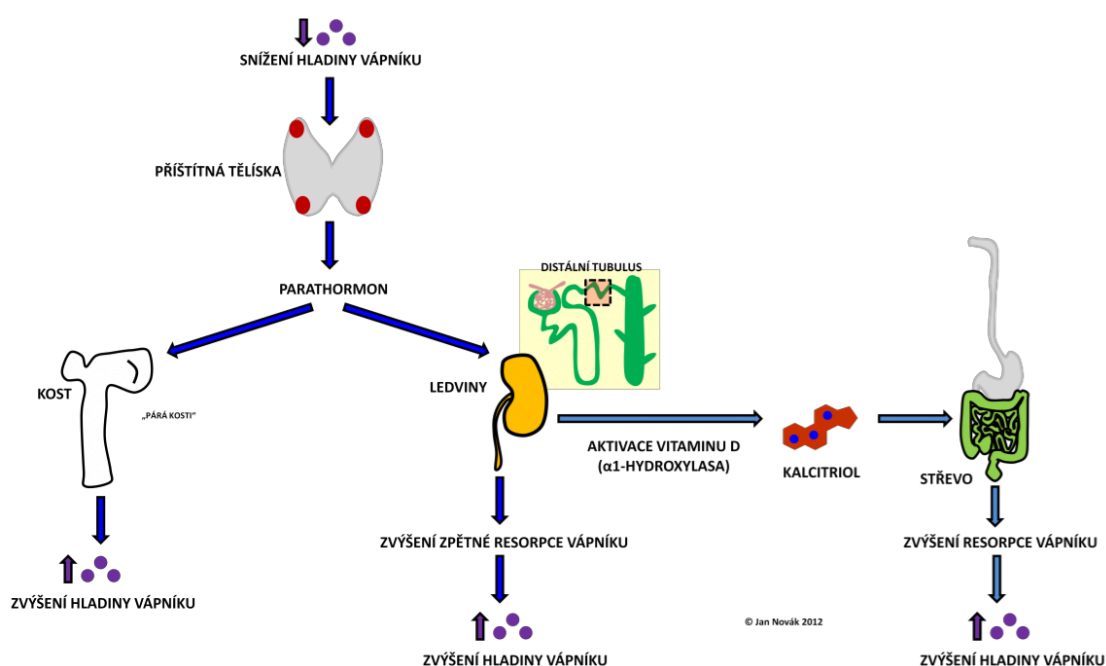
Sekrece a účinky PTH

- je uskladňován ve vezikulách hlavních buněk, ze kterých je vyplaven **při snížení hladiny kalcia v krvi**. Snížená hladina kalcia nejen, že způsobí vyplavení parathormonu, ale zvyšuje i jeho syntézu a při chronické hypokalcémii může dokonce dojít až k zahájení proliferace hlavních buněk. Vyplavený PTH působí přes své receptory, které nacházíme v ledvinách a kostech, spekuluje se i o jejich přítomnosti ve střevě.

- Při regulácii sekrece je uplatňovaná jednoduchá zpětná vazba, syntéza a výdej PTH je říadená koncentraciou vápníka (příštítné tělísko mají vlastní senzor) → při hypokalcémii stúpa výdej PTH do krvi, při hyperkalcémii jeho výdej klesá
- Stimulácia- hypokalcémia, zvýšená hladina fosfátu, nízka hladina Mg, B-adrenergní podnety (adrenalin, noradrenalin,...)
- Inhibícia- kalcitriol, vysoká hladina Mg

Účinky PTH

- V **ledvinách** působí PTH v distálním tubulu a vzostupnom raménku Henleho kličky, kde zvyšuje **zpětnou reabsorpci vápníku a Mg**, dále pak v proximálním i distálním tubulu **snižuje zpětnou resorpci fosfátů** a nelze zapomenout na jeho vliv na enzym **1 α -hydroxylasu** (stimulace syntézy vit D3)
- V **kostní tkáni** způsobuje PTH **vyplavení vápníku** (mnemotechnicky si můžeme pamatovat že „parathormon párá kosti“, čímž z nich uvolní vápník). PTH se váže na osteoblasty (aktivace vápníkové pumpy) které aktivuje a podporuje je v novotvorbě kosti – přes působky produkované osteoblasty jsou pak stimulovány osteoklasty, které kost odbourávají, což se projeví **vyplavením vápníku do krvi** (proces trvá několik dní) => dve fázy: pomalá (zmienená vyššie, trvá niekoľko dní) a rýchla fáza (**osteocytová osteolýza**- nepostihuje organické části kosti)
- Ve **střevě** teoreticky **zvyšuje** PTH **vychytávání vápníku**, avšak tento efekt je spíše zajištěn nepřímo pomocí aktivace vitamínu D (viz dále).



***PTHrP**

PTHrP je zkratka z anglického Parathormon Related Peptide, tj. peptid příbuzný parathormonu. PTHrP je parathormonu příbuzný strukturálně i funkčně, neboť se váže na jeho receptor. Je produkován jak v příštítných tělískách, tak v mnoha různých tkáních a jeho vlivem dochází ke zvyšování kalcémie.

PTHrP se v těle vyskytuje v období růstu, kdy stimuluje chondrocyty růstové ploténky k dělení a brání jejich mineralizaci (je tedy jedním z hormonů, které se podílejí na udržení otevřené růstové ploténky). V dospělosti jej najdeme v mléce kojících žen, ale jeho význam v mléce není jasný.

- Poločas rozpadu je cca 10minut, odbourávají ho játra a ledviny, fragmenty sú vylúčené ledvinami

Hyperparathyroidizmus

-nadměrnou exkreci PTH z příštítných tělísek; časté příčiny sú nádorové ochorenia, chronická hypokalcémia, ...

*Parathormon má za úkol zvyšovať hladinu vápníku v krvi. Zvýšení hladiny vápníku v krvi vede na mnoha místech organismus ke vzniku kalcifikací (v srdeční tkáni, v tepnách, mohou vznikat ledvinné kameny...)

Hypoparathyroidizmus

Jedná se o nedostatek parathormonu z různých příčin, což se projeví jako hypokalcémie. Nedostatek vápníku je nedostatek v krvi → v ostatních orgánech je ho dostatek (až moc) → spasmy svalů, krče,...

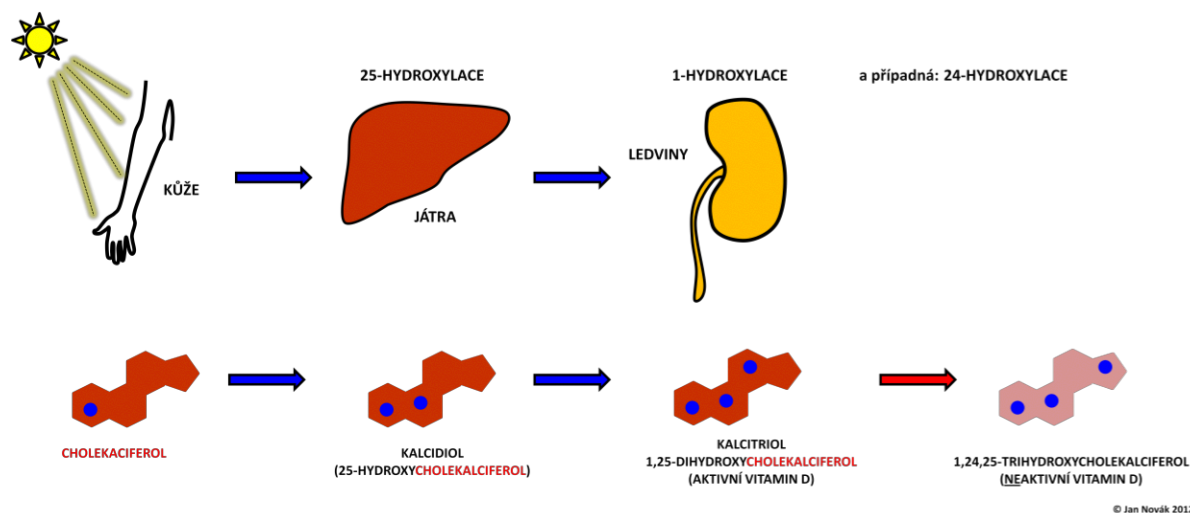
VITAMIN D (kalcitriol, 1,25-dihydroxycholecalciferol)

Vitamin D je jediným vitaminem, který si naše tělo umí samo syntetizovat – vzniká působením UV záření v kůži z prekursoru 7-dehydrocholesterolu a vzniklou molekulu označujeme jako **cholecalciferol (vitamin D3, kalcio)**. Dalším způsobem, jak se k vitaminu D dostat, je jeho příjem potravou.

Přijatý tím či oním způsobem, je vitamin D ve své elementární podobě neaktivní. Aby se mohl zapojit do řízení metabolismu vápníku, je nutné jej aktivovat pomocí hydroxylačných reakcí za vzniku kalcitriolu.

Aktivace vitamínu D

Prvním krokem aktivace vitamínu D je jeho hydroxylace v játrech v pozici 25. Reakce je zajištěna enzymem 25-hydroxylasou a z cholecalciferolu (kalcio) se tak stává kalcidiol, který je v ledvinách enzymem 1 α -hydroxylasou hydroxylován v pozici 1 za vzniku kalcitriolu, tedy aktivní podoby vitamínu D. Pokud by vitamínu D vznikala nadbytek, je v ledvinách ještě zásobní enzym 24-hydroxylasa, která provádí hydroxylaci na 24 uhlíku a tím kalcitriol inaktivuje, zvýší jeho polaritu a ten tak může být snáze vyloučen do moči.



Regulace sekrece

Hlavným stimulačným podnetom pre tvorbu vitamínu D v ledvinách je **hypokalcémie** a **hypofosfatemie**.

Hypokalcemie je regulovaná PTH, ktorý 1-hydroxylázu stimuluje (pri syntéze vit D), pričom vit D ju inhibuje (zpetná negatívna vazba) → (aby sa nevstrebávalo príliš veľa vápníka)

Účinky vitamínu D

! Aktivní vitamin D působí na stejné struktury jako parathormon, který navíc urychluje jeho aktivaci (aktivuje hydroxylasu v ledvinách). Nutno si však uvědomit, že vitamin D v určitých ohledech parathormonu pomáhá, v jiných ohledech „ide proti němu“ . !

- V ledvinách působí vitamin D **zvýšení zpětné resorpce vápníku** nejen v distálním, ale i v proximálním tubulu – tím PTH výrazně pomáhá. Co však dělá přesně naopak, než PTH je, že **zvyšuje zpětnou resorpci fosfátů** (abychom jich zase tak moc neztratili) a dále inhibuje 1 α -hydroxylasu (což můžeme považovat za negativní zpětnou vazbu).

- V **kostní** tkáni podporuje její **novotvorbu** a **mineralizaci**. K mineralizaci je potřebný vápník a ten je potřeba „vzít“ z krevní plazmy. Množství vápníku, které je z plazmy odebráno, však není tak velké, aby výrazně snížilo hladinu kalcémie; podporuje premenu od nefunkčních na dospělé osteoblasty
- Ve střevě **zvyšuje** aktivní vitamin D **resorpci vápníku v duodenu a jejunu** („aby jej bylo dost na mineralizaci kostí“), neboť v enterocytech vyvolává syntézu **CBP**, tj. calcium-binding proteinu (proteinu vázajícího kalcium). Nutno však podotknout, že než se nesyntetizuje dostatek CBP, trvá to nějakou dobu, a proto se tento mechanismus nemůže uplatnit při krátkodobé regulaci. V enterocytech působí troma cestami:
 - indukuje **zmenu komformace cytosolového kalmodulinu** (usnadnený prechod membranou)
 - indukuje **syntézu cytosolové bílkoviny kalcibindinu**
 - indukuje **syntézu Ca^{++} ATPázy** čerpající kalcium z enterocytů do ECT
- Podporuje také **zpětnu resorpci fosfátu** v čreve, buď přímo, alebo prostřednictvím resorpcie vápníku)
- V příštích telieskach **inhibuje tvorbu PTH**

Nedostatek vit D

Vitamin D je nutný pro správnou mineralizaci kostí. Pokud je vitaminu D nedostatek v dětství, projeví se to jako **křivice** (rachitis), pokud se nedostatek vyvine až v pozdějším věku, vzniká **osteomalacie** (měknutí kostí).

KALCITONIN

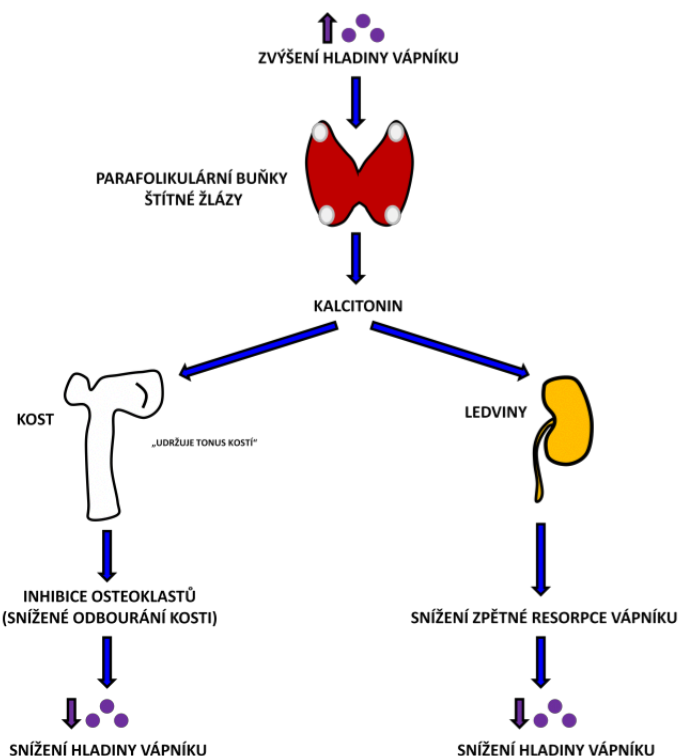
- je produkovaný parafolikulárními (C-bunkami) buňkami štítné žlázy
- snižuje hladinu plazmatického kalcia
- Kalcitonin můžeme považovat za určitého **antagonistu parathormonu**
- Radí sa k neuropeptidom; účinok je krátkodobý, chrání organizmus pred hyperkalcémiou
- Je to peptidový hormón, 32 AMK, tvorený ako pre-pro-kalcitonín → kalcitonín

Sekrece

- je skladován ve vezikulech uvnitř parafolikulárních buněk, ze kterých je vyplaven na pokyn pocházející z kalciového senzoru (stejněho senzoru, který zajišťuje vyplavení parathormonu)
- stimulace paraf. buniek nastáva pri **hyperkalcémii** (nad 2,35mmol/l)
- stimulace nastáva aj hormónmi- dopamin, estrogény, gastrín, ...

Účinky

- **inhibuje absorpci** ionizovaného **kalcia** z čрева
- V **ledvinách** zajišťuje kalcitonin **snížení zpětné resorpce jak vápníku, tak fosfátů**, které se tak ve zvýšené míře uvolňují do moči.
- V kostech působí kalcitonin přímo na **osteoklasty**, jejich činnost **inhibuje** a tak brání rozkladu kostní tkáně (mnemotechnicky si můžeme pamatovat, že „kalcitonin udržuje tonus kostí“, tedy brání jejich rozkladu) → podporuje **ukladanie vápníku do kosti** → **sníží kalcémii**
- Počas gravidity má zvláštne účinky; koncentrace vzrastá 2x, zotrúva do pôrodu aj behom laktace



Přehled hlavních hormonů ovlivňujících kalcemii

hormon	kost	ledvina	střevo
PTH (zvyšuje kalcemii)	resorpce Ca + P	zvýšení reabsorpce Ca, snížení reabsorpce P	0
CT (sníží kalcemii)	ukládání Ca + P	snížení reabsorpce Ca + P	0
Kalcitriol (zvyšuje kalcemii)	udržuje transport Ca + P	0	zvýšení resorpce Ca + P

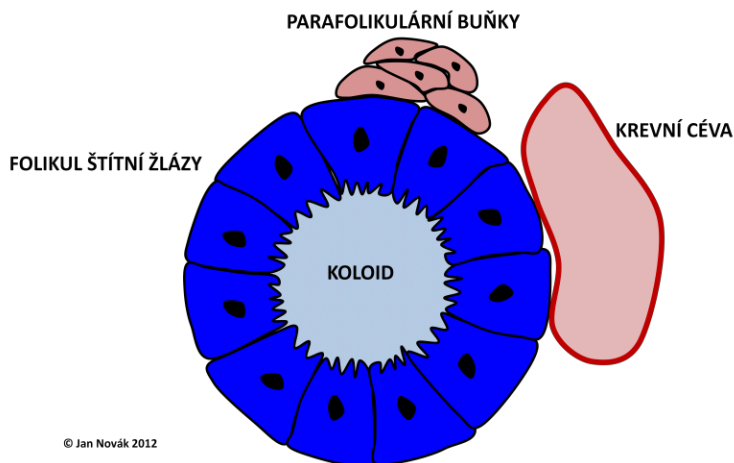
4. Endokrinní aktivita štítné žlázy.

ŠTÍTNÁ ŽLÁZA

- Je jednou z největších endokrinních žláz v těle; její činnost je závislá na prísunu jodu do těla
- Štítná žláza je orgánem, který výrazným způsobem ovlivňuje **celkovou úroveň metabolismu** našeho těla. Hladina hormonů štítné žlázy příliš nefluktuuje – spíše je konstantní a její stabilita udržuje buněčný metabolismus na určité stálé úrovni, kterou jsme schopni stanovit (napr. stanovením bazálního energetického výdeje)
- Hormony štítné žlázy patří mezi hormony lipofilní, působí tudíž přes své receptory v cytoplazmě buňky.
- Produkuje hormony **trijodtyronin** a **tyroxin**, jej parafolikulárne bunky produkujú kalcitonín.

Anatómia a histológia

- nachádza sa na prednej strane štítnej chrupavky, u niektorých jedinců je hmatná; 15-20g; skládá sa ze dvou laloků, které jsou vzájemně spojeny v úzkém místě zvaném istmus, který prochází před tracheou (cca v úrovni 2. – 3. chrupavky); niekedy môže mať žláza akcesorní lalok- lobus pyramidalis
- Na povrchu žlázy je vazivové pouzdro, které vybíhá do vnútra a delí žlazu na lalůčky
- histologicky se štítná žláza skládá z vaziva (septa) a žlázových folikulů, mezi kterými probíhají fenestrované kapiláry. Žlázové folikuly jsou vystlány **jednovrstevným kubickým epitelem** a vnútri se nachází vysoce proteinová substance – **koloid**. Koloid může být různě hustý, záleží na aktivitě štítné žlázy –miesta bez koloidu-> vysoká spotreba-> vysoká aktivita štítné žlázy
- **Koloid** = zásoba hormonu vo väzbe na protein, **tyreoglobulín**



V okolí folikulů sa **nacházejí parafolikulární buňky** (C-buňky), v nichž je produkován hormon **kalcitonin** (vid' otázka 3)

METABOLISMUS JODU

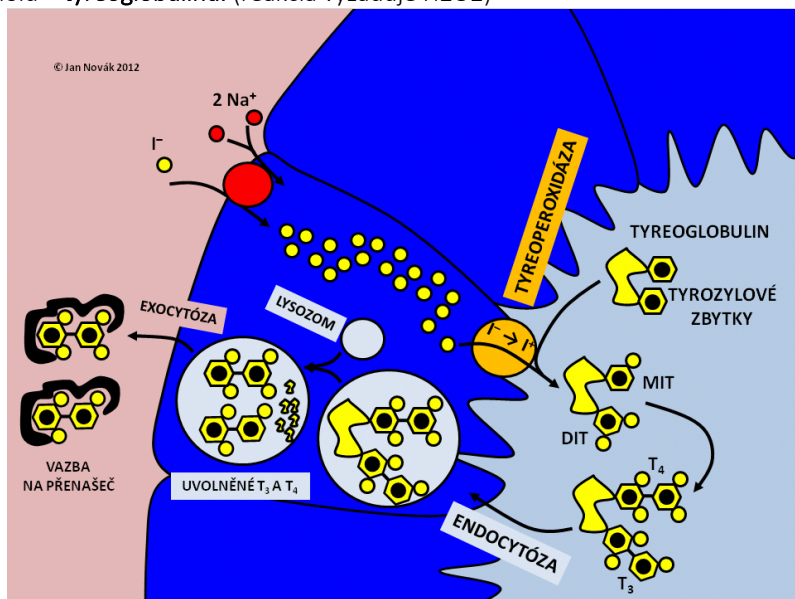
Jod je nedílnou součástí hormonů štítné žlázy. Abychom tyto hormony mohli správně syntetizovat, měli bychom denně přijmout okolo 200 µg jodu, a toto množství by mělo být výrazně vyšší (klidně až dvakrát) u kojících žen, neboť jod je vylučován do mateřského mléka, aby pokryl potřeby novorozence. S nedostatkem jodu se v dnešní době příliš nesetkáváme – tomuto nedostatku předcházíme jodováním kuchyňské soli. Jód nachádzame v našom tele ako organicky viazaný (T3 a T4) a fyzikálne rozpustený.

Syntéza hormonu štítné žlázy

- probíhá v buňkách **žlázových folikulů**
- **syntéza thyreoglobulínu** (prebieha na DER a GA folikulárných buniek -> transport do tzv. „koloidu“)
- **Zisk jodu** z krve přijaté potravou vychytávány pomocí **symportního systému $2\text{Na}^+/\text{I}^-$** (**jodidová pumpa**) To, že jsou k transportu jodu využívány dva sodíky, umožňuje efektivní vytvoření jodidového poolu, přičemž koncentrace jodu v buňkách štítné žlázy je většinou až 25x vyšší, než koncentrace v krvi
- **TSH** -> naviazanie na špecifické receptory folikulárných buniek -> stimulácia **transportu jodu** do koloidu (súčasná stimulácia sekrécie T3 a T4, vid' ďalej ☺)
- **Oxidácia jodu** : Jod, který se takto dostal do buňky, se přesouvá na její opačný konec přivracený do vnútra folikulu (tj. směrem ke koloidu), kde na něj čeká enzym **thyreoperoxidáza**. Tento enzym přeměňuje

jodidové ionty na elementární jód (pozn. niektoré zdroje uvádzajú, že je jodidový aniont preměněný na jodidový kationt, tzv. jodonium I⁺) a následně umožňuje jeho napojení na tyrozylové zbytky (tj. zbytky aminokyseliny tyrozinu) proteinu, který tvoří koloid – **tyreoglobulinu**. (reakcia vyžaduje H₂O₂)

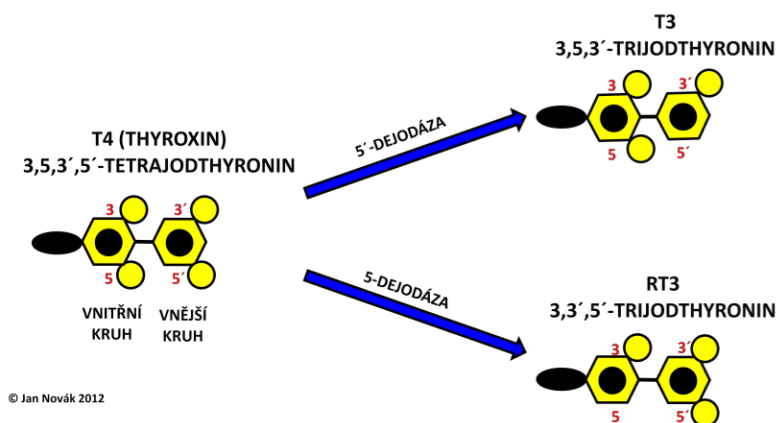
- **tyreoglobulin** je speciální protein – obsahuje více než 100 tyrozylových zbytků. Reaktivní jód se na jeho tyrozylové zbytky viaže a dochází k jodaci tyrozínu (tyreoglobulinu).
- pokud se na tyrozyl napojí jedna molekula jodu, vzniká monojodtyrosyl (MIT), pokud se napojí dvě molekuly jodu, vzniká dijodtyrosyl (DIT). Prostorové uspořádání tyreoglobulinu nyní umožňuje **kondenzaci**– MIT a DIT se vzájemně přiblíží a dojde k jejich spojení za vzniku **trijodtyroninu (T₃)**, nebo jeho **reverzní formy (RT₃)** a **tyroxinu (T₄)**. V této podobě jsou pak hormony uloženy v koloidu pro případ nutnosti – zásoby vydrží i několik měsíců!
- po sekrečním podnetu TSH se hormony endocytózou vrací nazad do buněk, kde působí proteolytický enzym (**lyzozomální proteáza** → uvolní se tyreoglobulin) a T₃ a T₄ su exocytózu vyplavené do krve; MIT a DIT podliehají dejodaci



Regulácia sekrece hormonu štítne žlázy

- sekrece hormonů štítné žlázy je řízena z **hypotalamu** (TRH- tyreotropin uvolňující hormon) a **adenohypofýzy** (TSH- tyreotropin hormon). TSH řídí všechny funkce ŠŽ, příjem jodidu, syntézu a sekreci T₃/T₄, a tiež prekrvenie a rast žlázy.
- pod vlivem adenohypofyzárního TSH dochází k aktivaci endocytózy – buňky žláзовých folikulů začnou „pohlcovat“ koloid, enzymaticky rozloží tyreoglobulin v něm obsažený a uvolněné hormony pak vypustí do krevního oběhu
- tato sekrece je **zpětnovazebně regulována**; vysoká hladina T₃ a T₄ inhibuje sekreci TSH; receptory pro T₃ se nacházejí i v adenohypofýze a hypotalamu – po navázání T₃ dochází k down-regulaci genu pro TSH a TRH, čímž se sníží produkce hormonů štítné žlázy
- TSH působí v ŠŽ po vázba na specifické receptory folikulárních buněk → aktivuje membránovou adenylátcyklázu a tvorbu cAMP → stimulácia transportu jódu do buněk
- TSH také působí na rychlu aktiváciu proteolýzy koloidu a sekreci hormonu
- Nutné zmínit důležitou regulaci na úrovni jednotlivých buněk – jak bylo zmíněno v úvodu, je **T₃ aktivní formou** a T₄ svým způsobem **zásobní formou**. Poté, co do buněk vstoupí T₄, mají buňky připraveny dva enzymy:

- 5'-dejodázu, s jejíž pomocí z T₄ vytvoří hormonálně aktivní T₃
- 5-dejodázu, s jejíž pomocí z T₄ vytvoří hormonálně neaktivní RT₃ a tím zabrání účinkům thyroidálních hormonů
- Zásobný RT₃ nemá metabolickou aktivitu



*vedieť chemický názov (3,5-tetraiod...)

*hormony štítné žlázy sú lipofilní, v krvi se proto nacházejí ve vazbě na dva hlavní transportní proteiny:

- **tyroxin-vázající globulin (TBG** – thyroxin binding globuline) – asi 70%
- **tyroxin-vázající prealbumin (TBPA)** – asi 30%
- **albumin**

- normálná hladina hormonov v krvi je **100 nmol/l** u tyroxinu a **1,8 nmol/l** u trijodtyroninu

Účinky na tkáň

Po přestupu přes plazmatickou membránu se vážou na cytoplazmatický receptor (thyroidální receptor TR/transportní protein) a sním putují do jadra bunky, kde působí na jaderné receptory.

- všeobecně **zvyšují přeměnu látek a spotřebu kyslíka** ve všech tkáních těla, okrem mozgu, sleziny a varlat (nie su tu prítomne receptory)
- **zvýšením aktivity Na/K-pumpy** (je zvýšena její syntéza, čímž se vytváří více kopií v membránách buněk – více Na/K-pump umožňuje vytvoření větších koncentračních gradientů, což urychlí veškeré přesuny látek v našem těle)
- **stimulací dělení mitochondrií** (více mitochondrií poskytne více energie potřebné pro zvýšenou úroveň metabolismu; je stimulována i tvorba mitochondriálních krist, což zvětšuje plochu, na které může docházet k oxidativní fosforylaci)
- aktivací transkripce genů, které kódují enzymy **aktivace energetického metabolismu** (je aktivována glykolýza v čreve, lipolýza a glukoneogeneze, ..snižuje sa hladina CH v krvi, zvyšuje sa metabolismus MK; stimulujú syntézu niektorých proteínov)
- **zvýšení krvotvorby**, zvýšení počtu ERY, zvýšení uvolňování O₂ z Hb
- na srdci kromě zvýšení metabolismu pozorujeme i **pozitivně chronotropní** (zvýšená frekvencia) a pozitivně **inotropní vliv** (zvážšenie sily sťahov srdca) (thyroidální hormony zvyšují citlivost (počet adrenergických receptorov) srdca na účinky katecholaminů).
→ hypotyreóza je sprevádzaná **bradykardiou** a naopak hypertyreóza **tachykardiou**

*Receptory pro thyroidální hormony se stejně jako Na/K-pumpa vyskytují v téměř všech buňkách našeho organismu, proto jsou účinky hormonů štítné žlázy tak výrazné.

Hormony šž **podnecují působení** jiných **hormonů** (např. Kortizolu) v buňce.

Kromě toho hormony šž **zrychlují reflexní odpověď**.

Nadbytek hormonů může vést k **urychlení resorpce kostí** a k následně osteoporóze, hlavne u starších lidí

Hormony šž působí na **krevní a tkáňové lipidy**: při hypotyreóze cholesterolemie stoupá a při hypertyreóze klesá.

Patologie

Struma- zvážšenie šž, aj pri hypo aj pri hypertyreóze

Hypotyreóza- znížená produkce hormonu šž, spomalenosť, obezita, pickwickovky vzhľad, zpomalené reflexy,...

– **kretenizmus**- spomalenie celkového, predovšetkým mentálneho vývoja -> kretény

Hypertyreóza-nadmerná produkce hormonu šž, exoftalmus, hyperaktivní pacienti, tachykardia, zvýšená rychlost reflexu

Metabolizmus T3 a T4

- plazmatický polčas rozpadu T4 je 6 dní, T3 iba jeden deň
- hormony su pri svojom katabolizme dejodované, inaktivované deamináciou a následne dekarboxyláciou

5. Endokrinní aktivita pankreatu

Endokrinní zložka pankreatu:

- Je tvorená skupinami buniek, kt sú roztrúsené medzi exokrinnou zložkou pankreatu ako ohraničené ostruvky- **Langerhansovy ostruvky**; v pankreatu je ich celkom 1-2 milióny
- Langerhansove ostruvky secernujú: (podľa farbenia a štruktúry sú u ľudí najmenej 4 typy buniek)
 - **bunky α - glukagon**; (20%) bunky vo chvoste, tele a hornej časti hlavy pankreatu
 - **bunky β -inzulín**; sú najčastejšie a predstavujú 60-75% buniek ostruvku, všeobecne sú umiestnené v centre ostrovčekov
 - **bunky D- somatostatin** (8%)
 - **bunky F -secernujú pankreatický polypeptid** (2%)

Funkcie pankreatických hormónov:

1. Ukladanie živín prijatých potravou v podobe glykogenu a tuku do zásoby
2. Mobilizácia E rezervy počas hladovania alebo pri telesnej námahe; stresové situácie,...
3. Udržiavanie glykémie v čo najkonštantnejšej hodnote
4. Stimulácia rastu

INZULÍN

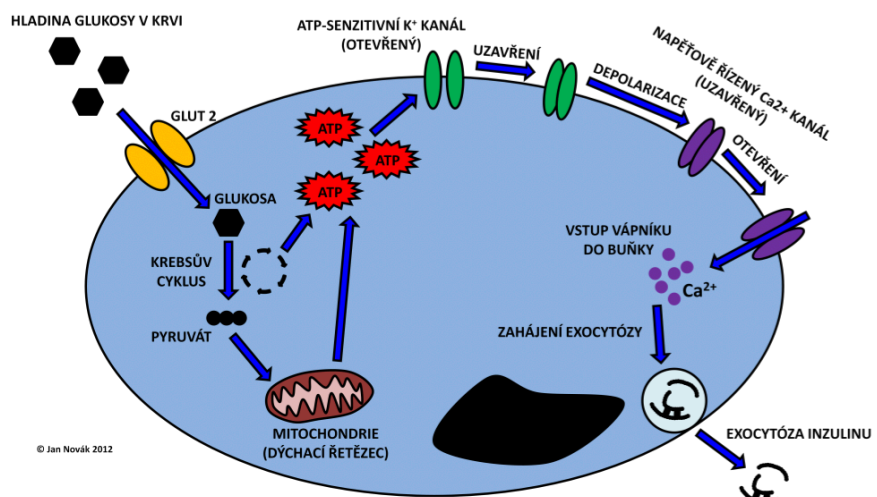
- Peptidový hormón, 51 AMK; anabolický hormón

Syntéza inzulínu:

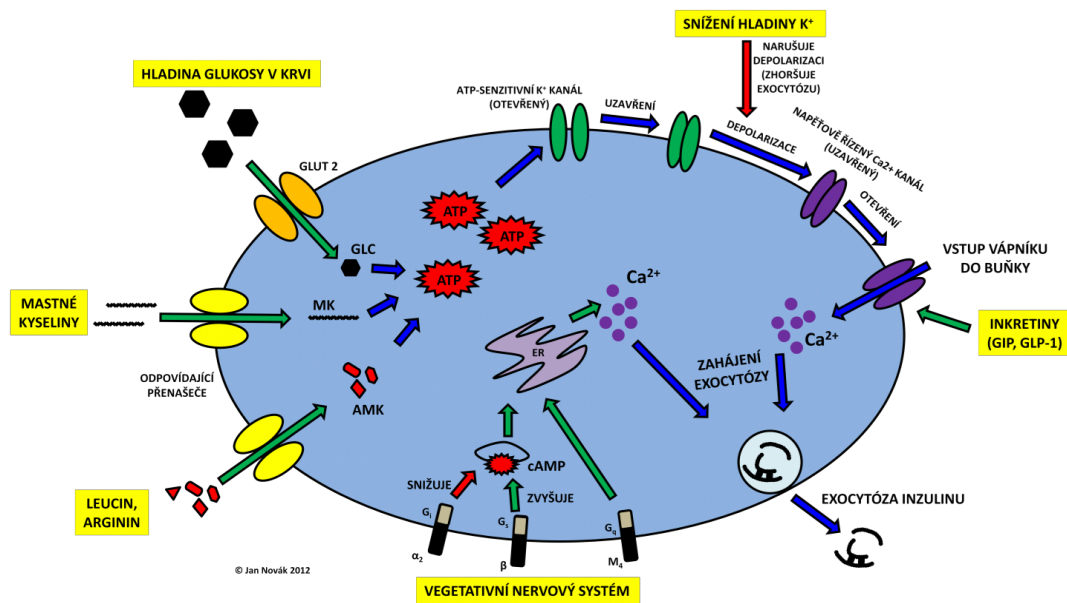
- Inzulín sa tvorí v ER beta buniek pankreatu ako **pre-pro-inzulín**, kt sa mikrosomálnymi enzýmami štepí na **pro-inzulín** (objavuje sa v krvi); transport do GA, kde sa štepí na **inzulín** (dva lineárne peptidové reťazce spojené disulfidickými mostíkmi) a C-peptid
- Inzulín je v GA balený do membránami ohraničených granúl spolu so zinkom -> granula sa pohybuje k okraju buniek, rovnako ako mikrotubuly -> membrány sa spájajú s BM a inzulín je z bunky vytlačený exocytózou inzulín potom prechádza cez beta bunky LO a je secernovaný do krvi
- **C-peptid** je najlepším indikátorom sekrece inzulínu v krvi, pretože nie je tak rýchlo vychytávaný ako inzulín

Regulácia sekrece:

- Hlavným podnetom pre sekreciu je hladina krvného cukru – hladina nad 5,5mmol/l
- Preniknutie glukózy do Beta buniek vedie k sérii reakcií, kt končí otvorením Ca^{++} kanálov a prúdi do b
- $\uparrow$ Plazmatickej glukózy -> $\uparrow$ glukózy v Beta bunke -> $\uparrow$ zvýšená oxidácia glukózy (CC) -> $\uparrow$ ATP -> ATP-dependentne K^+ kanály sa zatvárajú -> depolarizácia membrány -> vplyvom membránového potenciálu sa Ca^{++} kanály otvárajú -> $\uparrow$ Ca^{++} v bunke
- Vzostup Ca^{++} vyvoláva:
 - exocytózu inzulínu
 - znovuvytvorenie K^+ kanálov (odpojenie na základe zpetnej väzby)
- Denne sa tvorí asi 50 jednotiek inzulínu
- **Stimulanty sekrece:** (glukóza), manóza, leucin, podráženie X
- **Zosilovače pôsobenia glukózy:** črevné hormóny (CCK, gastrin, sekretin, beta-adrenergné stimulanty)
- **Inhibitory:** alfa-adrenergní stimulant katecholamíny (pri hypoglykémii), somatostatin (parakrinne), Arg, Leu



© Jan Novák 2012



*faktory ovplyvňujúce syntézu inzulínu:

Vegetatívny nervový systém pôsobí nasledovne:

→ V pankrease sa nachádzajú α_2 a β receptory sympatiky. Oba tieto receptory ovplyvňujú hladinu cAMP v bunke (α_2 ji znižujú, jsou spojeny s G-inhibičným proteínom; β ji zvyšujú, jsou spojeny s G-stimulačným proteínom), a hladina cAMP v bunke zase ovplyvňuje množstvo Ca^{++} v bunke. Zvýšenie hladiny cAMP zvyší hladinu vápníku, což usnadní uvoľňovanie inzulínu. Nutno však podotknout, že celkové pôsobenie adrenalínu/noradrenalínu se ve výsledku väčšinou prejaví jako inhibícia sekrece (väčší vliv receptorů α_2).

→ V pankrease sa nachádzajú i M_4 receptory parasympatiky, ktoré jsou spojeny s G_q -proteíny a zvyšujú tak množstvo Ca^{++} v B-bunke jeho vyprázdnením z ER

Účinky inzulínu:

- **Anabolický; znižuje glykémiu** tým, že uľahčuje vstup glukózy do buniek – zvyšuje počet glukózových transportérov, čo je podstatou prvej (rýchlej- v prvých sekundách) fáze účinky inzulínu; okrem glukózy sa zvyšuje aj vstup AMK a K^+ do buniek
- **V druhej fáze** (stredná, po niekoľkých minútach) inzulín **stimuluje proteosyntézu** a inhibuje rozpad bielkovín (je anabolickým hormonom) a zosilňuje **tvorbu glykogenu** v jätách (aktivuje enzym glykogensynthasu) -> tak sa zvyšuje ukladanie glukózy do zásob v podobe jaterného glykogenu
- **V poslednej fáze** (pozdň- po hodinách) inzulín **stimuluje tvorbu tuku** (aktivuje lipogénne enzymy)
- Hlavným miestom pôsobenia sú **jätá**, kt dostávajú najväčšie množstvo inzulínu v portálnej krvi a sú najcitlivejšie na inzulín; ďalšie miesta pôsobenia inzulínu sú **svalová** a **tuková tkáň**

Mechanizmus pôsobenia inzulínu:

*spočíva vo väzbe na špecifický receptor v membránach cieľových buniek (jätá, svaly, tuk)

- receptor je tetramer, zložený z dvoch alfa a dvoch beta glykoproteinových podjednotiek

-podjednotka alfa je umiestnená extracelulárne a viaže inzulín; beta podjednotka prechádza bunečnou membránou- je intracelulárna. Intracelulárne konce beta podjednotky majú aktivitu tyrozínkinázy

1. po konzumácii jedla → zvýšenie glukózy v krvi
2. Pankreas-> Langerhansove ostrovčeky-> beta bunky-> uvoľnenie inzulínu do krvi
3. Naviazanie inzulínu na receptor-> stimulácia tyrozínkinázovej aktivity -> B podjednotka sa **autofosforyluje**
4. Aktívna tyrozínkináza aktivuje (fosforyluje) IRS1/2 (inzulínový receptorový substrát 1)
5. Fosforylovaný IRS aktivuje fosfatidylinositol 3-kinázu (PI-3K)
6. PI-3K (aktivovaná kináza) fosforyluje PIP_2 (fosfatidylinositol-4,5-bisfosfat; je prítomný na membráne bunky) na PIP_3 (fosfatidylinositol-3,4,5-trisfosfat)
7. Po zvýšení koncentrácie PIP_3 prostredníctvom PDK-1 prebieha fosforylacia a aktivácia proteinkinázy B (PKB) známa aj ako AKT 1 ---> metabolické účinky
8. V bunke sa nachádzajú vezikuly s GLUT-4, ktoré sa nenachádzajú na membráne a sú nevyužiteľné-> aktivované proteíny translokujú GLUT-4 do plazmatickej membrány, čím umožnia prístup glukóze do bunky (svaly, tuková tkáň)

-zvýšené množstvo inzulínu znižuje koncentráciu receptorov (down regulace) a znížené hladiny inzulínu zvyšujú afinitu receptorov

*pri perorálnom užití sa sa uvoľňuje viac inzulínu ako pri podaní parenterálnym (aj intravenózne); to je podmienené produkciou **inkretínov** v GIT

-po prijímaní potravy produkujú bunky GIT **glukagon-like peptid (GLP-1)** a tiež **gastrický inhibičný polypeptid (GIP)**, ktoré stimulujú bunky pankreatu k sekrécii inzulínu

-vďaka tomu dochádza k vyplaveniu prvej dávky inzulínu ešte pred zvýšením glykémie, čo zaisťuje menšie výkyvy

Patologie:

- U ľudí je deficit inzulínu častým a závažným stavom
Diabetes mellitus I (insulin-dependentný)
- Asi 10% všetkých diabetikov, vzniká poškodením beta buniek pankreatu autoimunitným procesom, čo vedie k nedostatku inzulínu a následnej hyperglykémii objavu sa pred dosiahnutím 40 rokov, preto sa nazýva juvenilný diabetes
- P nie sú obeziti, majú sklon ku ketóze a acidóze

Diabetes mellitus II (non-insulin dependentný)

- Najbežnejšia forma diabetu vôbec
- Ochorenie, kt je podmienené nerovnováhou medzi sekréciou a účinkom inzulínu v metabolizme glukózy
-> pankreas diabetiku II produkuje nadbytok inzulínu, avšak ich telo je na inzulín rezistentné
- Obyčajne vzniká po 40 rokoch; väčšina P je obezných

Nadbytok inzulínu -> **hypoglykémia** -> búšenie srdca, pocení, nervozita, .. -> ďalšia hypoglykémia neuroglypenické symptomy: pocit hladu, zmatenosť, poruchy sústredenia, .. letargia, smrť

Nedostatok inzulínu -> **hyperglykémia** -> nedostatočná využiteľnosť gl v bunkách

GLUKAGON

- Produkujú ho alfa bunky Langerhansových ostrôvk pankreatu
- Je to peptidový hormón zložený z 29 AMK, kt vzniká z proglukagonu
- Je skladovaný v granulech a vydávaný exocytózou

Regulácia sekrece:

- Hlavnými podnetmi pre sekréciu glukagonu sú:
 - **Krvná hypoglykémia**
 - **Glukogenné AMK** z potravy (hlavne Arg, Ser, Gly,...)
 - **Beta-adrenergná stimulácia** uplatnená pri pôsobení stresu
 - **Kortizol a črevné hormóny** (CCK, gastrin)

Účinky glukagonu:

- Spočívajú predovšetkým v udržiavaní dostatočnej úrovne glykémie v dobe medzi príjmami potravy a pri veľkej spotrebe glukózy, a tým v zabezpečovaní zdroja E
- Z väčšej časti pôsobí ako antagonist inzulínu
- Vyvoláva rozpad glykogenu (glykogenolýzu) v jadrách a následné uvoľňovanie glukózy
- Vyvoláva tvorbu glukózy z AMK (glukoneogenéza)
- Uvoľňuje MK z tukovej tkáň (lipolýza)
- Zvyšuje tvorbu ketolátok v jadrách (ketogeneza)
- > Mechanizmus jeho účinku spočíva v stimulácii adenylátcyklázy a tvorbe cAMP v cieľovej tkáni -> to v jadrách vedie k aktivácii proteinkinázy -> následne fosforylácii a rozpadu glykogenu

SOMATOSTATIN

- Vzniká v D-bunkách ako pre-pro-somatostatin, z ktorého vzniká pro-somatostatin (v čreve) a potom vlastný somatostatin
- Uvoľňuje sa rovnako ako inzulín pri zvýšenej koncentrácii glukózy a arginínu v krvi (po jedle)
- Všeobecne pôsobí inhibične na sekréciu všetkých polypeptidových hormónov (inzulínu a glukagonu)

- v Langerhansových ostruvkoch oôsobí parakrinným mechanizmom inhibične ako lokálny regulátor sekrece inzulínu a glukagonutým, že D-bunky majú priamy kontakt s alfa a beta bunkami

PANKREATICKÝ POLYPEPTID

- ľudský PP je lineárny polypeptid z 36 AMK a tvorí sa v Langerhansových ostruvkoch v F-bunkách
- sekrece PP sa zvyšuje po jedle obsahujúcom proteíny, ale taktiež pri hladovaní, námahe alebo akútnej hypoglykémii
- jeho sekrécia sa znižuje pôsobením somatostatínu a po intravenóznejs infúzií glukózy
- pankreatický polypeptid spomaľuje u ľudí absorpciu potravy v môže vyrovnávať vrcholy a poklesy absorpcie
- **tlmí** hlavne **exokrinnú** sekreciu pankreatu

6. Fyziologie mineralokortikoidů

Nadledviny

- Sú párovým orgánom, anatomicky aj funkčne ich rozdeľuje na dve časti:
 - o **Kôra** (syntéza steroidných hormónov)
 - o **Dreň** (produkce katecholamínov)

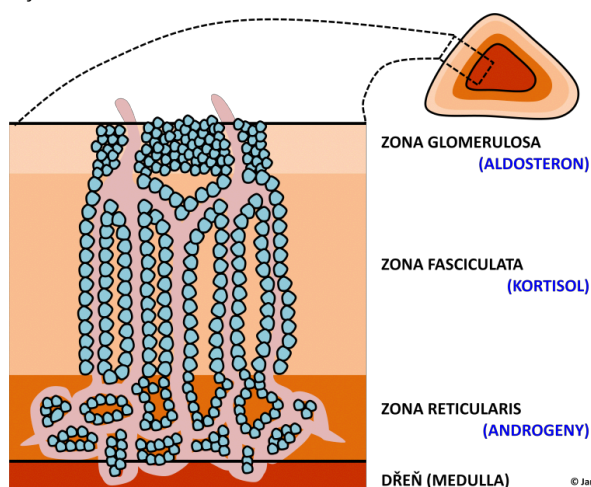
Kôra nadledvín:

-Predstavuje cez 70% celkového objemu orgánu, skladá sa z troch skupín a trámecv epiteliarnych buniek, kapilármi a sinusoidami

-podľa úpravy a funkčných vlastností sa v kôre rozoznávajú tri vrstvy:

*všetky tri zony vylučujú kortikosteron

- **Zona glomerulosa**- tenká vrstva na povrchu kôry, činí asi 15% objemu celej nadledviny
-bunky v ZG produkujú steroidné hormony, označované ako **mineralokortikoidy**- aldosteron
- **Zona fasciculata**- stredná, silná vrstva kôry, najrozsiahlejšia, tvorí cca 50% celej nadledviny;
-bunky ZF produkujú ďalšie dve skupiny steroidných hormónov- **glukokortikoidy** (kortisol) a **androgeny** (menšie množstvo)
- **Zona reticularis**- hlboká, najmenšia vrstva, predstavuje asi 7% z celkového objemu nadledviny.
-su tu produkované **glukokortikoidy**, a hlavne **androgeny**



Fyziologie mineralokortikoidu

- Steroidné hormony, ich funkciou je **udržiavanie** normálnej **hladiny K⁺ a Na⁺** v krvi a udržiavanie vodní rovnováhy v organizme
- Neliečená porucha sekrece mineralokortikoidu vedie k stratám sodíku a chloridu, vzostupu draslíku, tým k poklesu ECT; výsledný objem krvi môže spôsobiť srdcečné zlyhanie
- Adrenokortikálna sekrece je primárne riadená ACTH z adenohipofýzy
- Po dlhšej dobre účinku ACTH zvyšuje syntézu CYP450

Účinky aldosterónu:

- Pôsobenie na metabolizmus elektrolytov v ledvine tým, že zvyšuje v distálnych tubuloch **zpetne vstrebávanie iontu sodíka** a súčasne **sekreciu iontov draslíka**; zpetným vstrebávaním sodíka sa tiež zpetne **vstrebáva aj voda** -> zväčšenie objemu ECT (**regulátor objemu TT**)
- Okrem účinku v distálnom tubule stimuluje tiež zpetné vstrebávanie Na⁺ zo žalúdočnej sliznice, slinných a potných žliaz
- Mechanizmami (viď vyššie) sa podieľa na **udržiavaní tlaku krvi**

Transport aldosterónu v krvi:

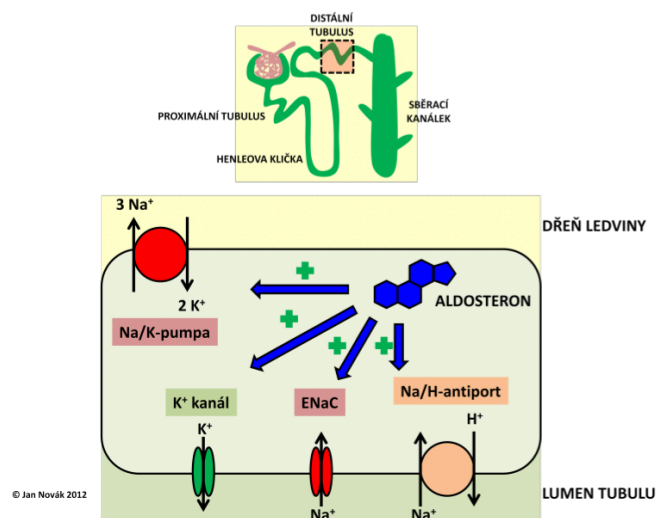
- 50% viazaného na plazmatické proteíny
- 50% voľného
- Účinok nastáva cca po 30 min

Biologicky poločas 20 min- väčšina aldosteronu je inaktivovaná prechodom jätami -> vylúčený močí

Mechanizmus účinku:

- o aldosteron sa viaže na intracelulárny receptor-> vazba na DNA -> tvorba nových proteínov
- o v bunkách sa **zvyšuje počet otvorených Na⁺ epitelových kanálov na apikálnej membráne** buniek ledvinných tubulu (a tak sa zvyšuje kotransport Na⁺ do buniek)
- o **zväčšuje sa počet bazolaterálnych molekúl Na/K ATPázy**, ktoré pumpujú Na⁺ z bunky von

- **Na/K pumpa** (Na/K pampa vytváří gradient sodíku mezi buňkou a nitrem tubulu; její zvýšená sekrece umožní vytváření silnějšího gradientu a urychlení veškerých transportů závislých na sodíku)
- **ENaC** (Endothelium Natrium Channel): jedná se o kanál transportující sodík do nitra buňky z lumen tubulu; čím více molekul tohoto kanálu na buňce najdeme (spolu se větším gradientem od Na/K pumpy), tím lépe bude sodík zpětně resorbován
- **K⁺ kanál**: vyšší aktivita Na/K pumpy zvýší v buňce intracelulární koncentraci draslíku, který je možné „uvolnit“ do lumina tubulu, čím snáze, čím více K⁺ kanálů bude na membráně buňky
- **Na/H transportér**: vyměňuje sodíkové ionty (do buňky) za vodíkové protony (z buňky); tímto způsobem ovlivňuje aldosteron i pH a acidobazickou rovnováhu

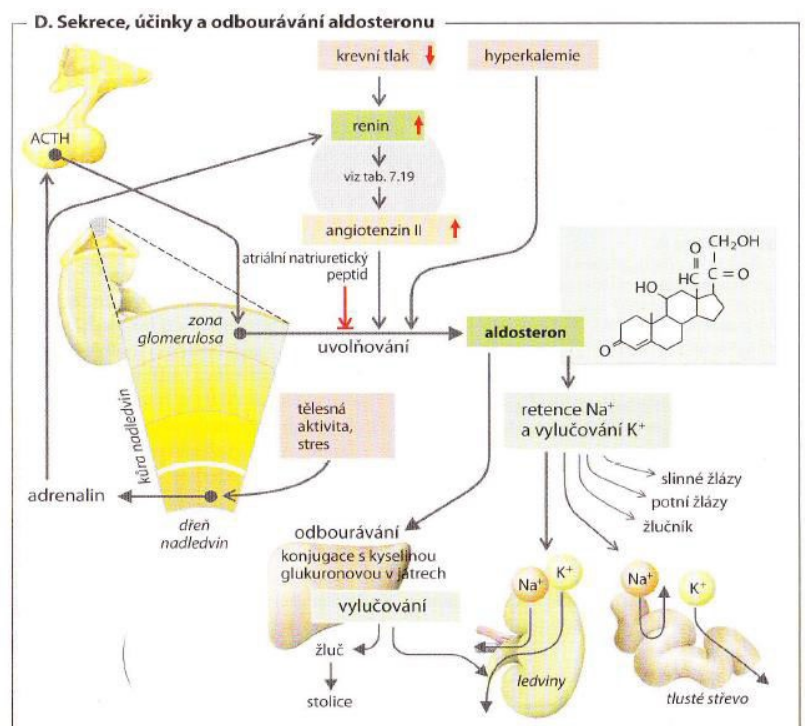


Regulace sekrece:

- Hlavním regulátorem sekrece aldosteronu je **angiotenzin II**
- Juxtaglomerulární bunky (premenené bb hladké svaloviny v stěně vas afferens) v svých vezikulách produkují **renin**, enzym, který se uvolňuje při **znížení TK** a při **znížení Na v krvi** (na podkladě signálů z baroreceptorů v arterioli afferens a chemoreceptorů v macula densa)
- Renin působí na krvný polypeptid **angiotensinogen** a mění ho na zatím neaktivní **angiotenzin I**
- Angiotenzin I je v plicích dalším enzymem, produkovaným endoteliem plicních kapilár, konvertován na **angiotenzin II** (jeho účinky zahrnuje **vzostup TK** a stimulaci **sekrece aldosteronu** z kůry nadledvin)
- Angiotenzin II působí v kůře nadledvin na skoré a pokročilé fáze biosyntézy cholesterolu skorou fází je konverze cholesterolu na pregnenolon a pokročilou je konverze kortikosteronu na aldosteron

Okrem vlivu ACTH, je vyplavování aldosteronu dále řízeno pomocí:

- **angiotenzinu II** (v rámci RAAS)
- **zvýšenou** hladinou **draslíku** v krvi (stačí zvýšení o 1 mmol/l)
- **sníženou** hladinou **sodíku** v krvi (méně významné, nutný pokles o 20 mmol/l)
- **pokles perfúzního tlaku**
- výtaj reninu juxtaglomerulárním aparátem
- konverze angiotenzinogenu na angiotenzin I
- konverze angiotenzinu I na angiotenzin II



7. Fyziologie glukokortikoidu

Podnícení sekrece kortikoidu:

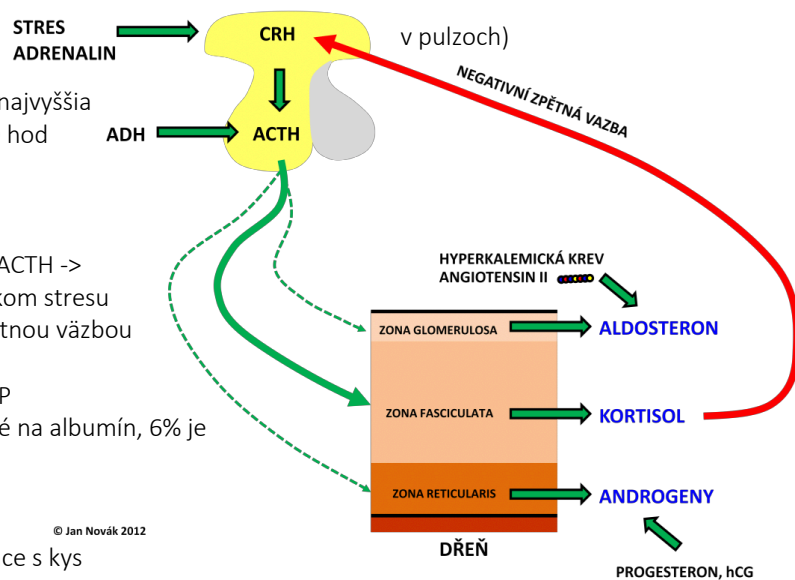
- **kortikoliberin** (CRH) a podriadený hormon adenohipofýzy **adrenokortikotropin** (ACTH)
- ACTH je aj v malej koncentrácii v tele účinný; jeho sekrece počas dňa veľmi kolísá => akýkoľvek stres stimuluje rýchle vyplavenie ACTH a tým bleskovú sekréciu **kortizolu**
- ACTH sa s vysokou afinitou viaže na receptory v bunkách kôry nadledvin, aktivuje systém adenylácykláza/cAMP, čo vyvoláva sekreciu vlastných steroidných hormónov; ACTH stimuluje v najväčšej miere glukokortikoidy
- (steroidné hormony všeobecne pôsobia na cieľové bunky skrz transkripciu)

GLUKOKORTIKOIDY

- Hlavných zástupcom u človeka je **kortizol** (hormon, kt telo potrebuje pri prežití v stresových situáciách alebo dlhodobom hladovaní; syntetizuje sa pravažne v zona fasciculata)

Sekrece kortizolu:

- Reguluje ju ACTH (je vyplavované a vykazuje cirkadiálne zmeny- najnižšia sekrécia kortizolu je pri zaspávaní (23hod) a najvyššia sekrécia kortizolu je v ranných hodinách 8-10 hod)
- Sekrece kortizolu sa výrazne mení v závislosti exogenných vplyvov- stresom
- **Adaptačná reakcia:** stres-> mozkové centrum (paraventrikulárne jadrá) -> kortikoliberin -> ACTH -> kortizol; ochranná reakcia proti ničivým účinkom stresu (sekrecia môže byť potlačená negatívnou spätnou väzbou pri liečení glukokortikoidmi)
- v krvi koluje 90% vo väzbe na **transkotin** = CBP (corticosteroid-binding protein) 4% sú viazané na albumín, 6% je voľný; biologicky aktívnych je cca 8%
- účinok kortizolu nastáva po 1-2 hodinách
- biologický poločas rozpadu je 60-90 min
- kortizol je metabolizovaný v jätrech -> konjugácie s kys glukuronovou -> vylúčenie močom



Mechanismus účinku steroidných homrónov:

- steroidy sú lipofilné- voľne prechádzajú cez membránu -> väzba na receptorový proteín -> z receptoru sa uvoľňujú inhibičné bielkoviny (HSP) -> tvorba H-S komplexu (hormon-receptorový proteín) -> vstup do jadra-> väzba na HRE (hormo-resposive element) -> stimulácia/inhibícia transkripcie -> novosyntetizované proteíny

Účinok kortizolu:

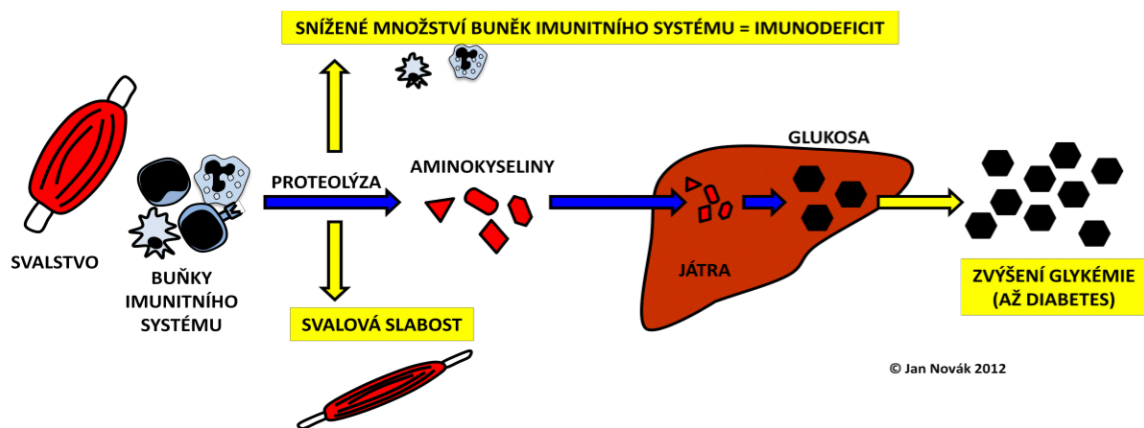
- oblasť DNA na kt sa glukokortikoid viaže sa nazýva **GRE- glukokortikoid-responzívny element**; sekrecia aldosteronu je ďaleko nižšia ako kortizolu, ale voľného kortizolu nie je viac ako aldosteronu
- účinok kortizolu je katabolický, antianabolický a diabetogénny všeobecne platí, že kortizol a ostatné glukokortikoidy **podporujú využívanie energie zo zásob** (výnimkou sú jättra, na kt môže mať aj anabolický účinok)

*všetkými možnými prostriedkami ideme udržať hladinu glykémie, lebo stres

- sacharidy: vplyv sa prejaví **vzostupom glykémie**, a poklesu využitia glukózy -> antagonický účinok voči inzulínu; glukokortikoidy zvyšujú chuť k jedlu; **stimulace glukoneogeneze** (zdroj sú AMK); aktivácia

glykogensynthasy -> tvorba glykogenu v jätrech; zvýšená hladina G spôsobuje pocity radosti a eufórie; v jätrech je zvýšená glykogene; celkovo stúpa glykémie

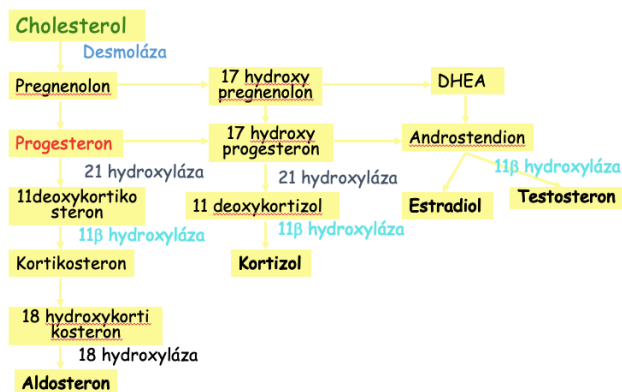
- **bielkoviny**: urýchlenie katabolizmu pri vyšších koncentráciách -> negatívna dusíková bialncia; **zvýšeny počet glukogenných AMK** pre jätá kvôli katabolizmu svalových bielkovín; **zpomalenie proteosyntézy** -> rednutie kostí a vyplnenie vápniku sníženie syntézy kolagénu a GAG -> možné ztenčovanie kože; **proteoanabolický účinok v jätách**-> zvyšujú sa plazmatické bielkoviny
- **tuky**: **podpora lipolýzy** depotných tukov na končatinách, na iných miestach (trup, obličej) prebieha **syntéza a ukladanie tukov**
- významný je **protizápalový účinok** kortizolu; znižujú počet leukocytov v krvi a bráni ich migrácií
- inhibície fosfolipázy A2 z membrány (**lipokortínom**) bráni syntéze leukotrienu- silných mediátorov zápalu → znížená tvorba protilátok
- **znižuje imunitnú odpoveď** (imunosupresívny efekt)- zniženie migrácie, proliferácie a exkrecie imunologicky aktívnych látok a **bráni alergickým reakciám**, **inhibuje** uvoľňovanie **histamínu**
- kortizol udržuje normálny TK, pôsobí aj na rovnováhu vody a elektrolytov, ovláda stresové situácie, v nadbytku vyvoláva eufóriu, pri nedostatku depresiu
- kortizol pôsobí **vazokonstrikčne**
- **znižuje počet eozinofilov** v periférnej krvi
- veľké dávky znižujú sekréciu STH (inhibujú rast)
- za fetálneho života glukokortikoidy zrychľujú zrání surfaktantu v pľúcach



-nedostatok glukokortikoidov (primárna adenálna insuficencia) sa prejavuje ako **Addisonova choroba**, príznakom je hypoglykémia, citlivosť na inzulín a stres, anorexia a celková slabosť; nízka hladina Na⁺ a vysoká K⁺ v krvi, často s výraznou pigmentáciou kože (kompenzačné zvýšenie ACTH)

-nadbytok glukokortikoidov- **Cushingov syndrom**, primárna príčina môže byť v hypofýze (nadprodukcia ACTH tumorom sa stimuláci nadledvin) alebo nádor v kôre nadledvin produkujúci kortizol; príznaky sú hyperglykémia a negatívna dusíková bilancia, obezita trupu, zad a mesačkovitý obličej (môže nastať pri liečbe kortikodmi)

Steroidogeneze v kôre nadledvin



*cholesterol prekursor steroidných hormonov (len pre doplnenie)

8. Hormony dřeně nadledvin.

DREŇ NADLEDVIN

- Je vlastne **špecializované sympatické ganglion bez axonálnych výbežkov**; pregangliová vlákna zo splanchnických výbežkov končia v dreni a v nej inervujú **chromafinní bunky**, kt potom prdukujú katecholaminove hormony do krvného obehu (adrenalin, noradrenalin, málo dopaminu)
- Homron nadledvin pôsobia na rozličných miestach, preto je dreň považvaná aj za **endokrinnu žľazu**
- Patrí k **sympatoadrenálnemu systému – SAS** a tomu odpovedá aj jej inervácia sympat. cholinergnými negangiovými neurónmi
- Prestavuje cca 30% hmoty nadleviny, je zložená z husto inervovaných stĺpcov husto inervovaných buniek, obsahujúcich **granula**; tieto bunky hraničia s **venóznymi sinusmi**
- Morfologicky rozlišujeme tri typy buniek:
 - o secernujúce adrenalin (90%) – väčšie, menej hutné granula
 - o secernujúce noradrenalin (10%)- menšie, veľmi hutné granula, nevyplňujú vezikuly
 - o secernujúce dopamin
- V susedstve hrudných a brušných sympat ganglií sa nachádzaju **paraganglia**, malé skupiny endokrinných b pripomínajúce bb drene nadledvin (takisto secernuju EPI, NOREPI, dopamin)
- Dreň nadledvin produkuj aj iné hormony- bunky, kt obsahujú adrenalin tiež produkujú **opioídne peptidy** (prekurzorovou molekulou je **preproenkefalin**- väčšina met-enkefalinu pochádza z drene nadledvin)
- Polypeptid prítomný v dreni nadledvin- **adrenomedulin**

KATECHOLAMINY

- Súborný názov pre hormóny, produkované **chromafinnými bunkami**, a to z aromatických AMK (sú charakteristické dvoma -OH skupinami na benzenovom kruhu v polohe **3 a 4**, čo je pyrokatechol)
 - K ich syntéze dochádza nielen v dreni nadlevin ale aj v **adrenergných neuronoch postgangliového sympatiku**, v CNS aj v iných orgánoch s chromafinnými b
 - **Dopaminergní neurony** su ovládate dopaminom
- *adrenergný receptor-receptory sprážené s G-proteínmi, na ktoré sa viažu katecholamín; funkce adrenergných receptorů jsou velmi různé a liší se podle konkrétního typu adrenergního receptoru:
- o **Alfa-adrenoreceptory**: obecně zvýšená glykogenolýza v játrech, zvýšená glukoneogeneze, relaxace hladkého svalstva ve střevech
 - **α₁ receptory** – po přijetí signálu dochází v cílové buňce k IP3/DAG signalizační kaskádě
 - **α₂ receptory** – po přijetí signálu dochází v cílové buňce k inhibici syntézy cAMP
 - o **beta-adrenoreceptory**: obecně zvýšená svalová glykogenolýza a jaterní glukoneogeneze a glykogenolýza, mobilizace zásobního tuku, zrychlení srdeční frekvence a prohloubení stahu
 - **β₁, β₂, β₃ adrenoreceptory** – po přijetí signálu dochází v cílové buňce k zvýšené produkci cAMP

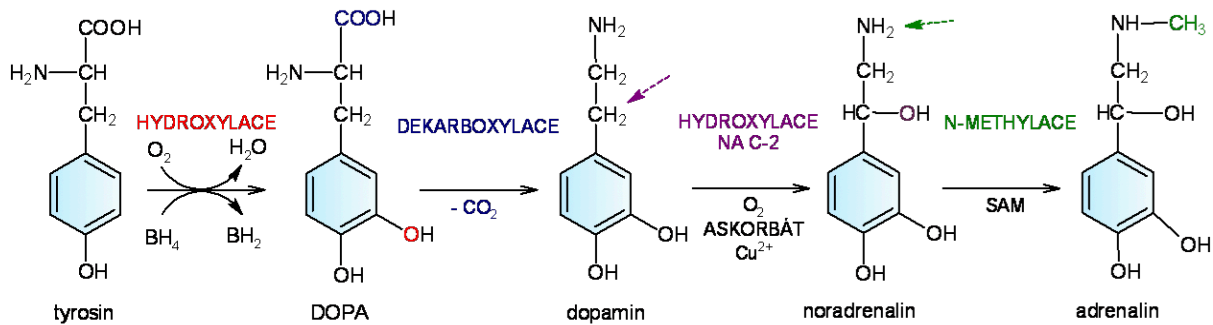
Syntéza:

- Prekurzorom pre syntézu je tyrozin (fenylalaninu)
- Je riadená **nervovými** impluzmi, pri akútnom strese sa ich sekrece prudko zvýši
- Reakcie sa odohrávajú aj v neuronoch aj v dreni, posledná reakcia (methylace noradrenalinu na adrenalin) sa deje **výhradné v dreni**
- Syntetizovaná katecholaminy sa zhromažďujú spolu s ATP v chromafinných granulách a z nich sa mechanizmom závislým na ATP vyplavujú
- Vyplavovanie katecholaminu závisí na **vápniku** a **B-adrenergných faktorech**; sekreciu spúšťa acetylcholin
- V krvi koluju katecholaminy vo voľnej asociácii s albuminy; 90% dopaminu a 70% NOR a A je kojugované so sulfátmi
- Bilogický poločas v cirkulácii je cca 2 min

Tyrosin-> hydroxylace -> **DOPA** -> dekarboxylace -> **dopamin** -> hydroxylace -> **noradrenalin** -> metylace-> **EPI**

- **Tyrosinhydroxylasa**- konvertuje L-tyrosin na L-dopa
- *pri Parkinsonovej chorobe sa podáva L-dopa, kt sa v mozku nesyntetizuje
- **Dopadekarboxylasa**
- Produkt **dopamin** potom podľahne účinku špecifickej hydroxylasy

- Vzniká produkt **noradrenalin** a v dreni nadlečin N-metyltransferazou **adrenalin** (FNMT enzym-indukovaný glukokortikoidmi)



Inaktivace:

- Poločas katecholaminu je krátky, 10tky sekund; do moču sa nedostane
- V rôznych tkaních pôsobí **pyrokatechol-O-metyltransferaza (COMT)** kt methyluje a ďalším enzýmom je **monoaminoxidasa (MAO)** kt deaminuje amino na karboxylovú skupinu
- Súčasným pôsobením COMT a MAO vzniká hlavný produkt degradácie - **kyselina vanilmandlová** - hromadí sa v moči a je ukazateľom rýchlosti katecholaminového metabolizmu
- Inhibitory MAO sa používajú k liečbe hypertenzie a deprese

Regulace sekrece:

- Fyziologické podnety pôsobia na dreň nervovým systémom
- Za bazálneho stavu je sekrece katecholaminov nízka, za spánku sa ešte znižuje
- Zvýšená sekrece je súčasťou difúznej sympatickej aktivácie vyvolanej stresovými situáciami

Mechanizmus pôsobenia katecholaminu:

- Je rovnaký ako u peptidových hormónov
- Vazbou na receptor ovplyvňujú podľa typu receptora buď adenylátcyklázu alebo fosfolipázu C -> to znamená že **účinky katecholaminu** na cieľové bunky závisia na **typu receptora** ako ako na druhu kľúčam
- Katecholaminy pôsobia prostredníctvom dvoch receptorov alfa a beta- adrenergných receptorov s niekoľkými podtypmi α_1 , α_2 , β_1 , β_2 ,... zastúpenie typov receptorov je v rôznych orgánoch rôzne; adrenalin pôsobí na oba typy, noradrenalin hlavne cez α -receptory
- Štruktúra β -adrenergného receptora je dobre preskúmaná; katecholaminové receptory sú viazané s **G-proteínmi**
- Ak boli katecholaminy produkované neuronmi, je ich pôsobenie **parakrinné**, iba k susedným bunkám, hladkým svalom a žľazám alebo neuronom. V priestore synapsie pôsobia ako **neurotransmitery**

Účinky:

1. Kardiovaskulárne:

- zvyšujú dráždivosť myokardu (β_1 receptory), silu a rýchlosť kontrakcie
- zvyšujú srdcovú frekvenciu (β -receptory)
- kontrakcie myokardu (β_1)
- adrenalin- vasodilatácia v cievach svalov a jater (β_2)
- noradrenalin- vasokonstrikcia ciev (α -receptory) → to všetko vedie k ↑ srdceho výdaja a ↑ TK

2. Hladké svalstvo:

- Reakcia je rôzna- relaxácia a kontrakcia svalov delohy
- Relaxácia a kontrakcia svalov močového mechúra a črevných sfinkterov
- Relaxácia hladkých svalov v cievach – **vasodilatácia** (adrenalin cez β_2)
- Kontrakcia ciev- **vasokonstrikcia** (noradrenalin cez α_1)

3. Metabolické:

- **Zvýšenie metabolizmu** a tvorby tepla
- Mobilizácia voľných MK, zvýšenie obsahu laktátu v plazme

- Priamy účinok na glykémiu -> adrenalin aktivuje **fosforylázu** cez $\alpha 1$ a $\beta 2$ -> **stimulace glykogenolýzy**
- Adrenalin aktivuje hormon-senzitívnu lipázu cez $\beta 1$ -> **stimulace lipolýzy** a uvoľnenie MK a glycerolu; efekt cez $\alpha 2$ je opačný- lipolýza sa inhibuje
- ! Katecholaminy zvyšujú sekreciu inzulínu a glukagonu cestou β -adrenergných mechanizmov, ale sekréciou tých istých hormónov inhibujú mechanizmi α -adrenergní!

Účinky dopaminu:

-jeho významné množstvo je v moči. Vyvoláva natriurézu a to inhibíciou renálnych Na^+/K^+ ATPáz
 -fyziologická úloha v cirkulácii není známa, vyvoláva renálnu vazodilataciu, vazodilataciu v mezenteriu inde spôsobuje vazokonstrikciu a to pravdepodobne tým, že uvoľňuje noradrenalin
 -má pozitívne inotropný účinok, v srdci pôsobí $\beta 1$ -adrenergní receptory -> výsledkom je zvýšenie systolického tlaku, diastolický sa nemení, preto je dopamin užitočný pri liečbe traumatického a kardiogenného šoku

STRES (z prednášky)

- **GAP- general adaptation syndrome**-> adaptácia ako boj proti ničím účinkom stresu
- Fáze stresu:
 - **Poplachová**
 - Prvotná odpoveď-> aktivácia mozgovej kôry -> sympatoadrenálna osa-> (tvorba podmienok k prežitiu) -> acetylcholín je uvoľňovaný zo zakončení pregangliových vlákien sympatiky -> vyplavovanie katecholaminov -> **zvýšení srdčného výdaja, krvného tlaku; vazodilatace v mozku, svalovine a vazokonstrikce v koži; zvýšení zrážanlivosti krvi** → zvyšovanie nabídky glukózy bunkám CNS, svalom a srdcu
 - **Adaptační- endorfíny**
 - Hypotalamus spúšťa hypotalamo-pituárne-adrenálnu osu -> sekrecia kortizolu z kôry nadlednín
 - Zaisťuje „prežitie“ čo najdlhšiu dobu
 - Dochádza k sekrecii adrenalinu; pri strese zabraňuje vnímaniu bolesti
 - **Vyčerpaní**
 - Organizmus začína pociťovať včerpaní
 - Nerovnováha telesných pochodov
 - Začínajú sa prejavovať choroby spojené so stresom

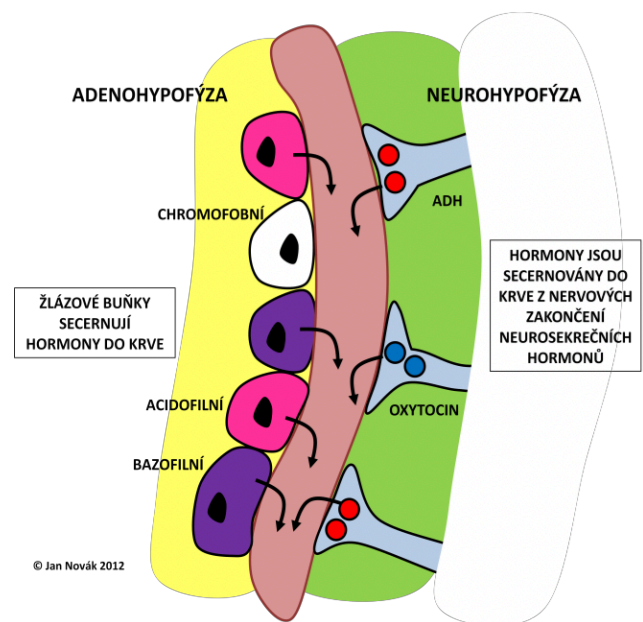
9. Fyziologie hormonu neurohypofýzy.

Biosyntéza, intraneuronální transport a sekrece:

- neurohypofýza sa skladá asi zo 100 000 nemyelinizovaných axonov neurosekrečných neuronov, pituicytov (neprodukuju hormony), z krvných kapilár a maleho množstva vaziva

- Zadný lalok je zásobený z a. hypophysealis inferior, arterie zde nevytváří portální oběh (viď otázka 1,2) a hypothalamus je spojený s neurohypofýzou zväzkom neuronov; to souvisí s tím, že v zadním laloku se nenacházejí žádné sekreční buňky, iba podpurné buňky zvané **pituicity** (příbuzné buňkám glie v CNS) a dále zde najdeme velké množství zakončení **magnocelulárních neuronů** (tj. velkých neuronů) z hypothalamu, přičemž v těchto zakončeních jsou skladovány dva hormony

- hlavní hormony skladované v neurohypofýze sú **oxytocín** a **vazopresín** => typické neurohormony, tj. hormony, kt sa do krvného obehu secerňovane nervovými bunkami= **neurosekrece**
- sú syntetizované v telách neurónov ncl supraopticus a paraventricularis hypothalamu a ich axónmi sú transportované do zakončení v zadnom laloku hypofýzy vo väzbe na nosičové proteíny **neurofysiny** (I a II); v tejto väzanej forme sú vysielane do krvi (poločas 2-4min)
- vazopresín (neurofyzin II) a oxytocín (neurofyzin I) majú každý špecificky neurofyzin, s ktorým sú spojené v zásobných granulách



Syntéza:

- V telách magnocelulárných neuronov
- Prekurzorové molekuly sú podobné, prekursor pre oxytocín (**preprooxyfyzin**) je menší, neobsahuje glykopeptid -> prekursorové molekuly sú syntetizované v ribozomoch -> odstránenie počiatočnej sekvencie v ER -> v GA sú upravené do sekrečných granúl -> axonový transport -> uložené ako sekrečné granula v zadnom laloku hypofýzy (**Herringove telíska**)
- Prekurzor vazopresínu- **preprovasopresofyzin**

ANTIDIURETICKÝ HORMÓN (ADH, VAZOPRESÍN)

Regulace sekrece ADH:

- Sekrece je riadená **jednoduchou zpetnou väzbou**, v ktorej je regulujúcim aj regulovaným faktorom **osmolalita** krvnej plazmy
- Osmoreceptory v ncl supraopticus v hypothalamu zvyšujú syntézu ADH po zvýšení osmolality plazmy a súčasne po nervovom trakte vydávajú podnety pro sekreciu ADH v neurohypofýze
- Pri poklese osmolality sa sekrece ADH snižuje
- čím **↑** osmolalita, tým **↑** sekrece ADH (organizmus je potrebné „nariediť“)
- Produkciu ADH **stimuluje**: stres, teplo, acetylcholin, nikotín, morfin
- Produkciu ADH **inhibuje**: chlad, adrenalín, etanol a kofeín

Účinky ADH:

- ADH **zvyšuje permeabilitu/zpetnou resorpciu vody** v bunkách distálnych tubulov a zberných kanálikoch -> zadržovanie vody v tele (bez ADH vzniká polyurie, smäd,...)
- **↑**TK a zvýšený objem krvi **↓** sekreciu ADH (negatívna zpetná väzba)
- **↓** Plazmatický objem, sekrecia ADH (je potrebné doplniť tekutinu)

- Okrem antidiuretického účinku má ADH aj účinok **presorický** => ADH ↑TK zpetnou rsorpci vody v ledvinách (pri poklesu objemu plazmy) a má **vazokonstrikčný účinok** (pomocou receptorov na endotelu uvoľňuje hormon endotelín) – preto sa označuje ako ako vazopresín
- v jätrech stimuluje **glykogenolýzu**
- pôspbí aj ako mediátor, receptory V1B v prednom laloku hypofýzy zprostredkujú vazopresínom navodene stimuly -> zvýšení sekrece ACTH
- Funkce ADH je zajištená pomocí V-receptorů (vazopresinových). Rozlišujeme tři typy:
 - **V1A** se nacházejí v **hladké svalovině** cév a působí jejich kontrakci, tudíž vazokonstrikci
*cievna vazokonstrikcia zvyšuje perifernu rezistenciu a tým krvný tlak -> mechanizmus sa uplatňuje predovšetkým pri krvácaní krvácanie znamená stres -> zvýšená sekrece ADH (bez neho by sme vykrvácali) -> zvýšená vazokonstrikce -> zachovanie TK (prežijeme) -> navyiac sa ďalej uvoľňuje ACTH -> vyplavenie korizolu -> príprava na ďalšie dôsledky stresu
 - **V1B** se nacházejí v **hypofýze**, kde stimulují vyplavování ACTH
 - **V2** se nacházejí ve **sběracím kanálku ledvin**, kde je s jejich pomocí zajištěno zabudování akvaporinů (kanálů, pro zpětné vychytávání vody) do apikální membrány tamních buněk
*zberny kanalik je za normálnych okolností pre vody neprepustný, ale vplyvom ADH, skrz V2 receptory bunky zberneho kanalika vystavia do svojej apikálanej membrány avkaporiny -> zpetne vstrebávaní vody (nie sodíku!) z lumen tubulu

OXYTOCÍN

- uterokinetický účinok -> spôsobuje zťah hladkého svalstva delohy
- sekrece oxytocínu sa zvyšuje pri pôrode
- po rozšírení děložního hrdla vyvolá zostup plodu do pôrodných ciest vzruchovu aktivitu v aferentných nervoch baroreceptorov -> podnet do ncl pravericularis -> sekrece oxytocínu (**pozitívna zpetná vazba**)-> pôrod
- u netehotné ženy sa oxytocín môže podieľať na uľahčení transportu spermatu do vajcovodov, kde nastáva oplodnenie
- ďalším regulačným mechanizmom je dráždenie prsných bradaviek pri kojení -> na základe neurohumorálneho reflexu sekrece oxytocínu a prolaktinu -> **stimulace ejekce mléka** (pôsobí na myoepitelové bunky mliekovodu)
- sekrece oxytocínu sa zvyšuje pri strese a znižuje sa pôsobením alkoholu
- u mužů sa zvyšuje oxytocín v krvi pri ejakulaci a je možné, že toto zvýšení zesiluje stahy hladkého svalstva vo vas deferens, ktoré vylučujú sperma do uretry

10. Reprodukční funkce muže

-pohlavný systém muža produkuje pohlavné bunky, vylučuje ich a umožňuje pohlavné spojenie

Štruktúra varlat:

- Tvoria sústavu stočených **semenotvorných kanálikov**, majú dva typy buniek: v jedných sa tvoria spermie z primitívnych zárodočných buniek (spermatogeneze) a druhé sú **Sertoliho bunky**- majú podpornú a vyživovaciu funkciu; konce kanálikov končia v nadvarleti (epididymis), odtiaľ prechádzajú spermie do chámovodu (**ductus deferens**) pri ejakulácii prechádzajú rjakulačnými vývodmi- močová trubica, prostata,..
- V intersticiálnom priestore medzi tubuli concorti sa nachádzajú **Leydigovy bunky**- produkujúce **testosteron**, ktorý secernujú do krvi; spermatické artérie sú klikaté a krv v nich preteká paralelne, ale v opačnom smere ako krv v pl. pampiniformis spermatických vén -> tento protiprúd umožňuje výmenu tepla a testosterou

SPERMATOGENEZE - Produkce pohlavných buniek:

- PB sa tvoria v semenotvorných kanálikoch testes
- Primordiálne gonocyty sa diferencujú v **spermatogonie**
- Opakovaným mitotickým delením spermatogonií (bunky zárodočného epitelu nasadajúce na bazálnu membránu semenotvorných kanálikov) vznikajú **primárne spermatocyty (2n)**, ktoré už ďalej podliehajú redukčnému deleniu- meioze; tento proces začína behom dospievania
- **Sekundárne spermatocyty (1n)** sú po 1. zracom delení, **spermatidy** sú po 2. zracom delení a neskôr dospelé **spermie** majú polovičný (haploidný) počet CH- 22 somatických a 1 pohlavný CH – X alebo Y
- Celý proces spermatogeneze trvá asi 74 dní
- Jedna generácia pohlavných buniek vytrvá asi v 16 denných cykloch, ale spermie sú do lumen kanálku uvoľňované neustále; vďaka mitotickému deleniu vznikajú dve spermatogonie- jedna sa ďalej vyvíja v 16 zdralých spermii, druhá je základom novej spermatogeneze-> tým je zaistená nevyčerpatelnosť spermatogonií pre spermatogenezu
- **Sertoliho bunky**, kt. sú v tesnom kontakte s vyvíjajúcimi sa spermiami, zaisťujú prísun živín; najviac slúžia ako bariéra protiku prieniku látok (kt. môže spermatogenezu nepriaznivo ovplyvňovať) ; fagocytujú vylúčenú cytoplazmu; obsahujú enzým **aromatázu**, ktorý mení androgeny na estradiol; ďalej produkujú **ABP- proteín viažajúci androgeny** (udržiava ich obsah v tekutine); **inhibín** (znižuje sekreciu FSH) a **MIS (Mullerova inhibičná látka- vyvoláva u samičích fétu regresiu Mullerových vývodov)**
- Vyzrála spermie má **hlavičku, krček a bičík**; celková dĺžka je 60µm; v hlavičke sú nahromadené CH obklopené zvyškom cytoplazmy (väčšia časť prešla do Sertoliho buniek); vonkajšie 2/3 hlavičky sú kryté **akrozómom**, kt. obsahuje proteolytické enzýmy: hyaluronidáza, akrosin (umožňujú vniknutie do vajčka); v krčku spermie sú MIT, kt. vytvárajú ATP potrebnú pre kontrakciu tubulov lokalizovaných v bičíku, uvoľňovanie energie z ATP je závislé na prítomnosti **dyneínu** (ATPáza); rýchlosť pohybu spermii závisí na vlastnostiach prostedia napr. pH (**cca 1-4mm/min**)

Hemotestikulárna bariéra:

- Bariéra medzi krvou a varlatom
- Tvorí ju stena semenotvorných kanálikov zo zárodočnými bunkami spolu so Sertoliho bunkami
- Steroidy prenikajú ľahko do bunky kvôli lipofilnej povahe
- Tekutina vnútri semenotvorných kanálikov je odlišná od plazmy- málo bielkovín a glukózy, bohatá na androgeny, estrogény a draslík, kys. glutámová a asparagová
- Bariéra chráni zárodočné bunky pred pôsobením toxických látok krvi
- Vytvára tiež osmotický gradient, kt. pomáha vstupu tekutiny do lumina

Hormonálna regulácia spermatogeneze:

- Zahájenie spermatogeneze, tvorba primárnych spermatocytov a meiotické delenie do profázy I v embryu vývoji nie je primárne ovplyvnené hormónmi.
- Pokračovanie spermatogeneze v puberte, dokončenie prvého a druhého meiotického delenia a spermiogeneze závisí na zvýšenej hladine **FSH** (indukuje expresiu vazebného gneu pro androgen) a **testosteronu**. V dospelosti je tvorba spermii udržiavaná iba **testosterónom**

- **Sertoliho bunky** nieleže zaisťujú prísun živín, ale majú receptory pre **FSH**. **Tvoria estradiol, aktivín a inhibín**. Aktivín alebo inhibín pozitívne alebo negatívne ovplyvňujú tvorbu FSH. Produkujú a do lumen kanálku vylučujú **androgen-vázací protein (ABP)**, ktorý viaže testosteron vytvorený Leydigovými bunkami (udržiava jeho stálu koncentráciu)
- ! pre spermatogenezu je nevyhnutná prítomnosť **testosteronu** (produkovaný LB), **LH** stimulujúci zrání intersticiálnych buniek (Leydigove bunky) a **FSH** stimulujúci Sertoliho bunky !
- **STH** rovnako ako iné hormóny (napr. Tyroxín) zaisťujú základný metabolizmus v testes; spermie po uvoľnení do lumen kanálku sú nepohyblivé a neschopné oplodniť vajíčko
- Dôležitou podmienkou pre spermatogenezu je taktiež teplota **nižšia** ako teplota tela **cca 32 stupnov**

SEKRECE POHLAVNÝCH HORMÓNOV

1. HYPOTHALAMUS

Uvoľnený gonadotropín-uvoľňujúci hormón (GnRH) sa z hypothalamu dostáva portálnym obehom do adenohipofýzy, kde väzbou na receptory (skrc G-proteíny a druhých poslov) riadi v gonadotropných bunkách syntézu a sekreciu LH

Iné projekcie končia mimo hypofýzu (napr. v strednom mozku, amygdale, hippokampu, ...), ktoré sa podieľajú na vizuálnych a čuchových vnemoch ovplyvňujúcich sexuálne chovanie

2. ADENOHYPOFÝZA

Pôsobením GnRH tvorí dva hormóny- **LH** a **FSH**, ktoré sú vyplavované do krvi.

- o **LH** pôsobí na receptory Leydigových buniek testes, ktoré produkujú testosteron. Pomerne stála produkcia testosteronu u muža v dospelosti je založená na negatívnej spätnej väzbe pôsobenia testosteronu a inhibínu na adenohipofýzu a na necyklickej produkcii gonadotropínov
- o **FSH** pôsobí stimulačne na Sertoliho bunky testes, ktoré zaisťujú spermatogenezu a tvorbu látok ovplyvňujúcich produkciu (napr. aktivín, inhibín); FSH indukuje expresiu vazebného proteínu pro androgeny, jehož prítomnosť je predpoklad pre účinok spermie
- o (účinnosť oboch gonadotropínov je sprostredkovaná G-proteínmi)

3. TESTES

sekrece **androgenov** (95%, v kôre nadledvin 5%) -> z nich sa syntetizujú estrogény

Funkcie: androgény majú **anabolické účinky**, zvyšujú syntézu proteínov a znižujú ich rozpad, čo vedie k rýchlejšiemu rastu; sekundárnym prejavom je mierna retencia Na, K, H₂O, Ca,... Androgény spôsobujú tiež zväčšenie ledvín!

- **produkcie estrogenu varlaty:** 80% estradiolu a 95% estronu v plazme dospelých mužov vzniká aromatizáciou testosteronu a androstendionu, **zvyšok pochádza z testes**; časť estradiolu v žilnej krvi o varlatách pochádza z Leydigových buniek, časť je produkovaná aromatizáciou androgenu v Sertoliho b

Leydigove bunky predstavujú 20% bunkovej populácie testes; tvoria niekoľko pohlavných hormónov, najviac testosteron (95%) -> testosteron difunduje do krvi a do Sertoliho buniek, kde sa viaže na **jaderný receptor** a na **ABP** -> transport do lumen (alebo sa mení na estradiol->transport nazad do LB)

Mechanizmus pôsobenia testosterónu:

Po vstupe do bunky (pasívna difúzia) sa viaže na androgénny receptor -> vytvára komplex hormon-receptor -> vstup do jadra -> väzba na špecifickú sekvenciu DNA -> nová mRNA -> nové špecifické proteíny (svaly, testes, hypofýza,...)

V závislosti od prítomnosti niektorých enzýmov v príslušnej tkanine sa môže testosteron tiež meniť pôsobením **5alfa-reduktázy** na **dihydrotestosteron (DHT)**, kt. má k receptorm vyššiu afinitu a tým zesiluje účinok vlastného testosteronu (prostata, scrotum, penis, kosti,... alebo aj estrogenu (tuková tkáň, mozok, koža,...) takto vzniknuté estrogény sa môžu podieľať na spätnej väzbe regulujúcej sekreciu LH. DHT tiež cirkuluje v krvi a tvorí asi 10% plazmatickej hodnoty testosteronu; v nadledvine je produkovaný DHEA- **Dihydroepiandrosteron**

Dihydroepiandrosteron (DHEA) není schopný aktivovať androgénny receptor a **postráda** preto **androgénny účinky**. Je však významným **substrátom** pre tvorbu testosteronu.

Transport:

V plazme je transportované 65% testosteronu vo väzbe na beta-globulín (**globulín väzajúci pohlavné hormóny-gonadal steroid-binding protein, GBG**) alebo **globulín väzajúci pohlavné steroidy** (sex steroid-binding globulin-SHBH); cca 33% testosteronu je viazaného na **albumíny**

->väčšina testosteronu sa konvertuje na 17-ketosteroidy a vylučuje sa moč

ÚČINKY TESTOSTERONU:

1. **Vývoj mužského genitálu** u plodu (posledne dva mesiace IU vývoja; testosteron navozuje sestup varlat)
2. Po puberte navozuje **rast vonkajších pohlavných orgánov**- penis, testes, skrotum
3. Pôsobí na **vývoj sekundárnych pohlavných znakov**
4. Má vplyv na kožu (pri nadprodukci testosteronu vzniká akné)
5. **Ovplyvňuje metabolizmus** -> anabolizmus proteínov -> rast svalovej hmoty
6. **Vplyv na kosti** -> zvyšuje objem kostnej hmoty a ukladanie Ca⁺⁺, ovplyvňuje tvar kostí (mužská pánev)
7. **Stimuluje produkciu erytropoetínu**-> zvyšuje erytropézu
8. Spolu s **inhibínom ovplyvňuje** negatívnu spätnú väzbu **produkciu gonadoliberínu a gonadotropínu**
9. Spoločne s FSH **udržiava spermatogenezu**

Sekundárne pohlavné znaky:

Vonkajší genitál: zväčšuje sa dĺžka a šírka penisu, šourek sa zvrásňuje a pigmentuje

Vnútroštný genitál: semenné vaky sa zväčšujú a secerňujú a začínajú tvoriť fruktózu (zdroj E pre spermie); prostata aj bulbouretrálne žľazy začínajú secerňovať

Hlas: larynx sa zväčšuje, hlasivky sa predlžujú a hlas sa stáva hrubším

Rast ochlpnia: rast fúzov, pubické ochlpnenie, ochlpnenie na hrudi, v axile, ..

Telo: rozširujú sa ramena, rast svalov, ..

Mentálne zmeny, zmeny na koži (akne),..

POHLAVNÉ SPOJENÍ

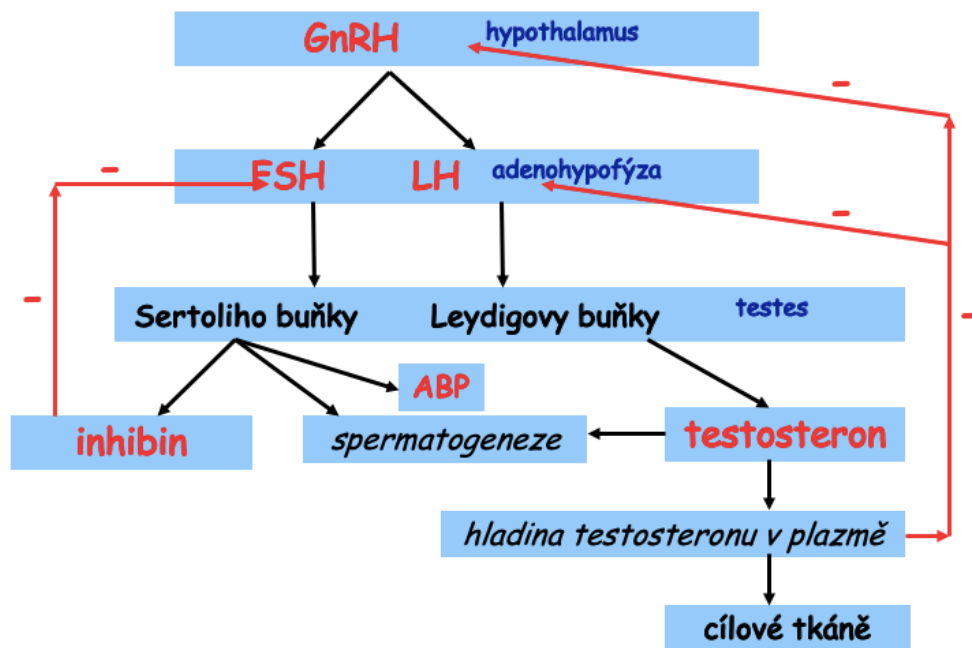
- **Erekce** sa navozuje dráždením glans penis alebo iných erotogenných oblastí; cestou nn pudendales sa aktivuje sakrálna časť miechy, eferentnú dráhu tvoria PASY vlákna prichádzajúce splanchnickými nervy- nn erigentes; vzostupnou dráhou idú senzitivne informácia do mozku, kde sa vyvoláva **sexuálne vzrušenie** (erekcii a pocit sexuálneho vzrušenia preto môžu vyvolať aj podnety psychicke)
- Erekce penisu je spôsobená dilatáciou arteriol a vazokonstrikcií vén corpora cavernosa vplyvom PASY zo sakrálnych častí miechy. Dilatacie arteriol spôsobí naplnenie tkáň penisu krví, vazokonstrikcie vén naopak blokuje výtok krvi a zvyšuje tuhosť penisu; vazodilatacie a tým zvýšenie prútok krvi sú navodené **oxidom dusnatým (NO)**, ktorý sa tvorí z arginínu v endotelových bunkách (NO-> cGMP -> **vazodilatacie** (relaxácie) **hladkej svaloviny cév**)
- za normálnych podmienok sa erekcia ukončí sympatickými vazokonstrikčnými vzruchmi pre arterioly penisu
- sexuálny akt vyvrcholený **ejakuláciou** (dvojzložkový spinálny reflex) je riadený sympatickými podnetmi z L1-L2; kontrakciou ductus deferens a ampuly sa sperma vypudí vo vnútornej časti uretry (**emise**-prvá zložka) a ejakulát sa rytmickými kontrakciami vystrekuje do vagíny (vlastná ejakulácia-výron semena-druhá zložka); po dosiahnutí **orgasmu** erekcia do 1-2 minút vymizí
- priemerný objem ejakulátu je 2,5-3,5ml; sekret obsahuje 60% hlien zo semenných váčkov doplnený o sekret z ductus deferens, Cowperových žliaz, prostatických a bulbouretrálnych žliazok. pH ejakulátu je ľahko zásadité- 7,5. obsahuje fibrinogén (semenné vaky), koagulačné enzýmy a fibrinolýzin čo je zodpovedné za vytvorenie koagula a čiastočnú imobilizáciu spermií po ejakulácii
- V **1ml** spermatu je približne **35-200miliónov** spermií; ak počet v 1ml klesne pod 20miliónov muž je neplodný; v mužskom pohlavnom systéme môžu spermie prežívať niekoľko dní; v ejakuláte je vysoká koncentrácia **prostaglandínu** (semenné vaky); spermie dosahujú vejcovodu 30-60min po styku

Poruchy funkcie varlat:

Kryptorchismus – varlata sa vyvíjajú v dutine brušnej a za normálnych podmienok zostupujú do skrota počas fetálneho vývoja. Zostup neni dokončený na jednej alebo zriedkavejšie na oboch stranách u 10% novorodených chlapcov. Testes zostávajú v dutine brušnej alebo v tříselnom kanáli. Liečba gonadotropínmi v niektorých prípadoch zostup urýchli alebo lze defekt napraviť chirurgicky.

Mužský hypogonadizmus - Klinický obraz závisí od toho, či sa nedostatečnosť varlat vyvinie pred pubertou alebo až po nej. Ak je príčinou porucha varlat u dospelých, zvyšuje sa hladina gonadotropínov v krvi (hypergonadotropný hypogonadizmus). Ak je príčinou poruchy hypofýzy alebo hypotalamu (napr. Kallmanův syndróm) je hladina gonadotropínov v krvi znížená (hypogonadotropný hypogonadizmus). Keď vznikne porucha Leydigových buniek v detstve, vzniká klinický obraz **eunuchoidizmu**. Eunuchoidní muži starší ako 20 rokov majú typickú vysokú postavu, nie však tak vysokú ako hypofýzou giganti. To preto, že ich rastové štrbiny zostávajú otvorené a rast pokračuje aj po dobe, keď normálne nastáva puberta. Majú úzke ramená, chabé svaly a konfigurácia tela pripomína dospelú ženu. Genitálie sú malé a hlas je vysoký. Pubické a axilárny ochlpenie je prítomné, pretože sa androgény secerňujú z kôry nadobličiek. Ochlpenie je však riedke a pubické ochlpenie má ženskú distribúciu (trojuholník základňou hore), kontrastujúca s normálnou mužskou distribúciou (trojuholník základňou dole).
Nádory

Řízení činnosti mužských gonád



11. Hormonální aktivita vaječníku a její regulace, menstruační cyklus.

Sekrece pohlavních hormonů:

Na rozdíl od muže mají funkce reprodukčního systému ženy cyklický charakter, který je daný hormonální souhrou mezi hypothalamem, adenohipofýzou, vaječníky a dělohou. Preto u ženy rozoznáváme tri synchronne spolusuvisiace cykly- **hypotalamický** (primárny), **ovariálny** (ovulačný) a **děložný** (endometrialní - menstruační).

1. HYPOTHALAMUS

Hypothalamus produkuje deka-peptidu **GnRH** (gonadoliberín), ktorý sa portálnym obehom dostáva do adenohipofýzy, kde sa viaže na špecifický receptor cieľových buniek, produkujúcich **FSH** a **LH**. Uvoľňovanie GnRH má pulzný charakter rovnako ako u mužov. V hypothalamu jsou receptory pre spätnú reguláciu sekrécie a výtada gonadoliberínu a receptory pre ďalšie excitačné (glutamat, noradrenálny, neuropeptid Y) a inhibičné (GABA, B-endorfín) mediátory, ktoré tiež výtad GnRH významne ovplyvňujú

2. ADENOHYPOFÝZA

Gonadotropní bunky adenohipofýzy majú špecifické receptory pre GnRH. Vázbou na membránové receptory sa prostredníctvom G-proteínov a druhých poslov (IP₃, DAG a vápnika) sa riadi tvorba a uvoľnenie **FSH** a **LH** (tonický charakter sekrécie).

FSH je glykoproteín uvoľnený z adenohipofýzy sa dostáva krvou k **vaječníkom**, kde vázbou na receptory buniek membrana granulosa **stimuluje mitotickú aktivitu a premenu buniek stromatu** na bunky thekální. (FSH je zodpovedný za zvýšenú sekreciu estradiolu ve zrajícím folikulu.) FSH **stimuluje vývoj folikulů** a zvyšuje počet receptorov pre ďalší hormón adenohipofýzy – **LH**. Mechanizmom spätnej väzby sprostredkovanej **inhibínom** produkovaným v ováriách ovplyvňuje tvorbu FSH a LH.

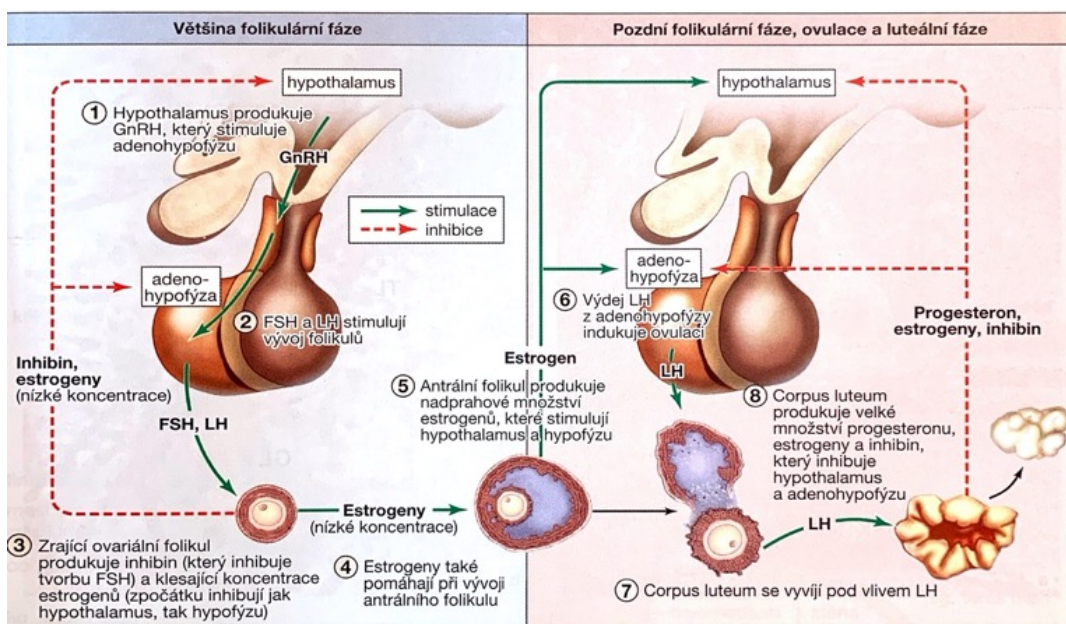
LH je glykoproteín, viaže sa na LH-receptory granulóznych buniek ovárií a tiež podporuje tvorbu estradiolu; podporujú rozvoj žltého telieska (to produkuje progesterón)

3. OVARIUM

V ováriách sa pod vplyvom gonadotropínov (FSH a LH) tvoria pohlavné hormóny: **estrogény**, **gestagény** a **androgény**. Folikulárni bunky produkujú **estrogény**, **progesterón** produkujú bunky žltého telieska. Obe štruktúry tvoria malé množstvo androgénov.

4. KŮRA NADLEDVIN

Produkcia slabých androgénov, predovšetkým **DHEA**- dehydroepiandrosteronu (u mužu aj u žien sa konvertuje na testosterón)



ESTROGÉNY

- najúčinnším estrogénom je **estradiol**, menší význam má estrón a estriol.
- jsou produkované buňkami **theca interna** a **membrana granulosa** během folikulární fáze **vlivem FSH**. Biosyntéza probíhá premenou androgénů.
- **aromatáza** je enzym, který katalyzuje přeměnu testosteronu -> estradiol; androstendion -> estron
- V plazmě jsou estrogény transportovány ve vazbě na **albumín** a na specifické vazbové proteiny (**SHBG**)- 38%. Iba třetina hormonů je ve volné podobě. Inaktivace estrogénů probíhá v játrech.
- **Receptory** (α , β) pro estrogény jsou jako u ostatních steroidních hormonů uloženy v cytosolu. Komplex receptor (protein) a navázaný hormon migruje do jádra buňky, kde působí na specifickou část DNA a prostřednictvím mRNA navodzuje proteosyntézu v cytoplazmě
- Estrogény se přeměňují v játrech na glukuronidové a sulfátové konjugáty. Všechny tyto látky se s jinými metabolity vylučují močí. Určité množství se vylučuje do žlče a potom ich zpětne resorbuje do krvního oběhu (enterohepatální cirkulace).
- Účinnost: estradiol > estron > estriol (10:5:1)
- Hlavní estrogén ovarií: **17-estradiol**
- V těhotenství převažuje **estriol (plod)**

Biologická aktivita estrogénů:

- Estrogény mají **trofický, rastový a diferenciační vliv** na specifické cílové buňky: v pubertě navodzuje růst vnitřních pohlavních orgánů - vaječníků, vejcovodů, dělohy (stimulují **sekreci** řídkého hlenu žlázkami krčku), pošvy (vyvolávají **proliferaci** vaginálního dlaždicového epitelu) a vonkajších pohlavních orgánů (labia majora a minora, klitoris). Stimulují růst a vývoj prsů (růst vývodného systému, ukládání tuku).
- Mají vliv na rozvoj sekundárních pohlavních znaků - vlasové a chlupové linie typické pro ženu, ukládání tuku na predilekčních místech - prsia, boky, mons pubis, labia majora. Hlas zůstává vysoko položený. Podílejí se na typickom utváraní skeletu (panva ženského typu je plochejšie a širšie). Ovlivňujú jemnosť pokožky
- **Podporujú rast folikulov** a zvyšujú motilitu vejcovodu
- Sú zodpovedné za cyklické zmeny v priebehu menštruačného cyklu
- V pohlavnej dospelosti **navodzuje proliferáciu fáze menštruačného cyklu**.
- Zvyšujú citlivosť ovarií na hormóny adenohipofýzy, v cieľových tkanivách **zvyšujú počet receptorov pre progesterón**.
- Na začiatku puberty, ktorá u dievčat nastupuje skôr ako u chlapcov, **zvyšujú aktivitu osteoblastov** a preto nástup rastu u dievčat rýchlejší. Neskôr **facilitujú uzatváranie** rastových štrbín viac ako testosterón (ženy majú nižší vzrast)
- **Zvyšujú spätnú resorpciu Na^+** a vody v ledvinách. V plazmě **znižujú hladinu cholesterolu**.
- Majú **tlmivý vliv** na erytropoetín, znižujú erytropoézu, **zvyšujú krvnú zrážanlivosť**.
- **Znižuje produkciu FSH**. V niektorých prípadoch **tlmi tiež sekreciu LH** (negatívna spätná väzba), ale za iných podmienok môžu **sekreciu LH zvyšovať** (pozitívna spätná väzba)
- **Zvyšujú libido** a zplomaľujú regresiu Alzheimerovej choroby

GESTAGÉNY

- Najdôležitejším gestagénom je **progesterón**
- Je produkovaný **žltým telieskom, placentou** a v malom množstve tvoria tekálne buňky pred ovuláciou.
- Progesterón je v plazmě buď voľný (2%), alebo je transportovaný vo vazbě na **albumíny** (80%) a na **globulíny** (18%)
- Progesterón je odbúraváný v pečeni v konjugácii s kyselinou glukuronovou a jeho metabolity (pregnandiol) sú vylučované hlavne močí. Receptory pre progesterón sú v cytosolu
- Dve izoformy receptoru pre progesterón: PRA, PRB

Biologická aktivita progesterónu:

- Hlavný účinok je gestagénny - **príprava a udržanie tehotenstva**. Prejavuje sa hlavne vplyvom na endometriu - premena na sekreční charakter sliznice dělohy nutný pre nidáciu oplodneného vajíčka.
- **Snižuje kontraktilitu** gravidnej maternice, **znižuje produkciu hlenu** žláz děložního hrdla a zvyšuje jeho viskozitu
- Ovlivňuje **sekreciu gonadotropínů**. Prostřednictvím dalších působků aj produkci GnRH
- **Stimuluje rozvoj** lobulů a alveolů mléčné žlázy a vyvolává ich sekreční aktivitu.

- Oplyvnením termoregulačného centra v hypotalame **zvyšuje bazálnu teplotu**
- Znižuje počet estrogenových receptorov
- Blokuje pôsobenie aldosteronu
- CNS- progesteron pomáha normálnemu vývoju neuronov a pomáha chrániť mozgovú tkáň pred poškodením

ANDROGÉNY

- Hlavným miestom produkcie androgénov u ženy sú nadledviny. V ováriách sa produkuje z celkového množstva androgénov asi 40%
- V plazme sú androgény viazané na **Bglobulíny** (SHBG) a na **albumíny**. Iba v 1% v plazme je voľné.
- Hlavným miestom metabolizmu androgénov jsou jatra; metabolity sa vylučujú predovšetkým do moču
- Receptory pre androgény sú v cytosolu

Biologická aktivita androgénu u ženy:

- riadi rast axilárneho a pubického ochlpenia
- Udržujú libido.
- Sú prekurzorom pre estrogény

RELAXIN

- Relaxin je polypeptidový hormón vznikajúce v **corpus luteum, dēloze, placente a v mliečnych žľázach** u žien a v prostate u mužov. Počas tehotenstva relaxuje pubické symfýzy a ďalšie panvové kĺby a zmäkčuje a dilatuje deložní krčok. Tak uľahčuje pôrod.
- Tiež tlmí deložní kontrakcie a môže mať úlohu pri vývoji mliečnej žľazy
- U netehotných žien je relaxínu prítomný v corpus luteum a v endometriu počas sekrečnej fázy, ale nie počas proliferačnej. Funkcia u netehotných žien nie je známa. U mužov je relaxínu v semene, kde napomáha udržaniu motility spermatu a penetrácii spermií do vajčka

OVARIÁLNY CYKLUS

V prvej fázi ovariálneho cyklu je vplyvom **FSH** podnietený rast primárneho folikulu a v ňom produkcie **estrogénu**. Okolo vajčka sa vytvára dutina (**tvorba antra**). Táto dutina je vyplnená folikulárnou tekutinou. K FSH sa potom pripája LH (zralý folikul vylučuje toľko estradiolu, že tzv pozitívnu zpetnou vazbou spustí akutní uvlňování LH). Jeden z folikulov sa zväčšujú rýchlejšie a vytvorí tzv. **Graafov folikul** (priemer 1-1,5 cm), ktorý vyčnieva nad povrch ovaria. Ostatné folikuly regredujú, tvoria **atretické folikuly**. Rast Graafovho folikulu je daný vysokou produkciou estrogénu zrejúceho folikulu, ktoré spätné pozitívne pôsobia na vlastné bunky folikulu (autokrinný pôsobenie). Pozitívny spätná väzba ovplyvňuje aj produkciu a tak aj výdaj LH a FSH z adenohipofýzy. Bunky theca interna folikulu sú primárnym zdrojom cirkulujúcich estrogénov.

V ovulačnom cykle hovoříme o třech fázách:

- 1.– 13. den cyklu: fáze folikulární
- 14. den cyklu: ovulace
- 15. – 28. den cyklu: fáze luteální

Prva fáza (**folikulárna**) ovulačného cyklu trvá **12-14 dní** od **1. dňa** poslednej menštruácie. Vrchol druhej fázy (**ovulačné**) nastane asi 14. deň cyklu, kedy sa **Graafov folikul** zdurí a praskne a vajčko s cumulus oophorus sa vyplaví do brušnej dutiny, kde ho zachytia fimbrie vajcovodu. Ruptúra je výsledkom pôsobenia hydrolytických enzýmov buniek theca externa a nastane asi 16 h po vyplavení LH, ktorý ukončuje folikulárnu fázu. Folikuly, ktoré praskli v období ovulácie, sa plní krvou a tvoria **corpus haemorrhagicum**. Drobné krvácanie z folikulu do brušnej dutiny môže vyvolať podráždenie peritonea a vyvolať prechodnú bolesť v podbrušku. Bunky granulózy a vaku steny folikulu začnú rýchlo proliferovať a zrazená krv sa čoskoro nahradí žltkastými, na tuk bohatými **luteálnymi bunkami**, ktoré tvoria **corpus luteum**. To uvádza vchod do tretej fázy (**luteálna**). Bunky membrana granulosa proliferujú, hladké endoplazmatické retikulum žltého telieska produkuje **estradiol** (druhý vrchol sekrece) a hlavne **progesterón**. (pôsobí na proliferační endometrium -> sekrečná fáza) Do vrstvy granulózy buniek žltého telieska začnú prerastať kapiláry, ktoré sa plnia krví. Najväčší stupeň vaskularizácie je zjavný 4. - 9. deň po ovulácii. Estrogény a progesterón pôsobia tlmivo na sekreciu LH a FSH, čo po dobu sekrečnej fázy zabráňuje zrenia ďalšieho folikulu! Rovnako pôsobí aj **inhibín** produkovaný bunkami žltého telieska. Pri otehotnení žlté teliesko pretrváva a cyklus sa obvykle obnoví až po pôrode. Pokiaľ nedôjde k oplodneniu, corpus luteum asi 4 dni pred budúci menštruáciou (24. dňa cyklu) postupne involuje, zmenšuje sa

jeho prekrvenie, klesá produkcia progesterónu a estrogénov, čo následne vyvolá zvýšené vyplavovanie FSH z adenohypofýzy a je zahájený nový ovariálny cyklus. Z corpus luteum vznikne **corpus albicans**.

MENŠTRUAČNÝ CYKLUS (zmeny endometria)

1. Menštruačná fáza: (1.-4.deň cyklu) Nedostatočné prekrvenie vedie k nekróze buniek (viď ďalej vysvetlenie). Nekrotické bunky sa odlučujú, a asi do 48 hod deskvamujú povrchove vrstvy sliznice. Nekróza naruší aj arterioly a súčasne s deskvamovanou sliznicou odchádza asi 35 ml krvi a 35 ml seróznej tekutiny. Kontrakcie maternice napomôžu vypudenie tohto obsahu. Menštruačná krv díky vysokému obsahu fibrinolyzínu nekoaguluje. Po 3-7 dňoch menštruácie sa vplyvom ovariálnych hormónov celý menštruačný cyklus opakuje.

2. Proliferačná fáza: Hladiny FSH a LH sú nízke (ale hladina FSH stačí na dozretie jedného Graafovho folikulu). Vplyvom estrogénov z vyvíjajúceho sa folikulu sa zvýši mitotická aktivita buniek sliznice, endometrium sa po prebehnutí menštruácie reepitelizuje, proliferujú žliazky, ale nestáčejí sa a ani neprodukujú žiaden sekrét. Hrubnú a predlžujú sa špirálové artérie. Táto proliferačná fáza trvá od 5. do 14. dňa cyklu! Hrúbka endometria je asi **3-4 mm**.

3. Sekrečná fáza: V prvej časti tejto fázy sa uplatňuje hlavne progesterón produkovaný bunkami corpus luteum. Bunky sú naplnené glykogénom a lipidmi, žliazky aj arterioly endometria sa stláčajú, klesá obsah vody v bunkách sliznice, ktorá sa pripravuje k **nidácii**. Apikálne konce buniek vylučujú sekrét. V druhej časti sekrečnej fázy stúpa presiaknutie sliznice (vplyvom druhého zvýšení estrogénov). Endometrium je zásobené dvoma typmi artérií. Dve tretiny povrchové časti endometria, ktoré sa odlučujú počas menštruácie, **stratum functionale**, sú zásobené **dlhými stočenými špirálovými artériami**. Hlboké vrstvy, ktoré sa neodlučujú, **stratum basale**, sú zásobené **krátkymi a rovnými bazálnymi artériami**. Hrúbka endometria je **5-6 mm**. Sekrečnú fázu trvá od 15. do 28. dňa cyklu. Ak nedôjde k oplodneniu, corpus luteum regreduje, prudko klesá produkcia progesterónu a estrogénov.

4. Ischemická fáza: Nedostatok estrogénov znižuje prekrvenie sliznice maternice, dochádza ku kontrakcii špirálových artérií (snáď vplyvom lokálnych prostaglandínov) a nasleduje menštruácia.

Prvá menštruácia (**menarché**) sa objavuje na začiatku puberty, medzi 8. až 14. rokom. Vzhľadom na malé množstvo produkovaného LH bývajú prvé cykly anovulačné. Od 45. do 50. roku veku ženy ustáva pravidelný cyklus a nastupuje obdobie charakterizované poklesom produkcie pohlavných hormónov (hlavne estrogénov) v ováriách, kde sa po definitívnej degenerácii posledných primordiálnych folikulov prestanú tvoriť. Toto obdobie nazývame **klimaktérium**. Menštruačné krvácanie je nepravidelné, až napokon ustane - **menopauza**.

Menštruačná krv je predovšetkým arteriálneho, len asi 25% je žilového pôvodu. Obsahuje zvyšky tkanív, prostaglandíny a relatívne veľké množstvo **fibrinolyzínu** z endometrialnej tkane. Fibrinolýzin rozkladá zrazeniny krvi, a tak menštruačná krv normálne neobsahuje žiadne zrazeniny, ktoré sa vyskytujú len pri nadmŕmém krvácaní.

Normalná dĺžka menštruačného krvácania je 3-5 dní, môže však trvať iba 1 deň, ale aj 8 dní aj u normálnych žien. Množstvo stratené krvi je v rozmedzí od mierneho špinenia až ku strate 80 ml krvi; priemerná strata je asi **30 ml**

Poševní cyklus

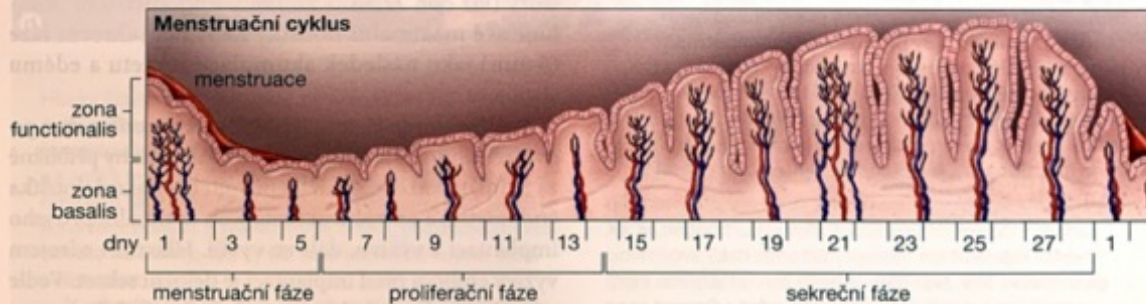
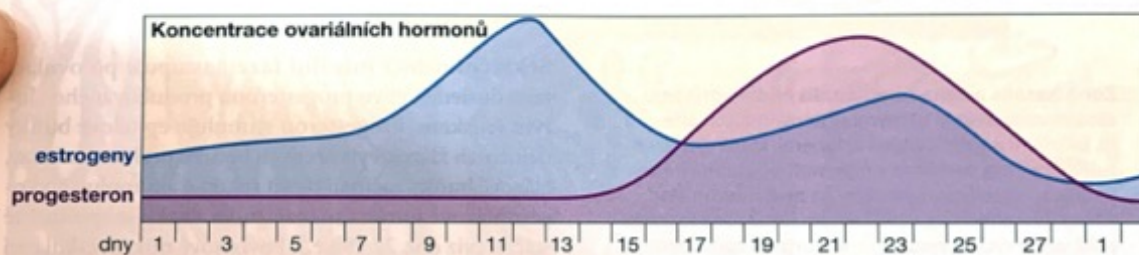
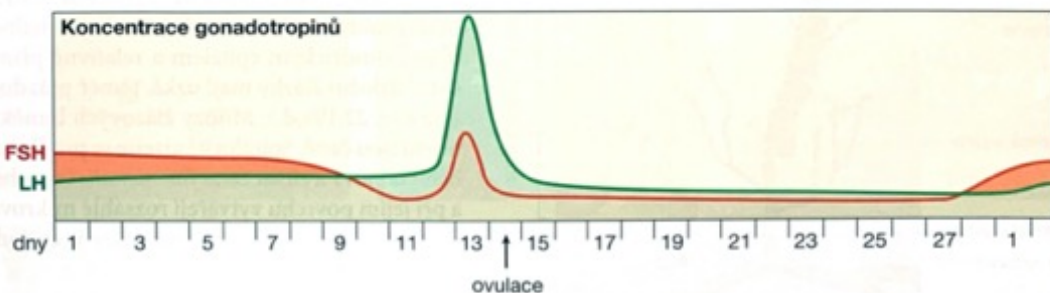
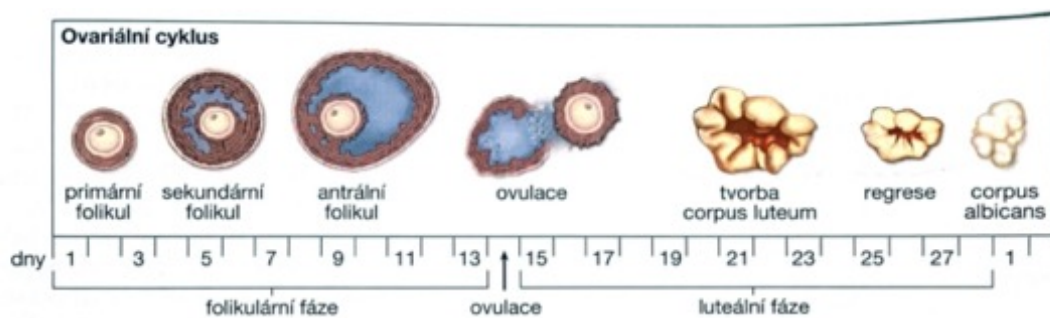
Epitel pošvy pod vplyvom estrogénov rohovatie a zrohovatený epitel lze identifikovať v pošvovom nátere. Pod vplyvom progesterónu je produkovaný hustý hlien, epitel proliferuje a infiltruje sa leukocyty. Cyklické zmeny však nie sú moc výrazné.

Cyklické zmeny prsú

Hoci sa laktácia normálne neobjavuje pred koncom tehotenstva, nastávajú počas menštruačného cyklu cyklické zmeny prsníkov. Estrogény vyvolávajú proliferáciu mliekovodov, kdežto progesterón pôsobí rast lalôčikov a vačkov -> prsia sa zdurujú, sú asi 10 dní pred menštruáciou citlivá na dotyk a bolestivá

Indikátory ovulácie

Pohodlným a pomerne spoľahlivým ukazovateľom ovulačnej doby sú zmeny, väčšinou vzostup bazálnej teploty. Ženy, ktoré si chcú viesť presnú teplotnú krivku, majú používať teplomer s presnou stupnicou a merať si teplotu ráno pred opustením lôžka v ústach alebo konečníku. Príčina zmeny teploty v čase ovulácie je pravdepodobne vo zvýšenej sekrécii progesterónu, lebo **progesterón je termogénny**.



Cyklický vývoj ovariálních folikulů a corpus luteum řízený hypofýzovými gonadotropiny FSH a LH vede k cyklickým změnám koncentrací hlavních ovariálních steroidních hormonů, estrogenů a progesteronu. Estrogen stimuluje proliferační fázi děložního cyklu a jeho koncentrace dosahuje vrcholu před ovulací, která je uprostřed ovariálního cyklu. Po ovulaci se vytvoří corpus luteum, jehož hormony progesteron a estrogeny společně podporují růst a vývoj zona functionalis endometria. Jestliže nedojde k fertilizaci a k implantaci embrya,

dochází k regresi corpus luteum, což vede k poklesu koncentrace obou steroidních hormonů a znemožní další podporu nově vytvořené vrstvy endometria. Zona functionalis je odstraněna s menstruační krví; z praktických důvodů se bere první den menstruace jako první den ovariálního a menstruačního cyklu. Zona basalis není citlivá na pokles progesteronu, zůstává během menstruace na místě a slouží k regeneraci zona functionalis v následující proliferační fázi.

12. Tehotenství, funkce placenty a její endokrinní aktivita, porod, laktace.

Prežití druhu je primárně závislé na schopnosti rozmnožování. Tehotenstvo zahrňuje zmeny v organizme ženy - od oplodnění vajíčka až po pôrod nového jedinca. Tehotenstvo trvá priem 40 týždňov.

OPLOZENÍ

Vajíčko môže byť oplodnené spermii (v pohlavnom systéme ženy prežíva spermie až tri dni) iba počas **10-12 h** po ovulácii. Po ovulácii, tj. po vyplavení vajíčka z Graafovho folikulu, vajíčko spolu s bunkami membrana granulosa, ktoré ho obklopujú, vstupujú do vajcovodu. Vstup vajíčka z dutiny brušnej do vajcovodu je uľahčený pohyby fimbrií.

Taktiež spermie, ktoré sa tvoria v semenotvorných kanálikoch semenníkov, nadobúdajú schopnosť oplodniť vajíčko postupne. První vlastnosti spermii nutní k oplodneniu je **pohyblivosť**. Spermie ju získavajú po uvoľnení zo semenotvorných kanálikov pri prechode hlavou a telom nadvarlate doocasu nadvarlete, kde jsou v období medzi ejakuláciou skladované. Rytmičný pohyb bičiku spermie je energeticky zaistený tvorbou ATP mitochondriami. Po ejakulácii (pri pohlavnom akte) je vo vagíne asi 400 miliónov spermii, ktoré sú súčasťou 2,5-3,5 ml ejakulátu. Z tohto množstva prejde z vagíny uterom do vajcovodu k vajíčku počas 5-10 min niekoľko **sto spermii**. V ženskom pohlavnom systéme prekonávajú spermie ďalšie funkčné zmeny, a to **kapacitaci** a tzv **reakci akrozómu**.

Kapacitace zahrňuje zmeny vlastností spermii, ktoré umožňujú oplodnenie vajíčka, a ktoré prebiehajú až v pohlavnom systéme ženy. Odbúrava vaky naplnené cholesterolom, ktoré kryjú akrosom, a bráni vyliatiu enzýmov obsiahnutých v akrozóme. Zvyšuje vstup vápnika do bunky, čím aktivuje pohyblivosť spermii (rýchlosť asi 4 mm / min).

Akrosomální reakce vedie k uvoľneniu proteolytických enzýmov, ktoré sú v akrozóme obsiahnuté. Hlavným enzýmom je hyaluronidáza, ktorá rozkladá kyselinu hyaluronovou, prítomnú v medzibunkovej hmote spájajúcej bb membrana granulosa.

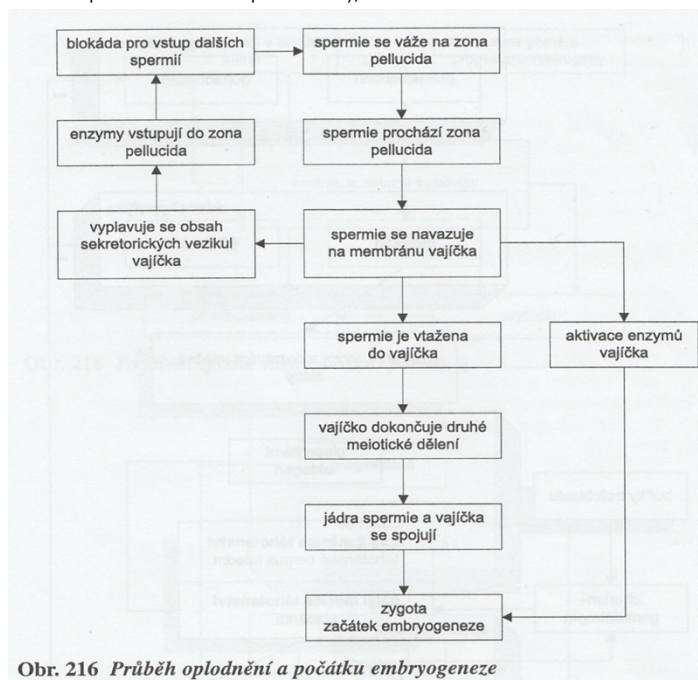
Po preniknutí spermii k vajíčku, obomknú mikrokľky vajíčka hlavičku jednej zo spermii a ich povrchové membrány sa behom asi 30 min spoja s membránou spermie. Vyvolá sa zmena povrchových vlastností membrány vajíčka = **kortikálna reakce** (vyliatie kortikálnych granúl a spevnenie zona pellucida), ktoré zamedzí polyspermii. Počas niekoľkých hodín potom vnikne do cytoplazmy celá spermie a začína tvorba zygoty (splynutie oboch genetických informácií)

Za pomoci centriolu spermie dokončí oocyt **druhé zráči delení**, hlavička spermie sa premení na samčie prvojádro a obe prvojádra sa k sebe priloží. Homologické chromozómy vytvor páry a začne rýhovací delení. Takto je zaistený diploidný počet chromozómov nového jedinca, tj. **46 chromozómov**.

Asi 7. deň po oplodnení (už v maternici) sa pôsobením proteolytických enzýmov trofoblastu (buniek, ktoré pokrývajú blastocysty) blastocysta zanoruje do endometria. Miestom **implantácie** je najčastejšie zadná stena delohy. Endometrium je udržiavané v sekréčnej fáze vplyvom **progesterónu** z corpus luteum. Proces nidácie je ukončený asi 12. deň po ovulácii. Od **16. dňa** po oplodnení sa začne vyvíjať **placenta**. Placenta **oddeľuje krvný obeh** matky a plodu. Cez placentu prechádzajú látky potrebné k výžive plodu a odvod katabolitov. Placenta má aj funkciu endokrinnú a imunologickú.

ENDOKRINNÉ ZMENY V TEHOTENSTVE

Žlté teliesko vaječníkov sa zväčšuje, čo je reakcia na stimuláciu placentárnych gonadotropínov. Placentárny gonadotropín sa u ľudí nazýva **ľudský choriogonadotropín (hCG)**. Zväčšené **corpus luteum graviditatis** secernuje **estrogény, progesterón a relaxín**. Relaxin pomáha udržať tehotenstvo inhibíciou kontrakcií myometria. Po 6 týždňoch tehotenstva placenta produkuje dostatok estrogénov a progesterónu. Funkcia žltého telieska sa začína znižovať po 8. týždni tehotenstva, ale pretrváva po celú dobu gravidity. Sekréce hCG sa po počiatčnom veľkom vzostupe znižuje, ale hladiny estrogénov a progesterónu sa zvyšujú až do doby pred pôrodom.



Obr. 216 Průběh oplodnění a počátku embryogeneze

ZMENY U ŽEN POČAS TEHOTENSTVA

Tehotenstvo vyvoláva v organizme ženy zmeny, potrebné pre úspešný vývoj plodu alebo daný vývojom plodu. Rast hmotnosti je spôsobený rastom plodu, zväčšovaním delohy, pribúdaním amniovej tekutiny a rastom prsu.

Vzostup metabolizmu tehotné ženy sa prejavuje zvýšením srdcového výdaja o 30 až 40%, asi o 10-16 tepov sa zvyšuje srdcová frekvencia. Až o 30% stúpa objem krvi, je aj zvýšená sedimentácia červených krviniek, zvýšená spotreba železa a vápnika, anémia. Asi o 50% stúpa minútová ventilácia. V ledvinách sa až o 35% zvyšuje prietok krvi, stúpa glomerulárna filtrácia. Zmeny v **endokrinnom systéme** sa týkajú systému hypotalamo- hypofyzárneho (zvýšenie ACTH, TSH), nadledvín (zvýšenie produkcie glukokortikoidov, aldosterónu), štítnej žľazy zaisťuje jód, (zvýšená tvorba tyroxínu aj parathromonu). Produkcia ovariálnych hormonov a produkcia placentárnych hormónov je pre zmeny u žien počas tehotenstva nevyhnutná.

2 fáze tehotenstvá:

1. - 20. týden - anabolická fáza matky:

- anabolický metabolismus matky (relatívne malé energetické nároky embrya a fétu)

21. - 40. týden (obzvlášť tretí trimestr):

-akcelerované hladovění matky (výrazně vyšší energetické nároky fétu)

FUNKCE PLACENTY

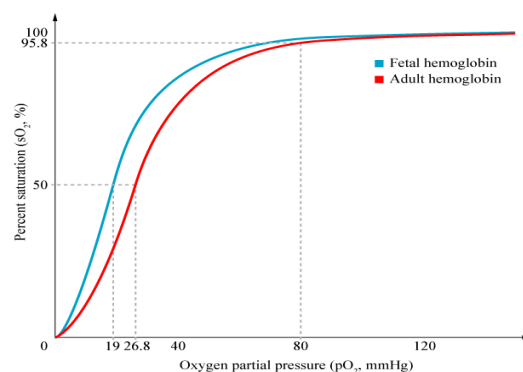
1. **Prísun látok** potrebných k výžive plodu a jeho rastu z krvi matky a **odvádení katabolitov** plodu do krvi matky. Látky s malou molekulovou hmotnosťou môžu voľne difundovať, niektoré látky prechádzajú placentou aktívnym transportom - AMK, kalcium. Iné látky prestupujú pasívnou difúziou (sodík, chloridy) alebo facilitovanou difúziou (glukóza). Plod odoberá z krvi matky kyslík, živiny, vitamíny, minerálne látky, hormóny, imunoglobulíny a naopak odovzdáva katabolity - močovinu, kyselinu močovú, kreatinín a pod.

2. **Výmena kyslíku a oxidu uhličitého**. Výmena O₂ a CO₂ skrz placentu (medzi krvou plodu a matky) sa deje na základe **tlakových gradientov**. Navyše dostatočná oxygenácia tkání plodu je zaistená prítomnosťou **fetálneho typu hemoglobínu**, ktorý má vyššiu afinitu ku kyslíku než hemoglobín dospelého typu.

Placenta:

- pO₂ - placentálny sínus 50mmHg
- pO₂ - fetálny venózní krv 30mmHg
- dO₂ - tlakový gradient 20mmHg

Zaistenie saturácie plodu kyslíkom: **fetálny Hb, vyšší koncentrace Hb vo fetálnej krvi, dvojitý Bohrův efekt**



3. **Endokrinná funkcia placenty**. Placenta je endokrinný orgán produkujúci rôzne typy látok hormonálneho povahy, ale aj enzýmov (napr. histamín, trombokináza). Medzi najdôležitejšie hormóny patrí:

- **Choriový gonadotropín (ľudský choriogonadotropín - hCG)**

-je glykoproteín, je produkovaný bunkami syncytiotrofoblastu. Zabranuje dozrievaniu ďalších folikulov. V moči tehotných je prítomný už **od 7. dňa po oplodnení**. Stanovení hCG v moči patrí k základným tehotenským testom. **hCG** je potrebný k udržaniu činnosti **corpus luteum** (zaistenie **sekrécie progesterónu a estrogénov** a tým udržanie decíduálneho charakteru deložnej sliznice) do tej doby, než dôjde k plnej produkcii týchto hormónov placentou. Maximálna sekrécia hCG placentou je v 9. týždni tehotenstva, kedy nahrádza funkciu žltého telieska, potom jeho tvorba klesá na počiatočné nízkej hodnoty, ale je merateľná po celú dobu tehotenstva. hCG tvorený placentou stimuluje produkciu testosterónu u mužských plodov, čo má význam pre diferenciáciu pohlavných orgánov mužského typu.

- **Progesterón**

Progesterón je na začiatku tehotenstva produkovaný v corpus luteum, neskôr v syncytiotrofoblaste. Je hlavným hormónom udržiavajúcim tehotenstvo. Spolu s estrogénmi udržiava sekréčnú fázu endometria nutnú pre nidáciu a pre decíduálnu premenu. Od ovulácie až po implantáciu je jeho produkcia riadená LH z adenohipofýzy matky. Progesterón placenty predovšetkým **znižuje kontraktilitu svaloviny delohy**, a tým znižuje možnosť spontánneho potratu. Podporuje rozvoj **lobuloalveolárneho systému mliečnej žľazy** tehotnej ženy. Tvorba progesterónu placentou stúpa od 2. týždňa tehotenstva. Maximum sekrécie je medzi 24. a 36. týždňom tehotenstva, ku koncu klesá.

- **Estrogény**

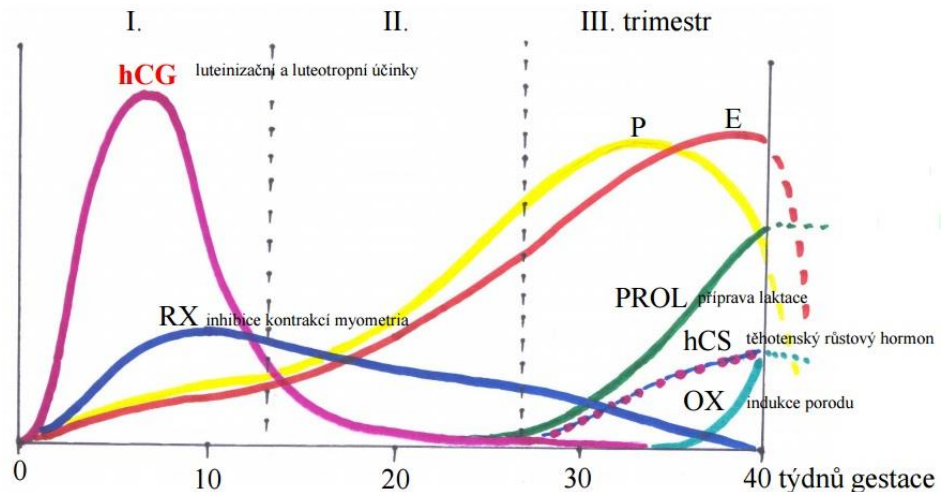
Estrogény zosilňujú **proliferačné procesy** - zväčšovanie buniek delohy, rast mliečnej žľazy a ich vývodov. **Zvyšujú retenciu vody, zvyšujú elasticitu symfýzy**. Produkcia estrogénov pozvoľna stúpa od začiatku tehotenstva, maximálna je medzi 20. až 40. týždňom.

- **Choriový somatomamotropin (ľudský placentárny laktogen; hPL/hCS)**

Ľudský choriový somatomamotropin má pozitívny vplyv na **rast mliečnej žľazy** a na **laktáciu**. Pôsobí ako rastový hormón, ovplyvňuje metabolizmus glukózy a lipidov u matky, znižuje u nej citlivosť na inzulín. Zvyšuje uvoľňovanie voľných mastných kyselín z tukového tkaniva (lipolýzu).

4. Ochranné funkcie placenty.

Placenta zabraňuje vstupu mikroorganizmov a toxických produktov, ktoré sa môžu nachádzať v krvi matky do krvi plodu. Placenta umožňuje prestup materských protilátok typu **IgG**, ktoré chránia vyvíjajúci sa plod, vzhľadom k tomu, že produkcia protilátok plodom je spočiatku veľmi nízka. Protilátky - IgA, M, D a E prakticky cez placentu neprechádzajú.



PÔROD: Mechanizmy vedúce k ukončeniu tehotenstva (cca 270 dní) a začatie pôrodu:

Najdôležitejšie sú **kontrakcie svaloviny delohy**, ktoré vedú k vypudeniu plodu. Ku koncu tehotenstva klesá produkcia progesterónu placentou v prospech estrogénov, čo vedie k zvýšenej kontraktile buniek delohy. Kontrakcií (spočiatku nekoordinovaných) pribúda tým viac, čím viac sa napínajú vlákna hladkej svaloviny rastom plodu. Kontrakcie sú zosilňované aj pôsobením **oxytocínu**, pre ktorý pribúda počet receptorov. Reflexne, napínaním deložného krčka tlakom plodových obalov, stúpa ďalšie uvoľňovanie oxytocínu (pozitívna zpetná väzba). Ku koncu tehotenstva sa v bunkách placenty zvyšuje produkcia kyseliny arachidonovej, ktorá je východiskovou látkou pre tvorbu **prostaglandínov** (PGE₂, PGF₂), ktoré tiež podnecujú kontrakcie svaloviny delohy. Mohutnosť kontrakcií stúpa aj vplyvom mechanických podnetov (pohyby plodu). Slabé kontrakcie delohy sa postupne zosilňujú, pomalá frekvencia kontrakcií sa zrýchľuje. Ďalším vyplavením oxytocínu vyvolaného tlakom hlavičky na deložné hrdlo dochádza k vypudzovaniu plodu uvoľnenými pôrodnými cestami.

Významné je pôsobenie **relaxínu**, hormónu, produkovaného v priebehu ovariálneho cyklu a na začiatku tehotenstva žltým telieskom, v neskorších fázach tehotenstva placentou, uvádzajú sa aj myometriálne bunky.

Relaxín inhibuje kontrakcie myometria v skorých fázach tehotenstva (zvyšuje poddajnosť steny delohy). V čase pôrodu **uľahčuje priechod plodu** pôrodnými cestami tvorenými panvou a mäkkými tkanivami (dolným deložným segmentom, deložným hrdlom, pošvou, panvovými svaly a väzby).

Najčastejšie polohou, ktorou sa dieťa rodí, je **poloha pozdĺžna hlavičkou**, kedy tlak hlavičky pomáha otvárať pôrodné cesty. U prvého tehotenství trvá prvá fáza pôrodu, tj **prvá doba otvárací** asi 8-24 hodín, u opakovaných pôrodov sa skraca. **Druhá doba vypudzovací** (prechod pôrodnými cestami) trvá u prvého pôrodu asi pol hodiny, pri opakovaných pôrodoch je veľmi rýchla. Pôrod končí vypudením placenty - **tretia doba lôžková** - asi 10-45 minút po pôrode dieťaťa.

LAKTACE

Sekrecia materského mlieka navodzuje **prolaktín**. V čase pred pôrodom síce produkcia prolaktínu v adenohipofýze stúpa, ale vysoké hladiny estrogénov a progesterónu bránia plnému uplatneniu prolaktínu. Preto v čase pred pôrodom dochádza v mliečnej žľaze iba k výraznej proliferácii a sekrécii niekoľko mililitrov tekutiny nazývanej **kolostrum** (mlezivo)- vysoký obsah bielkovín, IgA, IgG, IgM a nižší obsah sacharidov.

Sekrece prolaktínu je primárne **inhibovaná dopamínom** - **PIH** (prolaktin inhibujúci hormón tvorený v hypotalame), stimulačne na sekreciu pôsobí prolaktoliberin a placentárny somatomamotropin.

Po pôrode, pri náhlom poklese estrogénov a progesterónu sa môže účinok prolaktínu výrazne prejavíť a do dvoch až troch dní začne sekrécia materského mlieka. Produkcia prolaktínu po pôrode postupne klesá, ale opäť sa periodicky zvyšuje po každom kojení. Sáním dieťaťa (dráždením prsných bradaviek) sa reflexne do krvi matky uvoľňuje **oxytocín**, ktorý vyvoláva **kontrakcie myoepitelových buniek** vývodného systému a počas 30 sekúnd až minúty po prisatí dieťaťa dojde k ejekcii mlieka.

Vplyvom estrogenov sa zvyšuje počet a dĺžka mlékovodu; progesteron zvyšuje počet alveolu; hPL stimuluje vývoj alveolu a podieľa sa na syntéze mliečnych bielkovín.

Základom materského mlieka je emulzia tukov vo vode doplnená o ďalšie organické a anorganické látky. Denná produkcia mlieka kolíše, ale dosahuje hodnôt **1-2,0 l**. Obsahuje hlavne vela proteínov, TAG, laktózu, voda (87%), minerály, vitamíny, enzýmy a porotilátky.

Ženy, ktoré svoje dieťa nekoja, majú prvú menštruáciu po pôrode asi za 6 týždňov. Avšak ženy, ktoré pravidelne dojčia, majú amenoreu asi za 25-30 týždňov. Kojenie podporuje sekreciu prolaktínu a je dokázané, že **prolaktín tlmi sekréciu GnRH**, tlmi ďalej aj pôsobenie GnRH v hypofýze a antagonizuje pôsobenie gonadotropínov na vaječníky. Ovulácia je inhibovaná, vaječníky sú neaktívni, a tak estrogen a progesterónu klesajú na nízkej hodnote. Preto počas obdobia dojčenia len asi 5-10% žien znovu môže otehotnieť. Navyše skoro 50% cyklov v prvých 6 mesiacoch po znovuobjavení menštruácie je anovulačná.

FÉTUS

Koncom 7. týždňa je už vybudovaný základ väčšiny orgánov. Najviac funkcií začína už v embryonálnom (do 8. týždňa po oplodnení) alebo ranom fetálnom období (od 9. do 26. týždňa).

- Fetálny rast** je podmienený rýchlym delením buniek a ich diferenciaci. Hlavným metabolickým substrátom nutným pre rast a získanie energie sú glukóza, laktát a AMK. Ovlivnení rastu je dané rastovými faktormi.
 - Fetálny krvný obeh** - primitívne cievy a srdce sú vytvorené už 3. týždeň po oplodnení. Srdce začína tepať ku koncu 3. týždňa alebo na začiatku 4. týždňa po oplodnení. Koncom 7. týždňa gestácie je už celý kardiovaskulárny systém vytvorený a pokračuje iba rast srdca a ciev. Zvláštnosti fetálneho cirkulácie sú:
 - **Prítomnosť foramen ovale** - v septu medzi pravou a ľavou sínou - ktorým preteká krv z vena cava inferior do ľavej síně
 - **Ductus arteriosus** - spojenie medzi a. pulmonalis a oblúkom aorty-ktorým tečie krv z pľúcnice (tj z pravej komory) do aorty
 - **Ductus venosus** - spojenie medzi umbilikálnou venou a v. cava inferior - ktorým priteká krv z placenty bohatá na kyslíkprítomnosť placenty
 - **Prítomnosť placenty**
- Srdečnú frekvenciu má 20. týždňový plod hodnotu asi **155 t/min**, ľahko klesá pred pôrodom asi na **140/min**. Komory plodu pracujú paralelne a celkový srdečný výdaj činí asi 350 ml/min/kg plodu.
- Pľúce fétu** nie sú pneumatizované, ale sú vyplnené tekutinou, ktorú pľúca vytvárajú. Dýchacie pohyby dané rytmickou kontrakciou bránice a medzirebrovými svalmi sa objavujú od 11. týždňa gestácie s priemernou frekvenciou **50/min** a aj keď nemajú význam pre výmenu dýchacích plynov sú dôležité pre vývoj svaloviny. Pre normálnu funkciu pľúc je nevyhnutné vytvorenie dostatočného množstva surfaktantu v čase pred pôrodom.
 - Ledviny** sa vyvíjajú počas 4. týždňa gravidity. Prvý moč sa tvorí v 9.-10. týždni, v 18. týždni je to 7-14ml; tesne pred pôrodom asi **60 ml/deň**. Moč je spočiatku hypertónický. Hormonálna regulácia sa vplyvom vazopresínu, aldosterónu, atrialného natriuretického faktora uplatňuje od druhej polovice fetálneho vývoja a úplne vyzreje až niekoľko mesiacov po narodení
 - Gastrointestinálny systém plodu** prijíma amniotickú tekutinu, ktorej množstvo je ku koncu gestácie približne **600-1000 ml/deň** a súvisí s množstvom vytvorenej moču. Zo zvyškov neabsorbovaných látok z amniotických tekutín a zo sekrétov gastrointestinálneho traktu sa tvorí **mekónium** (smolka)

ÚVOD DO FYZIOLÓGIE NOVORODENCA

Novorodenecké obdobie (v širšom zmysle) trvá 28 dní. Hmotnosť novorodenca je 3000-4000 g. Dĺžka okolo 50 cm. Kritérium dospelosti dieťaťa sú okrem iného: hmotnosť, nechty dosahujú ku končekom prstov, primerane vyvinuté svalstvo, u chlapcov semenníky zostúpené do scrota, u dievčat labia majora prekrývajúce labia minora.

Po pôrode, po prerušení pupočníka, prudko klesne u novorodenca pO_2 , a **stopne** pCO_2 . Navodenie spontánneho dýchania sa vysvetľuje komplexným podráždením pri zmene prostredia, tj prechodom do atmosférického vzduchu a poklesom teploty okolia. Spontánne dýchanie väčšinou nastane do 20-30 sekúnd po pôrode.

Prvým vdychom vzniká v pľúcach podtlak a vzduch prúdi do pľúc. Prestavbou cirkulácie (uzavretím foramen ovale a ductus arteriosus), klesá pľúcna rezistencia, zvyšuje sa prietok krvi pľúcami, čo umožňuje resorpciu tekutiny z alveol. Postupne sa vytvára **funkčná reziduálna kapacita**.

Frekvencia dýchania je **50/min**, dechový objem je asi **16 ml**, minútová ventilácia 600-640ml; srdečná frekvencia je **120-150/min**; počet erytrocytov **7-8.10¹²/l**; počet leukocytoov **16-18.10⁹/l**. Tlak krvi novorodenca je priemerne **60/40 mmHg**, počas niekoľkých mesiacov stúpa na hodnoty **90/60 mmHg**. Ku klinickému hodnoteniu stavu novorodenca sa používa

skóre podľa Apgarovej (stupnica 0-10 bodov), kedy sa hodnota - srdcovej frekvencie, dýchanie, svalový tonus, reakcia na podráždenie, farba kože v 1., v 5. a v 10. minúte. Novorodenec je v dobrom stave, ak je skóre 7-10 bodov.

Laboratorní vyšetření v těhotenství

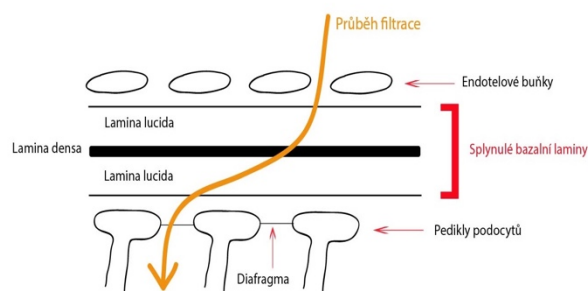
- 1. trimestr**
dg. těhotenství: **hCG**
- 2. trimestr**
screening závažných vrozených vad:
α₁-fetoprotein (AFP), volný estriol, hCG
- 3. trimestr**
určení zralosti plodu: **surfaktant faktor**
detekce ohrožení života plodu: **estriol**

13. Glomerulárna filtrácia a filtračná frakcia (analýza faktorov, ktoré ju determinujú)

STAVBA GLOMERULU

Miestom prvého kontaktu ECT s renálnym parenchýmom je **glomerulus** a prvým exkrečným procesom **glomerulárna filtrácia**. Celková plocha tohto kontaktu pri 2 miliónoch glomerulov v oboch obličkách je asi 1,5 m²

- a) **Vaskulárna časť** (vlastný glomerulus) - prívodnou arterioulou je **vas afferens**, ktorá v glomerulu prechádza v preferenčných kanál, ktorý pokračuje ďalej odtiekajúcou tepenkou glomerulu **vas efferens**. Kapilárny odstup umožňuje tzv **Skimming effect** – oddelenie erytrocytov od plazmy. Erytrocyty prechádzajú širšími sinusmi a plazma sa filtruje kapilármi.
- Filtračná membrána** tvorí **fenestrovací kapilárny endotel**, ktorý zadržiava erytrocyty a ostatné krvné bunky; ďalšou zložkou je **bazálna membrána** (zachytáva makromolekuly) (ďalej je tu viscerálny list Bowmanovho puzdra) a **podocyty s interpodunkulárnymi štrbinami**, pre častice do 4 nm → tvorí sa tu primárny moč; odporové cievy majú veľký význam pri udržiavaní filtračného tlaku
- **Bowmanovo puzdro** tvorí 2 listy (parietálny a viscerálny) 2 vrstvy buniek, medzi ktorými je šterbina, do ktorej je filtrovaná tekutina → pokračuje do lumen proximálneho tubulu → vnútornú vrstvu tvoria podocyty, s množstvom pseudopódií, ktoré kryjú
 - **Mesangium** predstavuje výstuž steny glomerulárných kapilár proti vysokému kapilárnemu tlaku. Sú to mezenchýmové hviezdicovité bunky, ktoré vysielaajú svoje výbežky medzi kapilárny endotel a BM.
 - **Juxtaglomerulárny aparát** tvoria tri skupiny buniek:
 - **Juxtaglomerulárne bunky** – sú v stene vas afferens "pred vstupom do glomerulu. Ide o bunky inervované
 - **bunky macula densa** - modifikovaná populácia buniek časti steny distálneho tubulu priliehajúcej ku glomerulu vo vidlici medzi vas afferens a efferens.
 - **agranulárne krajkové bunky extraglomerulárneho mesangia**



GLOMERULÁRNY FILTRÁT

GF je prvý dej v procese tvorby moču. Závisí na TK a prútoke krvi ledvinami a iných parametroch. GF je determinovaná: filtračnou plochou, stavom (permeabilitou) filtru, filtračným tlakom (EFP).

Fyzikálnou podstatou tvorby glomerulárneho filtrátu je **ultrafiltrácia** krvnej plazmy. Preto má glomerulárny filtrát rovnaké fyzikálne vlastnosti a chemické zloženie ako krvná plazma s výnimkou bielkovín!

Ak renálny prútok krvi činí 1200 ml/min, čo znamená 660 ml/min plazmy → do glomerulárneho filtrátu prejde 128 ml/min ⇒ 20% účinnosť. Táto hodnota sa označuje **filtračnou frakciou** (FF – je to pomer objemu glomerulárneho filtrátu a prútoke plazmy, kt. bola prefiltrovaná; norma 0,16 – 0,2). Za 24 hodín to predstavuje okolo **180 l**, čo je viac než čtyrnásobok celkovej telesnej hmoty ⇒ **primárny moč** ⇒ **1-1,5 l definitívneho moču**

- **Stanovenie filtračnej frakcie (FF):**
- Porovnáva veľkosť glomerulárnej frakcie a RPF (renal plasma flow)
- Vyjadruje sa buď v % alebo absolútnym číslom.

$$FF = GF / RPF = C_{in,kr} / C_{PAH}$$

Hnacou silou filtrácia je (**efektívny**) **filtračný tlak** ($T_{k_{ef}}$). Je to tlak krvi (determinovaný prácou srdca) na prívodných (v.affer.) kapilárach znížený o tlak onkotický a tlak v Bowmanovom puzdru.

- **TK = T v glomerulárných kapilárach** 6,6 kPa (45 – 50 mmHg)
- **Tlak osmotický** 3,3 – 4 kPa (25 – 30 mmHg) onkotický = hydrostatický
- **Tlak Bowmanovho puzdra** 1,2 kPa (10 mmHg)

$$T_{k_{ef}} = T_{k_{kap}} - T_{k_{Bow}} - T_{osmo}$$

$$FT = 6,6 - 3,3 - 1,3 = 2 \text{ kPa (15 torr)}$$

Na začiatku glomerulárnej kapiláry je tlak cca 10 mm Hg. V dôsledku vysokej FF stúpa koncentrácia plazmatických bielkovín a tým klesá $T_{k_{ef}}$. Keď onkotický tlak bielkovín stúpne na 35 mm Hg a tak efektívny tlak klesne na nulu. Filtrácia ustáva zhruba na konci kapiláry (filtračná rovnováha).

Veľkosť glomerulárnej filtrácie lze zmerať pomocou látok, ktoré sa z plazmy vylučujú len glomerulárnou filtráciou, to znamená že nepodliehajú ani tubulárnej spätnej resorpcii a ani tubulárnej sekrécii, nemetabolizujú a neovplyvňujú činnosť ledvín. Takou látkou je napr. polymér fruktózy **inulín** (preto sa používa na experimentálne stanovenie) a s určitým obmedzením lze použiť aj endogénny **kreatinín**.

ión (mmol/l)	intracelulárna tekutina	plazma
Na ⁺	10–14	140,0
K ⁺	140–160	4,4
Ca ²⁺	0	2,4
Cl ⁻	3–4	108,0
HCO ₃ ⁻	7–10	24,0

Počas meraní GFR sa aplikuje v infúzia. Množstvo inulínu prefiltrovaného za časovú jednotku sa vypočíta z jeho koncentrácie v plazme (P_{in} [g/l]) vynásobené GFR [l/min]. Rovnaké množstvo inulínu sa za rovnakú časovú jednotku objaví v moči. Vylúčené množstvo je vypočítané z V (množstvo moču za časovú jednotku [ml/min]) krát koncentrácia inulínu v moči, U_{in} [g/l]

$$GRF = U_{in} \cdot V / P_{in}$$

U_{in} - koncentrácia inulínu v moči

P_{in} - koncentrácia inulínu v plazme

V- objem moču prefil. za časovú jednotku

Normálna hodnota GFR je **125ml/min**

Výraz $U \cdot V / P$ sa nazýva **clearance** a všeobecne sa definuje ako schopnosť ledvín vylučovať jednotlivé látky-> množstvo plazmy očistené za jednotku času od určitej látky. GFR sa teda rovná clearance inulínu alebo kreatinínu.

Regulácia glomerulárnej filtrácie:

veľkosť glomerulárnej filtrácie nie je proces nemenný, ale ovplyvňovaný radom okolností:

- **veľkosť renálneho prietoku krvi** (plazmy)
- zmeny **filtračného tlaku** pri zmenách systémového TK a pri vazomotorických zmenách vas afferens a efferens
- **veľkosť filtračnej plochy**- zodpovedá počtu funkčných glomerulov a ploche ich kapilár (nemajú zásadný význam-> kontrakcie mesangiálnych buniek zmenšujú filtračnú plochu glomerulárnych kapilár.
Regulátor- angiotenzín II;
Kontrakcie pôsobiace látky: endotelíny, ADH (vazopresin), NA, PGF₂, histamin, angiotenzín II, katecholamíny (alfa 1 receptory iba!!!)
Relaxace pôsobiace látky: katechoamíny (iný receptor, NO, PGI,...)
- **permeabilita (priepustnosť) filtru**- permeabilita je málo premenná veličina - len zmenou kontrakility mesangiálnych buniek. Priepustnosť glomerulárnych kapilár je 50x vyššia ako v kosternom svalstve. Neutrálne látky > 4nm sú voľne filtrované, kdežto filtrácie látok < 8nm je blízka 0. Medzi oboma týmito hodnotami je filtrácia nepriamo úmerná priemeru.
negatívne nabité látky sa odpudzujú (cez membránu neprechádzajú), pretože aj membrána je negatívne nabitá -> preto c albumínu v moči = 0,2% (cirkulujúci albumín je negatívne nabitý); filtrácia kationických látok je o niečo vyššia než filtrácia látok neutrálnych

Hydrostatický a onkotický tlak:

Tlak v glomerulárnych kapilárach je vyššie ako v iných kapilárnych řečištích, pretože aferentné arterioly sú krátke, priame vetvy interlobulárných artérií. Proti kapilárnemu hydrostatickému tlaku pôsobí hydrostatický tlak v Bowmannovom puzdre. Ďalej proti nemu pôsobí gradient osmotického tlaku cez glomerulárne kapiláry kt je normálne zanedbateľný a gradient je tak rovný onkotickému tlaku proteínov.

Čistý filtračný tlak činí 15 mmHg na aferentnými konci glomerulárnej kapilár, ale klesá k nule -> dosahuje sa filtračnej rovnováhy.

Stanovenie veľkosti glomerulárnej filtrácie, parametrov renálnej cirkulácie a účinnosti tubulárnych procesov je významnou súčasťou funkčného vyšetrenia obličiek. Klinicky namerané hodnoty funkčného vyšetrenia obličiek.

Tlak v krvi:

Vas afferens- 85mmHg -> na konci kapiláry **60mmHg**

Vas efferens- 60mmHg -> na konci kapiláry **18mmHg**

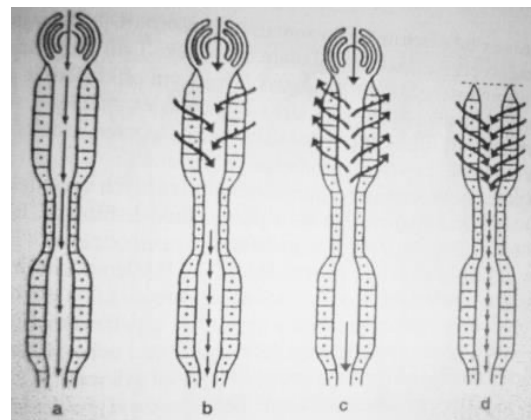
Glomerulárne kapiláry – 50- 60mmHg

Peritubulárne kapiláry - 15mmHg

TUBULY A TUBULÁRNE PROCESY

Z glomerulu odteká glomerulárny filtrát (primárny moč) a stáva sa tubulárnou tekutinou, ktorá ponúka obsiahnuté látky dvom tubulárnym procesom: **tubulárnej sekrécii** a **tubulárnej reabsorpcii**, ktoré sa môžu rôzne kombinovať. Tieto kombinácie predstavujú spolu s glomerulárnou filtráciou 4 možné spôsoby vylučovania:

- a) Prvý spôsob je vylučovanie iba **glomerulárnou filtráciou**. To znamená, že vo všetkých ostatných častiach nefrónu tubulárnej bunky neprebíha resorpcia ani sekrécia tejto látky. Ak sa nejaká látka objaví v glomerulárnom filtráte, potom sa pri tejto forme vylučovania musí objaviť aj v definitívnom moči. Takéto látky preto slúžia ako indikátory pre stanovenie veľkosti glomerulárnej filtrácie. Obecne používaným indikátom je **inulín**, ďalším je **endogenný kreatinín**.
- b) V druhom prípade sa kombinuje **glomerulárna filtrácia + tubulárna sekrécia**, pretože tubulárne bunky niektorých častí nefrónu sú schopné odoberať danú látku z peritubulárnej krvi a transportovať ju do tubulárnej tekutiny. Výsledkom je vylúčenie väčšieho množstva látky než bolo odovzdané do glomerulárneho filtrátu. Príkladom je **kyselina paraaminohippurová (PAH)**. Clearance látok tohto typu, tj. látok so 100% extrakciou (PAH, diodrast, penicilín a i.) je mierou **prietoku krvi ledvinami**, pretože tieto látky museli prejsť nielen glomerulárnym, ale aj peritubulárnym krvným rečišťom, aby sa dostali do kontaktu s tubulárnymi bunkami. **C_{PAH} je teda mierou prietoku krvi obličkami**.
- c) V treťom prípade sa **glomerulárna filtrácia** spája s **tubulárnou reabsorpciou**. Tubulárne bunky obsahujú mechanizmy pre transport látok z tubulárnej tekutiny späť do peritubulárnej krvi, takže časť tejto látky sa vracia späť do krvi (napr. Močovina, celá rada, ...). Osobitnú skupinu v tejto kategórii tvoria tzv. **látky prahové**, ktoré sa v tubuloch úplne (kvantitatívne) resorbujú, ak ich koncentrácia neprekročí výkon tubulárnych buniek (ak je v krvi vysoké množstvo glukózy -> prekročené tubulárne max -> ďalej sa nevstrebáva -> vylučuje sa do moču -> glykosurie (diabetici) Tieto látky by sa za normálnych podmienok v moči vôbec neobjaví (napr. glukóza).
- d) V poslednom prípade sa daná látka vylučuje len **tubulárnou sekréciou**, nebola obsiahnutá v krvi, nebola filtrovaná a musí teda vznikáť až v renálnom parenchýmu, v tubulárných bunkách. Typickým príkladom je **amoniak**.



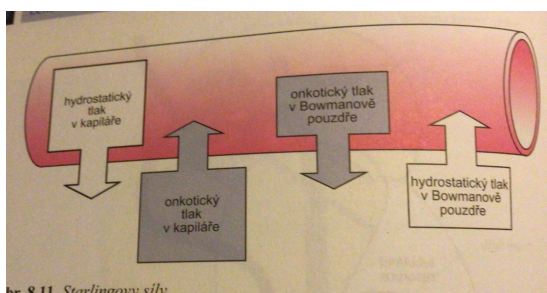
TUBULÁRNÍ MAXIMA

Vzťah medzi profiltrovaným množstvom v glomerulech, zpätne resorbovaným množstvom v (zejména proximálných) tubulech a vyloučeným množstvom v moči:

- **A/ Tubulární resorpční maximum (T_m)**
- napr. Glukóza: $T_{m_x} = GFR \times P_x - U_x \times V$
- Celková kapacita ledvinných tubulů reabsorbovat určitou látku.
- Ak sa max množství prekročí, látka sa vylučuje z tela von
Glukoza v moči (glykosurie)-> glukóza je osmoticky aktívna-> berie so sebou vodu -> polyurie -> žízeň
- **Renální práh** = maximální koncentrace určité látky v plazmě, která ještě může být resorbována.
- Překročení renálního prahu – překročení T_{m_x} = úplné nasycení transportních tubulárních mechanismů pro resorpci dané látky a **přítomnost látky v moči**.

- **B/ Tubulární sekreční maximum (T_m)**
- $T_{m_x} = U_x \times V - GFR \times P_x$
- Celková maximální kapacita ledvinných tubulů secernovat určitou látku napr. PAH
- Překročení T_{m_x} = úplné nasycení transportních tubulárních mechanismů pro sekreci dané látky; nárůst koncentrace látky v moči je dany GF

3,3 – 5,5 mmol/l	normoglykémie	$U_{Glu} = 0$
10 mmol/l	renální práh pro glukózu	$U_{Glu} = +/-$
10 – 20 mmol/l	hyperglykémie	glykosurie
> 20 mmol/l	dekompenzovaný diabetes mellitus	glykosurie



br. 8.11 Starlingovy síly

14. Juxtaglomerulárny aparát (morfologická a funkčná charakteristika).

Tubulo-glomerulárny spätná väzba (charakteristika, funkčný význam a spôsoby jej realizácie).

Juxtaglomerulárny aparát (JGA)

- Zdrojom renínu v extraktach ledvín a v krvi jsou **juxtaglomerulárne bunky** (bunky JG). Tieto epiteloidné bunky nachádzame v medii aferentných arteriôl, na ich vstupe do glomerulu. Membránou ohraničená sekrečná granula v nich obsahuje **renín**.
- V miestach, kde aferentná arteriola vstupuje a eferentná arteriola vystupuje z glomerulárnych, sa tubuly nefrónu dotýkajú arteriôl glomerulu, z ktorého pochádzajú. V tomto mieste, kde je hranica začiatku distálneho stočeného kanálku (rozhraní pars recta a pars konvoluta), sa nachádza oblasť modifikovaných tubulárnych buniek, zvaná **macula densa**
- Macula Densa je v tesnej blízkosti **buniek JG**. Krajkové bunky, JG bunky a macula densa tvorí **juxtaglomerulárny aparát**.

Sprostredkuje:

1. Lokálne v jednotlivom nefrónu prostredníctvom angiotenzín II (A II) tubuloglomerulárnu spätnú väzbu
2. Systémovú tvorbu A II renín - angiotenzín (RAS)
Juxtaglomerulárne bunky ve vas afferens a efferens tvorí renín, ktorý se uvoľňuje do krvi (je v kontakte s vas afferens). Zde odštiepuje z angiotensinogenu (alfa₂-globulínu) peptidový reťazec angiotenzín I (dekapeptid; !!renín je proteolytický enzým, nikoliv hormon!!). Ten je ďalej pomocou angiotenzín- konvertujúceho enzýmu (ACE; hlavne v pľúcach) premenený na angiotenzín II (oktapeptid).

Inervácia renálnych ciev

Renálne nervy sprevádzajú pri vstupe do ledvín renálne cievy. Obsahujú mnoho postgangliových sympatických eferentných vlákien a málo aferentných vlákien. Zdá sa, že tiež existuje cholinergná inervácia cestou vagu, ale jej funkcia je neistá. Sympatická pregangliová inervácia pochádza primárne z dolných thorakálnych a horných lumbálnych miešnych segmentov, a bunky postgangliových neurónov sú v sympatickom gangliovom reťazci, v ganglion **mesentericum superior** a pozdĺž renálnej artérie. Sympatická vlákna sú distribuované primárne k aferentným a eferentným arteriolám, proximálnym a distálnym tubulom a k juxtaglomerulárnym bunkám.

Ďalej existuje hustá noradrenergická inervácia hrubého ascendentného raménka Henleovej kličky, ktorá signalizuje bolesť pri ochorení obličiek, sledujú sympatické eferentné nervy a vstupujú do miechy v hrudných a horných lumbálnych koreňoch. Ďalšie aferentné renálne vlákna sa zrejme podieľajú na **renorenálnom reflexe**. Týmto reflexom vzostup ureterálneho tlaku v jednej nadledvine tlmí eferentnú nervovú aktivitu v druhej ledvine, čo napomáha vzostupu vylučovanie sodíka a vody.

Tubulo-glomerulárna spätná väzba = nervovo aj humorálne

- Signály z renálnych tubulov ovplyvňujú spätné glomerulárnu filtráciu = lokálne riadiace mechanizmy
- je založená na skutočnosti, že každý nefrón monitoruje vlastnú úroveň glomerulárnej filtrácie pomocou chemoreceptorov v macula densa -> chemické signály parakrinných ovplyvňujú napätie hladkej svaloviny vas afferens a tým menia veľkosť GF
- v skratke je to spätná väzba, ktorou dokáže ledvina zúžiť vas afferens-> omezit hodnotu GF, ak sa v primárnom moči objaví veľké množstvo Na⁺, kt nedokážeme vstrebať -> protiakt je zúženie VA, aby sa stihlo vstrebať Na⁺ z proximálneho tubulu
- z celkových riadiacich mechanizmov sú dôležité sympatický nervový systém, adrenalín a angiotenzín II
- **Myogénna autoregulácia** má za úlohu udržať stály prietok orgánom aj pri zmene tlaku krvi
- Tento proces, nazývaný **tubuloglomerulárny spätná väzba (feedback)**, má tendenciu udržiavať stálosť nálož, určenej pre distálny tubulus. Senzor odpovede sa zdá byť macula densa a GF je prispôbovaná kontrakciou či dilatáciou aferentných arteriôl. Kontrakcie môže byť sprostredkovaná tromboxánom A₂, adenínom, renínom (RAA)
- pri vzostupe GF produkuje macula densa vazokonstrikčnú látku (**adenozín, ktorý inak všade funguje vazodilatačný s výnimkou práve vas afferens**). Čím menšia je táto proximálna resorpcia, tým je rýchlejšie prúdenie tekutiny hrubým ascendentným ramienkom Henleovej kličky a tým menej tu bude tekutina zriedená -> väčšia koncentrácia NaCl a jeho nabídka macula densa.

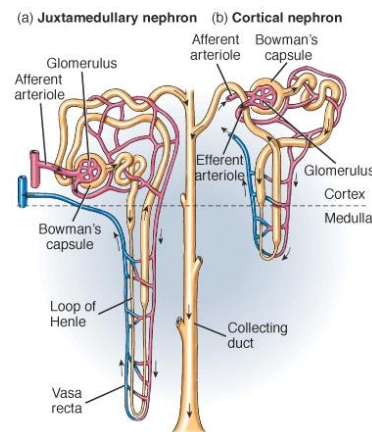
- Ak je veľká filtrácia (GFR), môže sa prekročiť kapacita tubulov pre resorpciu NaCl a H₂O (strata močom) alebo naopak pri malej GFR by sa NaCl a H₂O zadržovalo v tele → nutnosť regulácie
- pri poklese GF zníži macula densa zachytí znížený prietok tubulárnej tekutiny a vyšle chemický signál (NO) pre vasodilatáciu vas afferens → zvýšenie hydrostatického tlaku v glomeruloch a kapilárach a obnovenie normálnej úrovne GF

15. Proximální tubulus a Henleyova klička (kvantitativní a kvalitativní úprava ultrafiltrátu, mechanismy - resorpce, sekrece).

Nefron je základní stavební a funkční jednotka ledviny. Do každého nefronu je krev přiváděna přes VA, která se rozpadá v klubičko kapilár (glomerulus), ze kterého se sbírá VE (vas afferens i efferens jsou arterioly – odporové cévy). Mezi dvěma kapilárami se nacházejí intrakapsulární mesangální buňky. Glomerulus je zavzat do Bowmanova pouzdra. Bowmanovo pouzdro je složeno ze dvou vrstev (vnější a vnitřní) mezi kterými je intrakapsulární dutina, která navazuje na proximální tubulus. Glomerulus spolu s Bowmanovým pouzdrém označujeme jako Malpighiho tělísko.

Za Bowmanovým pouzdrém následuje systém tubulů, z nichž každý má svou určitou funkci:

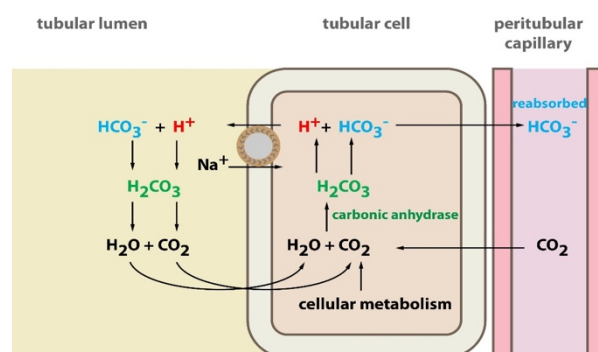
- **proximální tubulus** (nachází se v kůře): navazuje na intrakapsulární štěrbinu Bowmanova pouzdra a spojuje ho Henleho kličkou; resorpce 70 % vody; sekrece iontů
- **Henleyova klička** zajišťuje osmotickou stratifikaci (vytváří v dření ledviny vrstvy o různé osmolaritě; nachází se ve dření)
 - **Tenké sestupné raménko HK:** zpětná resorpce vody a sekrece močoviny
 - **Tlusté vzestupné raménko HK:** zpětná resorpce iontů
- **distální tubulus** (nachází se v kůře): navazuje na tlusté raménko HK, dále se stáčí do kliček kolem peritubulární pleteně a pak na sběrací kanálek navazuje tzv. spojovacím segmentem.
- **Spojovací segment** (v kůře) a **sběrací kanálek** (v kůře, pokračuje do dření): sběrací kanálek prochází kůrou a dření až k papilla renalis → nově vytvořená moč putuje do ledvinných kalichů → ledvinná panvička → močovod



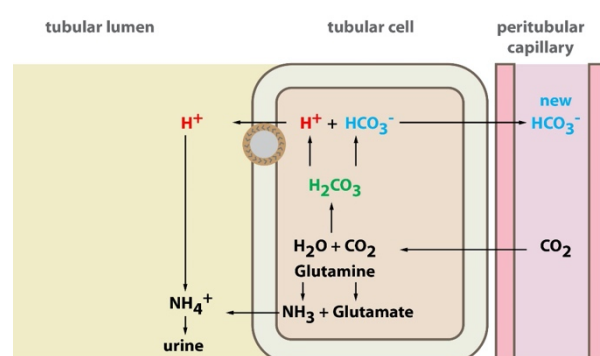
PROXIMÁLNÍ TUBULUS

- asi 15 mm dlouhý
- má dvě části: *pars contorta* (okolo peritubulární pletene) a *pars recta* (směrem k HK)
- Obe dvě jsou tvořené jednovrstevným kubickým epitelom, které mají na svojom lumenálním povrchu *kartáčový lem* vysokých mikrovlák, na apikálnej strane tight junctions; na bazálnej strane je vytvárený labyrint, kvôli veľkej resorpcii iontů
- obsahuje veľké množstvo **mitochondrií**, pretože je potrebné veľké množstvo energie (ATP) na transportné mechanizmy
- vstrebáva sa Na^+ a Cl^- . Sekundárne aktívne sa vstrebávajú aminokyseliny a glukóza (za fyziologických podmienok 100%, po prekročení tzv. *renálneho prahu* (cca **10mmol/l**) sa glukóza objavuje v moči),
- pasívne sa transportuje HCO_3^- , Cl^- , PO_4^{3-} , pinocytózou bielkoviny
- tzv. **bezprahové látky**: (napr. kreatinin, inulin) – stena proximálneho tubulu je pre ne nepriepustná
- prebieha amoniogenéza a exkrécia H^+ – vplyv na acidobázickú rovnováhu,
- výsledkom všetkých procesov je **vstrebávanie 2/3 vody a resorbovaných látok**,
- pH sa nemení a filtrát nie je ešte tak koncentrovaný
- dochádza také k sekrecii organických aniontů (oxalát, kyselina močová, askorbát, hippurát, salicylát...) a kationtů (kreatinin, cholin, katecholaminy...).
- dochádza tu k syntéze **kalcitriolu** (hydroxylace kalcidiolu na pozici 1), ktorou stimuluje parathormon
- do proximálneho tubulu prichádza **izotonický** ultrafiltrát → **obligátní resorpce vody** (má hlavný podíl na udržení objemu ECT); děje sa difúziou (prostou a usnadňenou) a hnací silou je osmotický gradient
- resorpce látok ako je glukosa, AMK a i fosfátů probíhá **symportem s Na^+** (sekundární aktivní transport)
- **Na^+/K^+ ATPasa**, která je na bazolaterální straně buněk, udržuje elektrochemický gradient pro sodík
- v prvej polovine proximálneho tubulu dochází k vytvoření **lumen negativního transepiteliálního potenciálu (LNTP)** z důvodu velké resorpce sodných iontů spolu s neutrálními molekulami (v lumen je negativnější náboj oproti intersticiu), čo spôsobí resorpci Cl^- (paracelulárně i transcelulárně).
- v druhej polovine dochází k vytvoření **lumen pozitivního transepiteliálního potenciálu (LPTP)** z důvodu resorpce velkého množství Cl^- iontů. LPTP způsobí paracelulární resorpci kationtů Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}
- cez filtrační membránu se také dostávají v malém množství menší proteiny (např. albumin), které jsou endocytovány a rozloženy na AMK

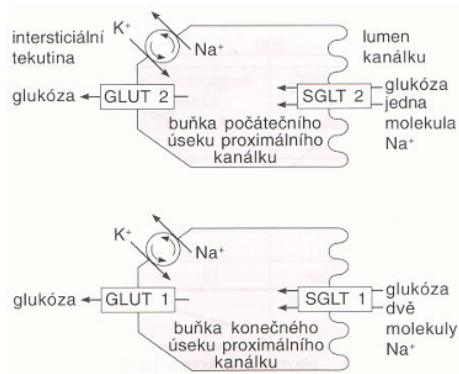
HCO_3^- je všechen resorbovaný (ztráty by způsobily poruchu acidobazické rovnováhy). Bikarbonát v lumen tubulu reaguje s protony H^+ (tie sa dostávajú do lumen **antiportom** cez apikálnu membránu výmenou za Na^+) za vzniku H_2CO_3 . Kyselina uhličitá je **karboanhydrázou**, ktorá je v kartáčovom lemu, rozštiepená na CO_2 a H_2O . CO_2 difunduje do buniek, kde reaguje s vodou (reakcie je znovu katalyzovaná karboanhydrázou) za vzniku kyseliny uhličitej, ktorá disociuje na HCO_3^- a H^+ . **Symportem** s Na^+ a výmenou za Cl^- je bikarbonát transportovaný na bazolaterálnej strane do interstícia (a následne do krvi). H^+ je transportovaný späť do lumen tubulu výmenou za Na^+ (antiport), kde reaguje s ďalším bikarbonátom. H^+ jsou také pumpovány do tubulu pomocí H^+ ATPasy (protonové pumpy; v proximálném tubulu má malý podíl na sekreci H^+). Jsou transportovány do tubulu pouze do pH 4,5. Při pH 4,5 je již koncentrace H^+ v tubulu příliš velká a koncentrační gradient nedovolí další transport protonů do lumina.



V proximálném tubulu dochází ke vzniku NH_4^+ z glutaminu (glutaminasa) a následně z glutamátu (glutamát-dehydrogenáza). Amonný ion se do tubulu dostává antiportem s Na^+ , nebo přes kanál pro Na^+ a draselné ionty (minoritně). 2-oxoglutarát může reagovat s 2 H^+ . Z této reakce vzniknou 2 HCO_3^- , které jsou resorbovány zpět do krvi. Z krvi difunduje (neiontová difuze) do buněk tubulů NH_3 , který se následně difuzí dostane i do lumen + tubulu, kde reaguje s H^+ .



Glukosa je všechna resorbována na začátku proximálního tubulu. Resorpce probíhá **symportem s Na^+** do buňky (přes **SGLT 2 nosiče**) a z buňky se facilitovanou difuzí (**GLUT 2**) dostává do interstícia. Glukosa je tzv. **prahová látka**. To znamená, že se všechna glukosa z ultrafiltrátu bude resorbovat jen do určité koncentrace v plazmě (všechna glukosa z plasmy se přefiltruje do ultrafiltrátu – koncentrace glukosy v plazmě = koncentrace glukosy v ultrafiltrátu). V okamžiku překročení této koncentrace dojde k nasycení přenašečů pro glukosu a více glukosy se již resorbovat nebude. Jako **renální práh** pro glukosu označujeme koncentraci glukosy v plazmě, při které se začíná objevovat v definitivní moči. Tato koncentrace je stanovena na **10 mmol/l**. Ve skutečnosti se začíná glukosa objevovat v moči již při nižších koncentracích. Je to způsobené tím, že každý nefron má trochu jinak výkonné nosiče a některé jsou saturované již při nižších koncentracích (také jejich počet se různí). Tento rozdíl mezi renálním prahem a skutečnou saturací přenašečů nazýváme **splay**. Transportní kapacitu přenašečů označujeme jako **transportní maximum**.



HENLEHO KLIČKA

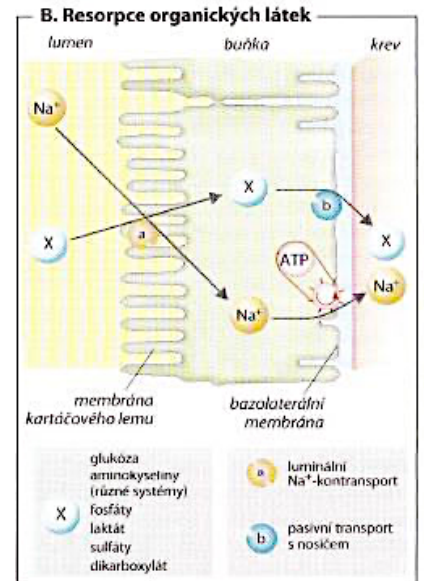
- jako celek tvoří funkční jednotku, která zajišťuje osmotickou stratifikaci (vytváří v dření ledviny vrstvy o různé osmolaritě; nachází se ve dření)
 - o **Tenké sestupné raménko HK**
 - dlaždicový epitel, již bez kartáčového lemu, málo mitochondrií
 - zpětná resorpce vody a sekrece **močovin**
 - přiteká tu **isotonická moč** z proximálního tubulu

- **Tlusté vzestupné raménko HK**
 - kubický epitel s mikrokly, hodně mitochondrií – tvoří bazální labyrint (kvůli vysokému vstřebávání)
 - zpětná resorpce iontů
 - odtéká **hypotonická moč** do distálního tubulu
 - pro vodu je nepropustné!!!
- je zde **$\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$** kanál (symport; místo K^+ může být transportován NH_4^+)
- sodné ionty jsou z buňky transportovány **sodno-draselnou pumpou**. Cl^- jsou z buněk transportovány symportem s K. Část draselných iontů se dostávají kanály zpět do lumen tubulu. To vede ke vzniku LPTP, díky kterému jsou paracelulárně resorbovány kationty (Mg^{2+} , Na^+ , Ca^{2+} , K^+).
- funguje jako tzv. **protiprůdný multiplikačný systém** – intenzivně odoberá vodu z tekutiny, která prúdi kľučkou tak, že vstrebáva sodné ióny v tenkej descendentnej časti kľičky, ktoré za sebou ťahajú vodu. Tým vzniká medzi zostupným ramienkom a extracelulárnou tekutinou vysoký osmotický tlak, ktorý “donúti” vodu vystúpiť (viď otázka 18)

SEKRECE A RESORPCE IONTŮ:

Sodík Na^+

- Sodík je z glomerulárního filtrátu zpětně vstřebáván v průběhu celého nefronu cca 96- 99% Na^+
- Základní mechanismus je stejný ve všech segmentech – koncentrační gradient potřebný pro transport zajišťuje na bazolaterální membráně umístěná **Na/K-pumpa**.
- Na^+ většinou táhne i vodu po osmotickém gradientu, avšak v Henleově kličce (vzestupné raménko) je možný transport pouze iontů a voda procházet nemůže. To má význam pro koncentrování moči (viz dále)
- Sodík je na lumenální straně resorbován vždy pasivním transportem
- Proximální tubulus:
 - dochází k resorpci asi 60%-70% veškerého sodíku profiltrovaného přes glomerulární membránu. Přenos probíhá převážně v podobě **symportu** s:
 - glukosou
 - aminokyselinami
 - fosfáty
 - organickými kyselinami (citrát...)
 - + dále je zde **antiport s H^+**
- Henleho klička:
 - V sestupném raménku HK nedochází k výraznému vstřebávání sodíku, za to je však výrazný **transport vody**
 - Ve vzestupném raménku je situace přesně opačná – nachází se zde řada **$\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$** transportérů, které umožňují transport solí (NaCl a KCl), avšak membrána jako taková je velice nepropustná pro vodu -> hypertonická moč



Řízení vylučování Na^+ :

- ENaC (epithelial sodium channel) na lumenální membráně a Na/K-pumpa na bazolaterální membráně jsou hlavními cíli působení **aldosteronu**:
- zvýšení množství ENaC -> aktivnější pumpa odčerpává víc sodíku -> mezi buňkou a lumen výraznější koncentrační gradient -> sodík může rychleji přecházet do buněk (spolu s vodou)
- stejně tak vyšší činnost Na/K pumpy -> více draslíku v bunce -> výraznější koncentrační gradient mezi buňkou a lumen -> draslík je uvolňován rychleji
- **Angiotensin II** zvyšuje resorpci sodíku v proximálním tubulu. Naopak atriální **natriuretický peptid (ANP)** a urodilatin inhibují ENaC.

Chlór Cl^-

- obecně platí, že když se resorbuje Na^+ , bude se resorbovat Cl^- (tedy dochází k resorbci NaCl).
- jedná se o **sekundárně aktivní** nebo **pasivní resorpci**. Na bazolaterální straně je to vždy pasivní transport
- Proximální tubulus:
 - o Hnací silou v první části je lumen negativní transepiteliální potenciál, vytvořený resorpcí ohromného množství sodíku (**symport s Na^+**)
 - o Ve druhé části se chlor resorbuje **antiportem** s organickou kyselinou do buňky a + z buňky do intersticia je transportován **symportem s K**. Přestože ve druhé části je lumen pozitivní transepiteliální potenciál, dochází i zde k paracelulárnímu transportu, protože voda se pohybuje po svém osmotickém gradientu do intersticia a bere s sebou i ionty (solvent drag).
- Henleho klička:
 - o zde je symport **Na/K/2Cl** , do intersticia je poté chlor transportován buď svými vlastními kanály, nebo symportem s draslíkem.

Řízení vylučování Cl^- :

- vylučování chloru není řízeno hormonálně, ani nervově
- jeho zvýšená resorpce je při alkalózách, kdy se začíná vylučovat více HCO_3^- . Ide o elektroneutralitu plasmu – koncentrace aniontů = koncentrace kationtů. Pokud se zvýší koncentrace jednoho aniontu, musí se snížit koncentrace jiného aniontu (tady jde tedy o vztah mezi Cl^- a HCO_3^-).

Draslík K^+

- je resorbován (sekundárně aktivně i pasivně), tak secernován (pasivně po svém koncentračním gradientu). Na bazolaterální straně se jedná vždy o pasivní transport z buňky a aktivní transport do buňky (sodno-draselná pumpa). Draslík je v každé části nefronu z části transportován zpět do intersticia.
- Proximální tubulus: je transportován paracelulárně (solvent drag a ve druhé části také LPTP)
- Henleho klička:
 - o Zde je symport **Na/K/2Cl**
 - o následně je pasivně (po svém koncentračním gradientu) transportován zpět do lumen tubulu, takže zde dochází ke kumulaci kladných iontů a vzniku LPTP

Řízení vylučování K^+ :

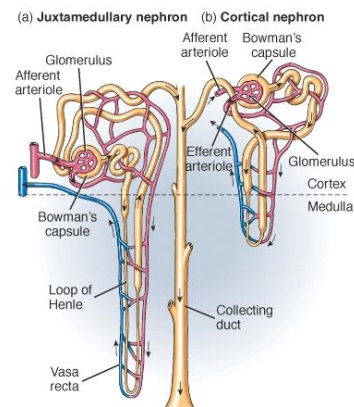
- je spjato s **aldosteronem**
- pokud dojde ke zvýšenému množství sodno-draselné pumpy, bude se transportovat mnohem více K^+ do buňky a dojde tak k mnohem větší sekreci.
- sekrece draslíku je závislá na koncentraci sodíku v tubulární tekutině. Čím méně je v tubulární tekutině sodíku, tím méně se bude sekretovat K. Při akutních acidózách se tedy bude vylučovat méně draslíku (koncentraci sodíku v tubulu sníží **antiport Na^+/H^+** ; také bude docházet k výměně draslíku za protony v α -vmezeřených buňkách). Při chronických acidózách je již v krvi zvýšené množství aldosteronu kvůli hyperkalémii.

16. Distální části nefronu (transport vody a solutů, mechanismy, regulace).

Nefron je základní stavební a funkční jednotka ledviny. Do každého nefronu je krev přiváděna přes VA, která se rozpadá v klubičko kapilár (glomerulus), ze kterého se sbírá VE (vas afferens i efferens jsou arterioly – odporové cévy). Mezi dvěma kapilárami se nacházejí intrakapsulární mesangální buňky. Glomerulus je zavzat do Bowmanova pouzdra. Bowmanovo pouzdro je složeno ze dvou vrstev (vnější a vnitřní) mezi kterými je intrakapsulární dutina, která navazuje na proximální tubulus. Glomerulus spolu s Bowmanovým pouzdem označujeme jako Malpighiho tělísko.

Za Bowmanovým pouzdem následuje systém tubulů, z nichž každý má svou určitou funkci:

- **proximální tubulus** (nachází se v kůře): navazuje na intrakapsulární štěrbinu Bowmanova pouzdra a spojuje ho Henleho kličkou; resorpce 70 % vody, která byla profiltrována přes glomerulární síto, některé látky jsou zde aktivně secernovány (organické kationty a anionty).
- **Henleova klička** zajišťuje osmotickou stratifikaci (vytváří v dřeních ledviny vrstvy o různé osmolaritě; nachází se ve dřeních)
 - **Tenké sestupné raménko HK:** zpětná resorpce vody a sekrece močovin
 - **Tlusté vzestupné raménko HK:** zpětná resorpce iontů
- **distální tubulus** (nachází se v kůře): navazuje na tlusté raménko HK, dále se stáčí do kliček kolem peritubulární pleteně a pak na sběrací kanálek navazuje tzv. spojovací segmentem.
- **sběrací kanálek** (v kůře, pokračuje do dřeně): sběrací kanálek prochází kůrou a dřením až k papilla renalis -> nově vytvořená moč putuje do ledvinových kalichů -> ledvinová panvička -> močovod



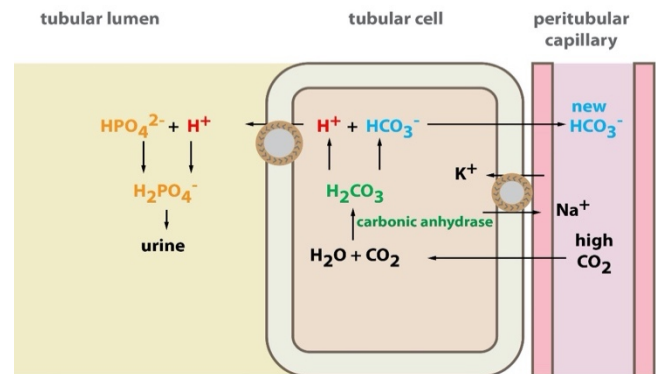
DISTÁLNÍ TUBULUS

- navazuje na tlusté descendující raménko rovnou částí (**pars recta**) a dále se stáčí do kliček kolem peritubulární pleteně (**pars convoluta**).
- má vytvořený bazální labyrint, ale netvoří již kartáčový lem (mikrokly má, ale je jich méně)
- je tvořený podobnými bunkami jako tubulus proximální, avšak obsahují méně mikrokly a invaginace bazální membrány nejsou tak hluboké
- probíhá zde **symport Na^+/Cl^-** ; sodné ionty jsou pumpovány do intersticia sodno-draselnou pumpou a Cl^- procházejí přes své vlastní kanály na bazolaterální straně. Dochází zde také k **antiportu – Na^+ z lumen za K^+ z buňky**
- působí tu **aldosteron** (zvyšuje počet Na^+/Cl^- kanálů a také množství Na^+/K^+ ATPasy). Také se zde produkuje urodilatin (stimulace zvýšenou nátrámií). Jeho účinky jsou podobné natriuretickým faktorům
- z distálního tubulu odtéká **hypotonická moč**, protože pokračuje vstřebávání iontů z **pricházející** izotonické tekutiny

SBĚRACÍ KANÁLEK

- s distálním tubulem je spojený cez tzv. **spojovací segment**
- vstřebává se tu i voda, **moč je hypertonický**
- prochází kůrou a dřením až k papilla renalis (vrchol ledvinové pyramidy). Z papilla renalis odkapává nově vytvořená moč do ledvinových kalichů (minores, poté majores až do ledvinové pánvičky)
- pod vlivem **aldosteronu** – reguluje propustnost zberacích kanálků pro vodu – otevírá akvaporíny a mění jejich tvar – transport vody z lumen
- dále pod vlivem **ANF – atriálního natriuretického faktoru** – inhibuje resorpci Na^+ a Cl^- – konečným efektem bude větší objem moči. Podnetem pro vylučení ANF je zvýšená náplň srdečních síní.
- stěny oboch jsou tvořené jednovrstvovým kubickým epitelom, který se postupně zvyšuje na cylindrický, bunky mají méně organel, místy mikrokly (distálně se jejich počet zmenšuje)
- v tubulus colligens pokračuje výstup vody z hypotonické tekutiny a to pod kontrolou **ADH** – konečné zahustění moči, místo účinku **ANF** a **aldosteronu**.

- ve sběracím kanálku nalezneme tři typy buněk:
 - **hlavní**, které jsou významné pro resorpci Na^+ iontů a i vody, pokud působí ADH
 - **α -intersticiální** (vmezežené), které secernují H^+ ionty; uplatňují se především při acidózách; CO_2 z peritubulární krve difunduje do buněk distálního tubulu, kde reaguje s vodou (karboanhydrázou) za vzniku kyseliny uhličitě, která disociuje na proton a bikarbonát, který je antiportem s Cl^- transportován do krve (tento hydrogenuhličitan tedy vznikl „de novo“). H^+ je secernován do lumen kanálku **protonovou pumpou** nebo **antiportem s K^+** . Také zde dochází k neiontové difuzi NH_3 z krve do sběracího kanálku -> v tubulární tekutině je H^+ pufován fosfátovým průfom/amoniak
 - **β -intersticiální**, které secernují HCO_3^- (antiport za Cl^-); uplatňují se především při alkalózách.



VODA

- Distální tubulus: hlavne jeho prvá časť, je pokračovaním vzostupného ramienka HK, čiže je relatívne nepriepustný pre vodu, a pokračuje v odsaňovaní solutov; v tomto segmente sa odstráni 5% vody; → Zvyšujúci sa krvný objem v pravej predsieni vyvolá sekréciu **atriálneho natriuretického faktoru (ANF)**, ktorý zvyší vylučovanie sodíka a ním aj vody v distálnom tubule ledvín
- Sběrný kanálek:
 - má dve časti, kôrovou a dreňovou, ktorými preteká filtrát z kôry do ledvinnej panvičky. Zmeny osmolality a objemu v sběrných kanálikoch závisia od množstva vazopresínu čiže antidiuretického hormónu (ADH). Ten zvyšuje permeabilitu (priepustnosť) sběrných kanálikov pre vodu rýchlym zanorením vodných kanálov tvorených **akvaporínmi 2** do luminálnej membrány hlavných buniek. V prítomnosti ADH sa z **hypotonické tekutiny** stáva tekutina **izotonická**- odstráni asi 10% filtrovanej vody. Izotonická tekutina potom vstupuje do dreňových zberných kanálikov - ďalších 4,7% - omolalita je 300mosmol/l -> tekutina sa stáva **hypertonickou**. U ľudí môže osmolalita moču dosiahnuť 1400 mosm/l
 - Objemová redukcia predstavuje v zbernom kanáliku spätnú resorpciu asi 85% množstva tubulárnej tekutiny - 4,5% povodného glomerulárneho filtrátu)
 - Podľa stavu objemu a osmolality ECT sa zberným kanálikom reguluje objem a osmolalita definitívneho moču, a to úpravou spätnej resorpcie vody a úpravou spätnej resorpcie Na^+ .
 - Sberací kanálik sa ďalej významne podieľa na úprave pH definitívneho moču.
 - V neprítomnosti ADH sú bunky sběrných kanálikov relatívne nepriepustné pre vodu. Tekutina preto zostáva hypotonická a veľké množstvá tečú do panvičky. U ľudí môže klesnúť osmolarita moču až na 30 mosm/l. Bez prítomnosti ADH sa resorbuje cca 2% vody.

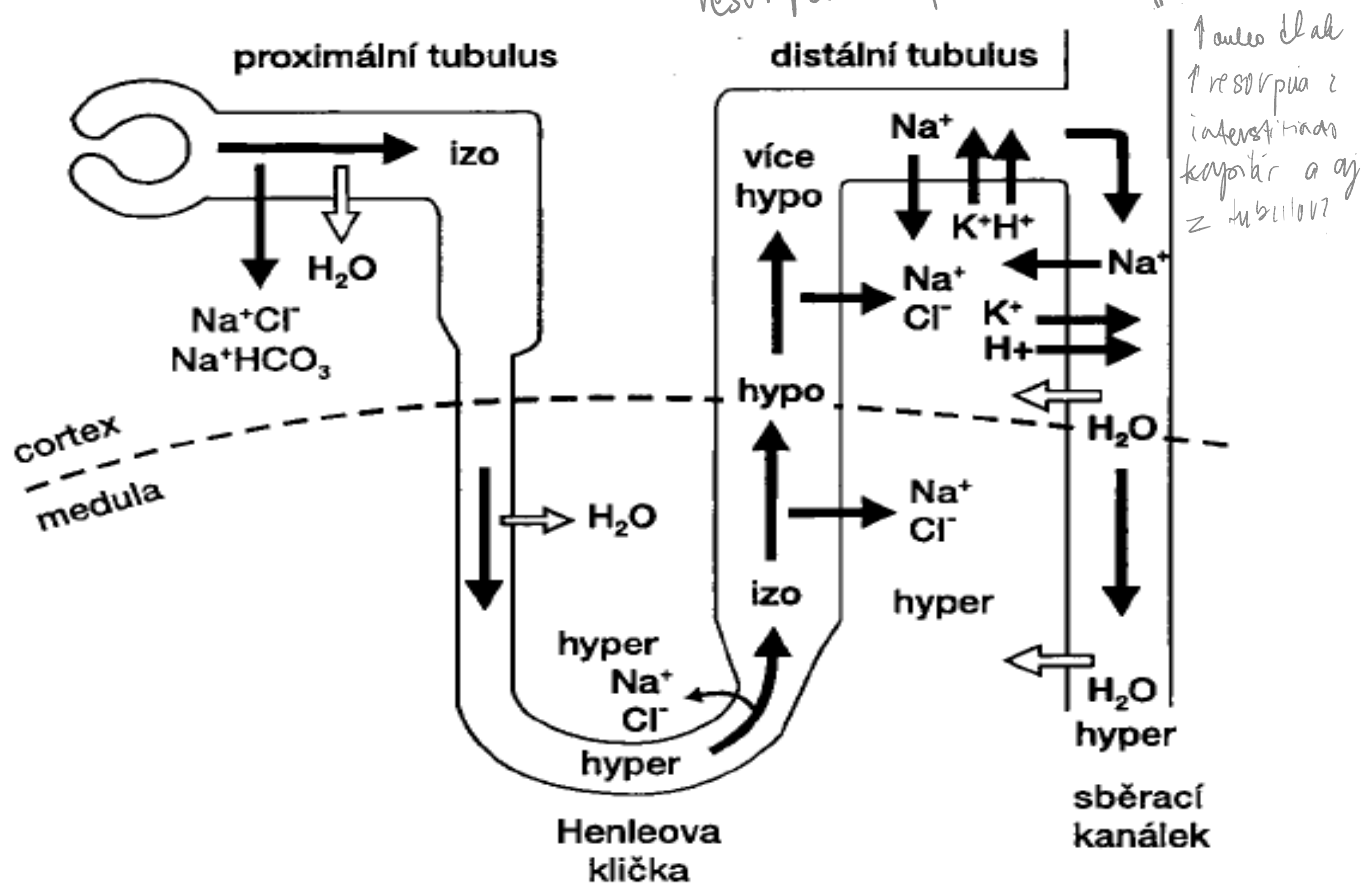
SEKRECE A RESORPCIE IONTŮ:

- **Sodík Na^+**
 - Distálny tubulus: zde dochází k **symportu Na^+/Cl^-** (inhibice thiazidovými diuretiky).
 - Sběrný kanálek: existuje ENaC (endothelial Na channel)
- **Chlór Cl^-**
 - Distální tubulus: zde je **symport Na/Cl** a do intersticia je Cl transportován přes své vlastní kanály
 - Sběrací kanálek: Cl^- je zde transportován hlavně paracelulárně (je vytvořený LNTP). V β -vmezežených buňkách dochází také k sekreci **bikarbonátu za Cl^-**
- **Draslík K^+**
 - Distální tubulus: dochází zde pouze k **antiportu Na/K** (sodík do buňky, draslík do lumen).

- Sběrací kanálek: K je secernován přes své vlastní kanály do lumen tubulů. V α -vmezeřených buňkách dochází k sekreci H^+ za K^+

*Řízení sekrece jednotlivých iontů vid' otázka 18

vo vas eff. dochádza následom filtrácie k $\uparrow$ osmotickému tlaku. Podpora resorpce v peritubulárnej sieť.



17. Osmotická stratifikace dřeně

(charakteristika, mechanismus vzniku, úloha močoviny a vasa recta).

- od kôry do papily sa výrazne zvyšuje osmotická aktivita drene 300-1200 mosm/l (udržiavané **protiproudových systémom**); má veľmi aktívny mechanizmus na vstrebávanie Na a Cl z tubulu do interstícia.
- **Zostupné ramienko Henleovej kľučky** je voľne priepustné pre vodu a ióny, zatiaľ čo **tlustá časť vzostupného ramienka** je pre vodu nepriepustná (je veľmi aktívna pre vstrebávanie Na a Cl) -> to je kľúčové pre vytvorenie vysokého **osmotického tlaku** (hyperosmolarity) v dreni, ktorá potom zaisťuje tvorbu koncetrace moči
- Henleho kľučku sprevádzajú v dreni **vasa recta** (viď ďalej), ktoré pomáhajú osmotickú stratifikáciu udržať. Vasa recta majú zvláštne usporiadanie: prechádzajú kôrou, hlbšie a hlbšie do drene; ako už vieme ☺, dreň je hypertonická a erytrocyty prechádzajúcej cievami sú v nebezpečenstve -> hrozí zvrátenie. Preto je väčšina erytrocytov odklonená a **povrchovými kapilárnymi spojkami** (existujú spojky medzi escendetným a ascendetným ramenom vasa recta) okolo vrcholu Henleovej kľučky preteká len plazma
- Účinnosť dreňového systému je ovplyvňovaná krví- vasa recta a lymfatickou drenážou. V oboch prípadoch ide o **komplementárne / protiprúdové** (výmenné) **systémy!** Ich steny nekladú žiadne prekážky voľného pohybu.

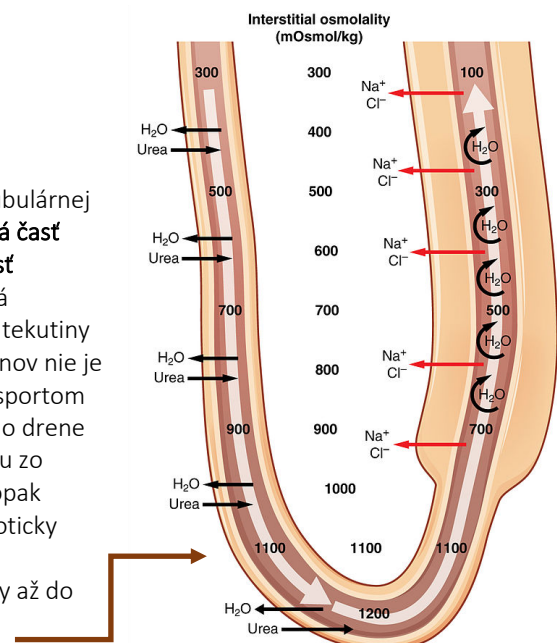
MOČOVINA

- je vytváraná **POUZE** v jaterných bunkách! Jedná sa o nejdôležitejší spôsob odbourávania amoniaku, ktorý je pomerne energeticky náročný (jsou potřeba 4 ATP) a navíc se jedná o děj acidifikující (vznikají protony, které okyselují vnitřní prostředí).
- následně transportována do ledvin, kde je vylučována. Její vylučování se odvíjí od příjmu bílkovin
- je to **osmoticky aktivní** splodina dusíkatého metabolismu, zvyčajne voľne prechádza biologickými membránami. Močovina sa teda v tubulárnej tekutine koncentruje a cez stenu zberného kanálíka podľa gradientu difunduje do interstícia. Difúzia osmoticky aktívnej močoviny je faktorom posilňujúcim osmotickú stratifikáciu drene.
- V **proximálnom tubulu** je asi 50% močoviny zpětně resorbováno (prostou difúzí). Následující části nefronu jsou však pro močovinu nepropustné (**vzestupné raménko HK, distální tubulus, kortikální úsek sběracího kanálku**), tudíž její relativní koncentrace v tubulech stoupá (je odčerpávána voda). **Sběrací kanálek** je pro močovinu ve dření opět propustný, tuto propustnost navíc může zvyšovat ADH (UT-A1)
- Uvolněná močovina se pak podílí na vysoké osmolalitě dřeně a navíc může v sestupném raménku HK zpětně vstupovat do tubulárního systému a podílet se tak na zahušťování moči (**recirkulace močoviny**) Močí vyloučíme za den 300-600 mmol/d močoviny, v krvi je koncentrace přibližně 3-8 mmol/l.
- Ak je naopak tekutina vstupujúca do tubulu redšia kvôli nedostatku ADH, urea sa pohybuje z interstícia do lumen a osmotický gradient sa znižuje
- V zberných kanáloch sa podieľa na tvorbe **koncentrovanej moči**
- Močovina sa transportuje pomocou transporterov **UT-A** (1-4)

Procesy v Henleho kľučke:

Z izoosmotickéj kôry z proximálneho tubulu priteká 20-25% izotonické tubulárnej tekutiny do tenkého zostupného ramienka Henleovej kľučky. Zatiaľ čo **tenká časť Henleovej kľučky** je voľne priepustná pre vodu a rozpustené látky, **tučná časť vzostupného ramienka** je jednak nepriepustná pre vodu, jednak je vybavená mimoriadne výkonným **mechanizmom pre transport Na + a Cl-** z tubulárnej tekutiny do interstícia. Resorpcia Na + teda nie je izoosmotická ako v kôre, pohyb iónov nie je tentoraz sprevádzaný ako obvykle pohybom vody. Týmto selektívnym transportom sa v intersticiu hromadia osmoticky aktívne látky, a to tým viac, čím hlbšie do drene Henleova kľučka zasahuje. Hypertonické intersticiu postupne odsáva vodu zo všetkých dreňových vlásenkových útvarov vrátane zberacích kanálikov a naopak podľa elektrochemického gradientu odovzdáva do tubulárnej tekutiny osmoticky aktívne látky, predovšetkým Na + a Cl-.

V sestupných raménkách týchto útvarov stúpa osmolalita tubulárnej tekutiny až do maxima v ohybe vlásenky. V vzostupných raménkách naopak osmolalita



tubulárnym tekutiny klesá. Na konci hrubého ramienka Henleovej kľučky sa záverečným transportom Na + a Cl- vytvor tekutina izo- až hypotonická, ktorá odteká do distálneho tubulu. Z izotonické tekutiny na začiatku Henleovej kľučky -300 mosm/l vzniká smerom k papile tekutina hypertonická- 1200-1400 mosm/l a z nej smerom k hranici drene a kôry tekutina hypotonická - 200-100 mosm/l.

Celý tento **dreňový multiplikačný systém** je udržiavaný v chode kontinuálnym prívodom izotonickéj tubulárnej tekutiny z proximálneho tubulu do Henleovej kľučky. Výsledný efekt sa prejaví až odtokom hypertonickeho moču zberným kanálikom, ktorý v tomto systéme funguje ako konečné sestupne ramienko protiprúdového multiplikačného systému drene, tentokrát ale už s definitívnym odtokom moči z ledvinného parenchýmu.

Funkce sběracích kanálku:

Po fakultatívnej resorpcii v distálnom tubule vteká do zberného kanálka ešte stále okolo 10 l tubulárnej tekutiny, ktorú v zberacích kanálikoch čaká záverečná kvantitatívna a kvalitatívna úprava na definitívny moč. Celkové množstvo moču vytvorené za 24 hod sa označuje ako **diuréza** a činí okolo **1,0-1,5l** (= necelý 1% objemu glomerulárneho filtrátu.). Zníženie tvorby definitívneho moču je **oligúria**, zástava tvorby moču **anuria**. Naopak zvýšená tvorba je **polyúria**.

Objemová redukcia predstavuje v zbernom kanáliku spätnú resorpciu asi 85% množstva tubulárnej tekutiny - 4,5% povodného glomerulárneho filtrátu). Táto resorpcia je založená na regulácii permeability sten zberacieho kanálku pre vodu vplyvom **ADH**. Bez ADH je stena kanálku pre vodu nepriepustná a zberačom kanálik by odvádzal z obličky neprípustné množstvo hypotonické moču. (otázka 16)

Podľa stavu objemu a osmolality ECT sa zberným kanálikom reguluje objem a osmolalita definitívneho moču, a to úpravou spätnej resorpcie vody a úpravou spätnej resorpcie Na +. Sberací kanálik sa ďalej významne podieľa na úprave pH definitívneho moču.

Mechanizmus vytvárania koncentračného gradientu vo dreni:

Ako už bolo povedané, najdôležitejšie časti pre vytváranie **hyperosmolárneho interstícia** je **vzostupné ramienko Henleovej kľučky**, ktoré je nepriestupné pre vodu. Prebieha v ňom aktívne vstrebávanie iónov (sodných, chloridových i draselných) proti koncentračnému gradientu. Voda nemôže von, zostáva v ramienku, preto v ramienku prevláda a tekutina sa stáva menej a menej osmotickou. Vstrebávané ióny sa dostávajú do **interstícia**, ktoré sa tým stáva čoraz koncentrovanejšie.

Ďalšiemu zahusťovaniu v dreni napomáha **vstrebávanie iónov zo zberného kanálka**. Toto vstrebávanie prebieha čiastočne aktívne a čiastočne po elektrochemickom gradientu.

Tretím mechanizmom, ktorý sa podieľa na tvorbe osmotického stratifikácia drene je vstrebávanie močoviny zo zberného kanálka. Deje sa tak pasívne: pri zvýšenej hladine **ADH** sa stena zberného kanálka stáva maximálne priepustnou pre vodu. Voda teda odchádza do interstícia a v kanáliku sa v dôsledku toho koncentruje močovina, ktorá potom začne po koncentračnom gradientu odchádzať do interstícia tiež.

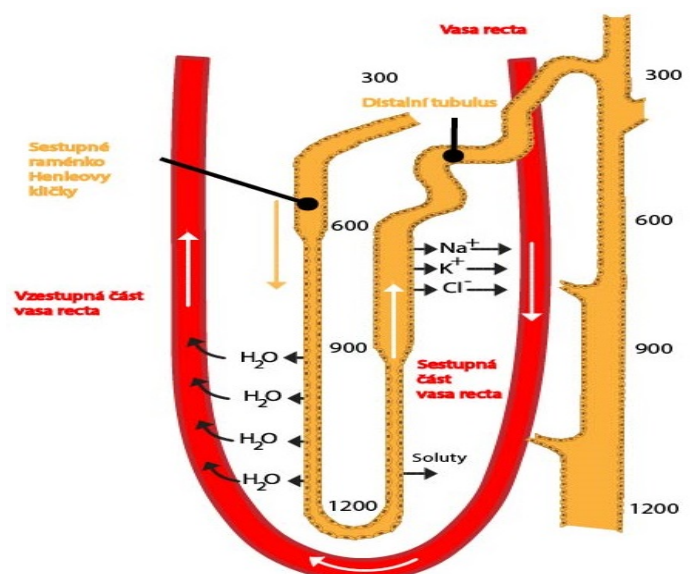
Ako zosilňovač tohto systému funguje **protiprúdové usporiadanie tubulov a ciev**: ióny z hyperosmolárnej drene vstupujú do sestupného ramienka Henleovej kľučky a **vasa recta**, dostávajú sa späť do vnútorných vrstiev kôry a vzostupného ramienka a znovu prechádzajú aktívnym vstrebávaním v hrubom segmente vzostupného ramienka Henleovej kľučky.

VASA RECTA

(tok tubulárnej tekutiny je opačný ako tok krvi- čiže aj ten obrázok je opačne :D :D :D – tá cieva)

- Nastáva tu protiprúdová výmena vody, ktorá je založená na jej priepustnosti pre vodu a hypertonickite dreňového interstícia
- napomáhajú transportu vody ale aj iontov:

Descendentné ramienka vasa rectae vstupujú hlbšie a hlbšie do drene -> dochádza k **odovzdávaniu vody** a **prijímu solutov** (pretože je veľký rozdiel medzi koncentraciami tekutiny v cieve a osmolaritou interstícia) -> čiže čím sa VR dostávajú hlbšie, nutne dochádza k výstupu vody, ióny zostávajú -> krv je **hypertonická** (tak ako tubulárna tekutina v tom najširšom ohbi HK)



* v intersticiu dochádza ešte pred vstrebaním do cievy k vstrebaníu vody, aby jej nahromadenie nevyplavilo nahromadené ionty (neviem čoho ale povedala to na prednáške :D) *

Vzospudné raménko vasa recta – vystupuje z vysoko hypertonického prostredia, vchádza do menej hypertonického prostredia -> dochádza k **nasávaniu vody** -> vasa recta opúšťa intersticiu ledviny a **osmolalita je rovnaká** ako keď tam vstupovala (cca 280-300mosm/l) + **dochádza** ešte k výsputu solí- **Na⁺ a Cl⁻**

K osmolalite prispieva aj spomínaná močovina, môže byť vstrebávaná na úrovni zbieracích kanálik a v tom najviac hypertonickom prostredí môže byť spätne vstrebávaná v oblasti HK do tubulárnej tekutiny; pretože aj urea dokáže udržať to prostredie na požadovaných veličinách; dokáže výrazne pomôcť udržaniu osmolality, keď celý systém spadol.

18. Tvorba hyper- a hypotonické moči- protiproudový multiplikační systém

- pre udržanie fyziologickej hladiny osmolarity telesných tekutín je nevyhnutné, aby boli ledviny schopné produkovať hypertonickú či hypotonickú moč v závislosti na momentálnej potrebe organizmu - ak je potreba vylúčiť nadbytočné soluty alebo nadbytočnú vodu
- vznik **hypertonické** (koncentrovanej) a **hypotonické** („zředěné“) moči úzce souvisí s regulací osmolality krevní plazmy. Vznik hyper- a hypotonické moči je možný díky tomu, že v Henleově kličce dochází k oddělené resorpci vody a iontů, čímž vzniká hyperosmolární dřeň

V **proximálním tubulu** dochází k resorpci přibližně 70 % vody bez ohledu na to, jaký je hydratační stav organismu – **obligátní resorpce vody**. Voda se resorbuje pasivně podle svého osmotického gradientu vytvořený především velkou resorpcí sodných iontů (akvaporiny 1 na lumenální straně buněk proximálních tubulu). Dochází tedy jak k resorpci osmoticky aktivních částic, tak vody - tekutina zůstává **isotonická s plasmou** (300 mosm/l). Tenké descendntní raménko Henleovy kličky je pro vodu propustné (nikoliv pro ionty). Tím dojde ke koncentrování tekutiny v tubulu (**bude hypertonická**). Hypertonicita tekutiny je závislá na délce Henleovy kličky (u juxtamedulárních nefronů je na vrcholu kličky hodnota až **1400 mosm/l**). Naopak tlusté ascendentní raménko je pro vodu nepropustné a tekutina bude při vstupu do distálního tubulu **hypotonická** (**200-100 mosm/l**; resorbují se pouze ionty). Distální tubulus je již pro vodu propustný. Spojovací segment a sběrací kanálek jsou pro vodu bez účinku **ADH** velmi málo propustné. Pokud na ně působí ADH (přes své V2 receptory), vystaví se **akvaporiny 2** a další se začnou syntetizovat, takže se propustnost kanálku pro vodu velice zvýší. Této resorpci závislé na ADH říkáme **fakultativní resorpce vody**. V korové části dojde k vyrovnání s tonicitou kůry a tekutina se stane isotonickou. Ve dřeni dochází ke zvýšené resorpci vody z důvodu hypertonicity dřene a moč se tak koncentruje – **vzniká hypertonická moč**.

*Maximální osmolarita, které dokážeme dosáhnout, je závislá na délce Henleovy kličky (až 1400mosm/l)

Vznik hypotonické moči:

Pokud je osmolalita plazmy nízká, klesá výdej **ADH**. Snížené vylučování ADH vede ke sníženému vystavení akvaporinů do membrány buněk sběracího kanálu a voda se nemá jak dostat do hypertonického prostředí dřene – hypotonická tekutina vytékající z Henleovy kličky tak pokračuje s minimálním koncentrováním do ledvinné pánvičky.

Pokud není ADH přítomno vůbec (kvůli tomu, že není sekretováno) nebo je-li ledvina na ADH necitlivá (mutace genu pro V2 receptory nebo pro akvaporiny 2), projeví se onemocnění zvané žíznivka (diabetes insipidus centralis/renalis), neboť takto postižený jedinec ztrácí velké množství hypotonické tekutiny (až 5-10 % profiltrovaného množství!).

PROTIPRÚDOVÝ SYSTÉM

Jako **protiproudový multiplikační systém** označujeme vzájemné paralelní uspořádání Henleovy kličky, sběracího kanálku a vasa recta. Henleovu kličku označujeme jako **protiproudový násobič**, vasa recta jako **protiproudový výměník**. Bez protiproudového systému by nemohla vzniknout hypertonická dřeň a tedy ani hypertonická moč. V Henleově kličce dochází v tenkém raménku k resorpci pouze vody a tekutina se tak zahušťuje na hodnotu okolní dřene (ve vrcholu až na 1400 mosm/l). V tlustém raménku naopak dochází k resorpci pouze solutů a tonicita tekutiny se snižuje (do distálního tubulu vstupuje hypotonická tekutina). Okolí dřene se stává resorpcí solutů hypertonické a vytváří se tzv. **osmotická stratifikace** (rozvrstvení). Zároveň musí dřeň procházet cévy, aby byla vyživovaná. Pokud by cévy procházely dřením přímo (tedy od peritubulárního řečiště směrem k ledvinné pánvičce do v. renalis), docházelo by k odplavování solutů, především Na^+ , a osmotická stratifikace by se vytratila. Tím by nedocházelo k dostatečné resorpci vody ve sběracím kanálku (nebyl by osmotický gradient) a ztrácelo bychom velké množství hypotonické moči. Proto jsou vytvořené **vasa recta**, které tvoří kličku podobnou té Henleově, takže je krev do dřene přiváděna a zároveň odváděna do kůry stejným úsekem dřene. Do **hypertonické dřene** přichází **izotonická plasma**, takže u descendntní části vasa recta dochází ke ztrátám vody a naopak do ní putují soluty z dřene. Na vrcholu kličky vasa recta je znovu největší osmolalita (až 1400 mosm/l).

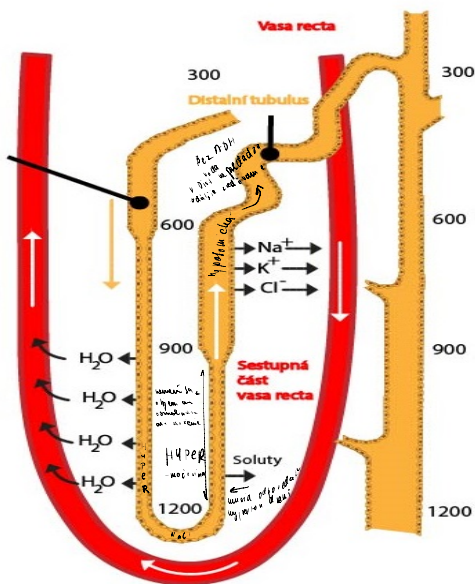
V **ascendentní části** prochází **hypertonická plasma** osmoticky rozvrstvenou dřením do **isotonické kůry**. Dochází zde tedy ke ztrátám solutů a naopak voda přestupuje nazpět do cévy. Z výše uvedeného vyplývá, že se soluty drží ve

dřeni a naopak **voda je odplavovaná** (odváděna je i voda resorbovaná sběracím kanálkem). Tím je udržena osmotická stratifikace a zároveň je dřeň vyživovaná. Pohyby solutů a vody jsou **pasivní** (po koncentračním a osmotickém gradientu). Pokud tedy dojde k poškození funkce Henleovy kličky, vasa recta nebudou schopné udržet osmotickou stratifikaci.

S **protiproudovým výměníkem** se setkáváme také v kůži. Arterie s vénou jdou vedle sebe a dochází tak k výměně tepla mezi nimi. Tím se teplo z arteriální krve dostává do žilní, čímž se udržuje teplo uvnitř těla (teplejší žilní vede zpět do těla; chladnější arteriální vede na periferii, kde nedochází k tak velkým ztrátám tepla – menší teplotní gradient).

Osmotické stratifikace:

- Vycházíme z představy, že na začátku je v descendentním a ascendentním raménku a také ve dřeni **isotonická tekutina – 300 mosm/l** (smerom hlbšie do interstícia osmolalita vzrastá)
- Pumpy v ascendentním raménku začínají transportovat z tekutiny uvnitř raménka Na^+ a Cl^- do dřene a vytvoří tak **osmotický gradient** (je daný aktivitou **vasae rectae**!) o hodnotě 200 mosm/l (ve dřeni je osmolalita 400 mosm/l a v raménku 200 mosm/l => 600 mosm/l)



- Nyní začíná difundovat voda po svém osmotickém gradientu z **descendentního raménka HK** do dřene a osmolalita tekutiny v tomto raménku se vyrovná s osmolalitou dřene (400 mosm/l) -> raménko je propustné pro vodu, nikoliv pro ionty -> **hypertonická tekutina**

- Z descendentního raménka vtéká do ascendentního tekutina s osmolalitou 400 mosm/l, tedy stejnou jako má dřeň. Protože se zde udržuje osmotický gradient 200 mosm/l, dochází znovu k transportu iontů a vytvoření prvního rozvrstvení

- Do **ascendentního raménka HK** tedy vstupuje znovu tekutina se stejnou osmolalitou jako má dřeň, dochází k transportu iontů, voda se nevstřebává, probíhá symport Na/K/2Cl => tekutina je izotonická

- Z **distálního tubulu** odtéká tekutina **hypotonická**, protože

v DT pokračuje vstřebávání iontů; tato resorpce je řízená hormonálně (aldosteron); vody sa tu vstřebáva veľmi málo

- **Sběrné kanálky** vstřebávají poslední vodu -> tekutina sa stáva **hypertonickou** (ADH)

19. Podíl ledvin na regulaci krevního tlaku.

- ledviny, okrem svojej základnej exkretnej funkcie a udržiavaní homeostázy ECT majú zásadnú úlohu aj v regulácii normálnej hodnoty krvného tlaku. Táto úloha vyplýva z týchto faktov:
 1. **Tlak krvi** je výsledkom systolického objemu a periférneho cievneho odporu, ktorý závisí od objemu ECT.
 2. **Objem a osmolalitu ECT** je priamo závislá na množstve Na⁺ v organizme (na čom sa podieľajú ledviny)
 3. **Množství Na⁺ v ECT** nie je celkom riadené príjmom Na⁺, kdežto výdaj sa deje v rozhodujúcej miere práve renálnou cestou.
 4. Pri vysokej **glomerulárnej filtrácii Na⁺** je oproti tomu spätná resorpcia Na⁺ veľmi jemná regulovaná humorálnym mechanizmom.
- ! Pri zvýšenom príjmu Na⁺ dochádza k vzostupu TK a ku zvýšenému vylučovaniu Na⁺ mechanizmom **tlakovej natriurézy** !

Tlaková diuréza:

Akonáhle sa zvýši objem krvi v obeh, tak vzniká reflexne vazokonstrikcia v artériách a tým sa zvýši arteriálny tlak aj filtračný tlak v ledvinách. Tvorí sa väčšie množstvo glomerulárneho filtrátu, sníži sa sekrécia hormónů podieľajúcich sa na vstrebávaní vody a zvýši sa výdaj moču, čím sa zníži cirkulujúci objem a zníži sa krvný tlak.

Humorálna regulácia krvného objemu:

- Zvyšujúci sa krvný objem v pravej predsieni vyvolá sekréciu **atriálného natriuretického faktoru (ANF)**, ktorý zvýši vylučovanie sodíka a ním aj vody v distálnom tubule ledvín. Pri zvýšenom tlaku sa tiež znižuje sekrécia antidiuretického hormónu a renínu.
- **arteriálnej natriuretický hormón / peptid ANP** - opačný účinok ako renín-angiotenzín
- je vylučovaný srdcovými sínami v dôsledku napätia stien zvýšeným žilným návratom
- antagonizuje pôsobenie rôznych vazokonstrikčných látok (napr. RAA) a **znižuje tak tlak krvi**
- **renín-angiotenzín systém**
- **renín** - hormón juxtaglomerulárneho aparátu ledvín, vlastnosti enzýmu, ktorý štiepi angiotenzinogén na angiotenzín I konvertovaný angiotenzinogén konvertujúcim enzýmom (**ACE**) v krvnom obeh na angiotenzín II = **vazokonstriktor** na rezistenčné cievy (arterioly), aktivácia SY a **stimuláciu sekrécie aldosterónu**
- spúšťacím faktorom je pokles prietoku krvi ledvinami: pokles tlaku vo vas afferens (hypotenzia, vazokonstrikcia, patologické zmeny v tepnách ledvín) → vylúčený renín → vazokonstrikcia → zvýšenie tlaku a normalizácie tlaku vo vas afferens (plne efektívna do 20 minút a pretrváva relatívne dlhú dobu)
- jeho funkcia je významná pre udržanie obehových funkcií pri poklese systémového tlaku krvi (zmenšenie objemu cirkulujúcej krvi v dôsledku krvácania) - pri zúžení a. renalis môže byť príčinou hypertenzia
- **ADH (antidiuretický hormón, vazopresín, adiuretin)**
- vo vyšších dávkach vyvoláva **vazokonstrikciu**, ale hlavne **zvýšuje spätnú resorpciu vody** v distálnom a zbernom tubule ledvín → zvýšenie celkového objemu krvi → zvýšený žilný návrat → zvýšená aktivita sieňových receptorov → pokles uvoľňovania ADH, zvýšené vylučovanie tekutiny ledvinami opäť **znižuje objem krvi**
- **Aldosterón** - zona glomerulosa kôry nadobličiek
- **zvýšuje spätnú resorpciu Na⁺** a tým sa osmotickým účinkom vstrebáva aj **voda** → zvýšený objem cirkulujúcej krvi a zvýšený žilný návrat → zvýšený minútový srdcový výdaj
- zvyšuje prostredníctvom zvýšenej natriémie citlivosť hladkého svalstva ciev na angiotenzín II (ale na rozdiel od RA systému je dlhodobejší, nastupuje až po niekoľko hodín a uplatní sa plne až za niekoľko dní)

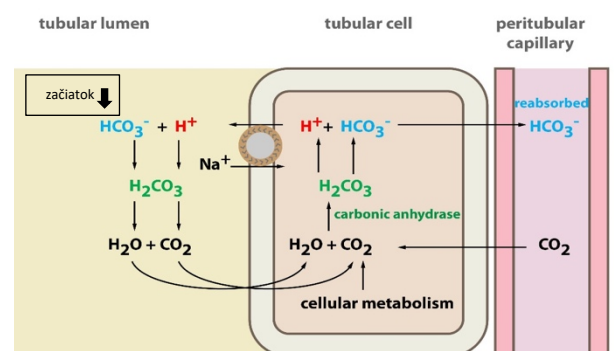
20. Podíl ledvín na regulaci ABR

- Ledviny mají okrem svojej exkretnej funkcie a udržiavania ECT aj funkciu homeostatickú a to aj prostredníctvom regulácie ABR
- jsou orgánem, kde se uskutečňuje úprava acidobazické rovnováhy vyloučením (popř. zadržením) H^+ . V glomerulárním filtrátu je pH stejné jako v plazmě. Při průchodu renálním tubulárním systémem nastává acidifikace moči.
- Funkci pufracích systémů obstarávají v ledvinách HCO_3^- , NH_4^+ , a $H_2PO_4^-$
- ovlivňují plasmatickou koncentraci HCO_3^- a tím samozřejmě aj H^+

MECHANIZMY:

- v proximálním tubulu dochádza k **sekreci H^+** sprostredkovaná **Na/H antiportom** ←
- ak dochádza k sekreci H^+ súčasne musí prebiehať **reabsorpce HCO_3^-** (a aj Na) →

- **HCO_3^-** je všechen resorbovaný (ztráty by způsobily poruchu acidobazické rovnováhy). Bikarbonát v lumen tubulu reaguje s protónmi H^+ (tie sa dostávajú do lumen **antiportom** cez apikálnu membránu výmenou za Na^+) za vzniku H_2CO_3 . Kyselina uhličitá je **karboanhydrázou**, ktorá je v kartáčovom lemu, rozštiepená na CO_2 a H_2O . CO_2 difunduje do buniek, kde reaguje s vodou (reakcie je znovu katalyzovaná karboanhydrázou) za vzniku kyseliny uhličité, ktorá disociuje na HCO_3^- a H^+ . **Symportem** s Na a výmenou za Cl^- je bikarbonát transportovaný na bazolaterálnej strane do intersticia (a následne do krvi).



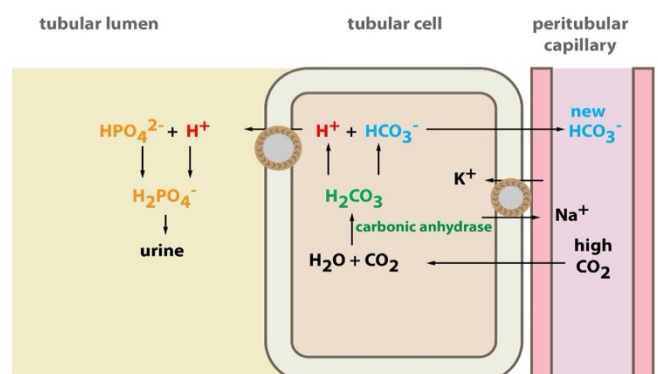
H^+ je transportovaný späť do lumen tubulu výmenou za

Na^+ (antiport), kde reaguje s ďalším bikarbonátom. H^+ jsou také pumpovány do tubulu pomocí H^+

ATPasy (protonové pumpy; v proximálním tubulu má malý podíl na sekreci H^+). Jsou transportovány do tubulu pouze do pH 4,5. Při pH 4,5 je již koncentrace H^+ v tubulu příliš velká a koncentrační gradient nedovolí další transport protonů do lumina.

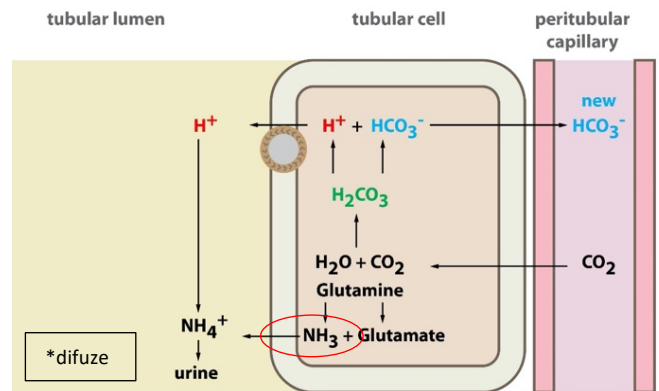
- v sběrném kanálku se nachází α -intersticiálně (vmezežené) buňky, které kromě Na/H antiportu obsahují H^+ -ATPasu (opäť prebieha **sekre H^+** do lumina tubulu), potom sa využívajú ako pufrý **fosfátové kyseliny** alebo **amoniak** -> prispievajú k acidifikaci moči -> vylúčenie v moči

- **α -intersticiální**, které secernují H^+ ionty; uplatňují se především při acidózách; CO_2 z peritubulárnej krvi difunduje do buniek tubulu, kde reaguje s vodou (za účasti **karboanhydrázy**) za vzniku kyseliny uhličité, ktorá disociuje na proton a bikarbonát, ktorý je antiportem s Cl^- transportovaný do krvi (tento bikarbonát tedy vznikl „de novo“). H^+ je secernován do lumen kanálku **protonovou pumpou** nebo **antiportem s K**. V tubulárnej tekutine je H^+ najčastejšie pufrovaný **fosfátovým pufrom** alebo amoniakom (viď ďalej)

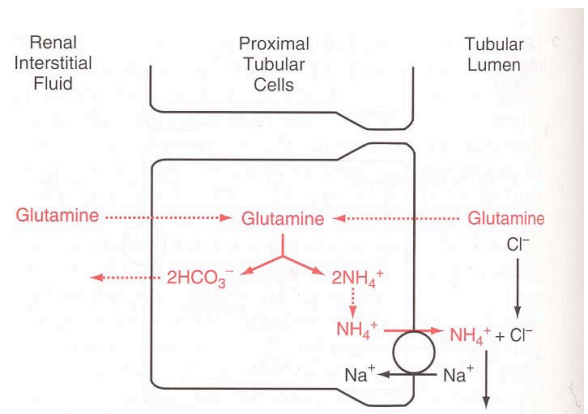


- V sběrných kanálcích je proces **sekrece H^+** uvedený vyššie, zde se však pufruje NH_3
- NH_3 sa dostáva do tubulárnej tekutiny difúziou (vtedy sa spája s $H^+ \rightarrow NH_4^+$)
- Do tubulárnej tekutiny sa secerňuje aj hotová molekula NH_4^+ antipotom s Na^+ (zvýšenou koncentraci NH_4^+/NH_3 najdeme proto, že ledviny odstraňujú NH_3 z glutamátu a glutaminu, ktorý je jim posílán z ostatných orgánů, především z jater, která kvůli acidóze zastavila tvorbu močoviny a zvýšila syntézu glutaminu)

!! pozri aj otázku 48 !!



- Produkce a sekrece NH_4^+ prebieha v proximálnom tubule, hrubom ramienku HK a distálnom tubule.
- **Na^+/NH_4^+ antiport**



21. Úloha ledvin pri udržovaní optimálnej hladiny Na⁺ v plazmë (charakteristika regulačných mechanizmov)

Sodík Na⁺

- najpočetnejší ion v ECT (cca 145 mmol/l)
- soli Na jsou najsilnejšími osmotickými solutmi (90%) aktivity, preto je sodík určujúcim pre objem ECT
- je filtrován vo veľkých množstvách, ale je aktívne spätne resorbován aj vo všetkých častiach tubulu okrem tenkej (vzostupnej) časti Henleho kličky (koncentrování moče)
- normálne je spätne resorbuje **96 - 99%** Na; väčšina spätnej resorpce ide ruka v ruku s chloridovým anión a vodou
- časť Na⁺ je realizovaná výmenou za H⁺, časť výmenou za K⁺ v distálnom tubule
- základní mechanismus je stejný ve všech segmentech – koncentrační gradient potřebný pro transport zajišťuje na bazolaterální membráně umístěná **Na/K-pumpa**.
- Sodík je na luminální straně resorbován vždy pasivním transportem

Resorpcia Na⁺ u človeka (normálny Na⁺ diéta)

Glomerulárna filtrácia = 125 ml/min
Plazmatický bikarbonát (HCO ₃) = 27 mmol l
Plazmatický Na = 145 mmol/l

- v distálnom tubule a zberných kanálikoch spätná resorpcia prebieha pomocou **aldosteronu** - stimuláciou je redukcia soli v potrave
- **ANP** - hormón pochádzajúci zo srdca - stimulace sekrece je tlak v predsieni (vyšší volum, vyšší žilný návrat - ponorenie, alebo antigravitačné)
- **BNP** - analogicky pôsobiaci hormón z mozgu
- → Obaja posobia na ledviny, **zvyšujú vylučovanie Na⁺** prostredníctvom receptorov v ledvine(dilatačný efekt na VA zvyšuje filtráciu plazmy, ďalej pôsobí v tubuloch - inhibujú spätnú resorpciu Na⁺)

Resorpce Na⁺:

- resorpce Na⁺ a Cl⁻ má zásadný význam vo **vodnom a elektrolytovom metabolizmu** v organizme
- transport Na⁺ je spriahnutý s transportom H⁺, ďalších elektrolytov, glukózy, aminokyselin, organických kyselin, fosfátov pod.

Proximálny tubulus:

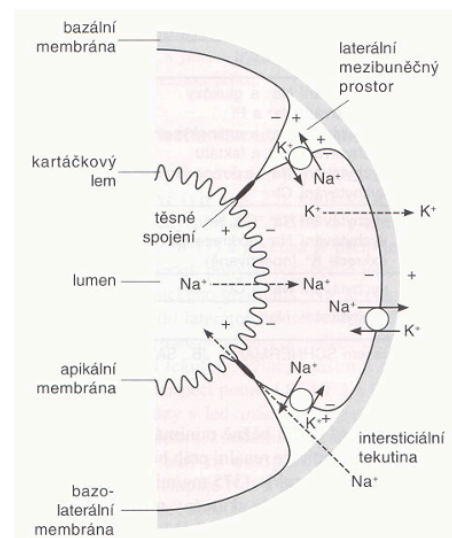
- o dochází k resorpci asi 60%-70% veškerého sodíku profiltrovaného přes glomerulární membránu. Přenos probíhá převážně v podobě **symportu** (kotransport) s:
 - glukosou
 - aminokyselinami
 - fosfáty
 - organickými kyselinami (citrát...)

- o ďalej je zde **antiport** s H⁺

- o potom je transportovaný do interstícia Na/K pumpou

Henleho klička:

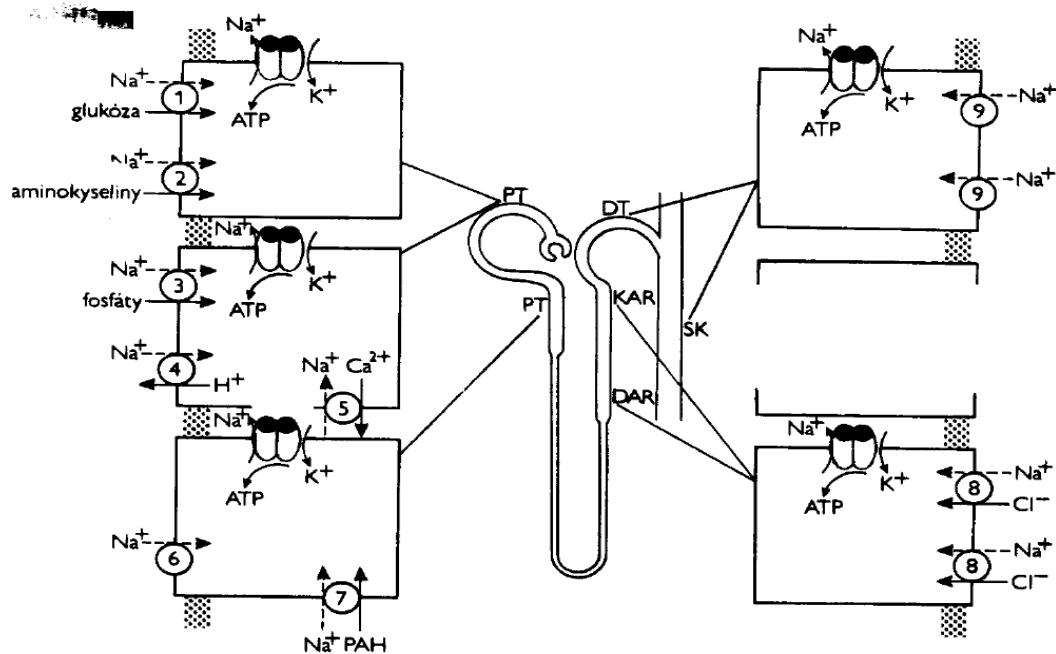
- o V sestupném raménku HK nedochází k výraznému vstřebávání sodíku, za to je však výrazný **transport vody**



- Ve vzestupném raménku je situace přesně opačná – nachází se zde řada $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ transportérů, které umožňují transport solí (NaCl a KCl), avšak membrána jako taková je velice nepropustná pro vodu -> hypertonická moč
- Distální tubulus: zde dochází k **symportu Na^+/Cl^-** (inhibice thiazidovými diuretiky).
- Sběrný kanálek: existuje ENaC (endothelial Na channel)

Řízení vylučování Na^+ :

- ENaC (epitelial sodium channel) na luminální membráně a Na/K-pumpa na bazolaterální membráně jsou hlavními cíli působení **aldosteronu**:
- zvýšení množství ENaC -> aktivnější pumpa odčerpává víc sodíku -> mezi buňkou a lumen výraznější koncentrační gradient -> sodík může rychleji přecházet do buněk (spolu s vodou)
- stejně tak vyšší činnost Na/K pumpy -> více draslíku v bunce -> výraznější koncentrační gradient mezi buňkou a lumen -> draslík je uvolňován rychleji
- **Angiotensin II** zvyšuje resorpci sodíku v proximálním tubulu. Naopak atriální **natriuretický peptid (ANP)** a urodilatin inhibují ENaC.



(obrazok 100 bodov)

22. Úloha ledvin pri udržovaní optimálnej hladiny K^+ a Ca^{++} v plazmě (charakteristika regulačných mechanizmov)

Draslík K^+

- hladina K^+ v plazme 3,5-4,3 mmol/l, **ICT 150 mmol/l** - je hlavným intracelulárnym kationom
- močom sa vylúči asi 90% (stolicou 10%) z celkového množstva
- väčšina filtrovaného K je resorbovaná v **proximálnom** tubule a to je pak secernovano v **distálnom tubule**. Za fyziologických okolností sú tieto množstvá približne rovnaké.
- je resorbovaný (sekundárne aktívne i pasívne), tak secernovaný (pasívne po svom koncentračnom gradientu). Na bazolaterálnej strane sa jedná vždy o pasívny transport z buňky a aktívny transport do buňky (sodno-draselná pumpa). Draslík je v každej časti nefronu z časti transportovaný späť do interstícia.
- Proximálny tubulus: je transportovaný paracelulárne (ve druhej časti také spomínaný LPTP- **kotransportom s Na^+**); hnací silou je solvent drag- stiahnutie iontu vodou pri osmoze)
- Henleho klička:
 - o Zde je symport **$Na/K/2Cl$**
 - o následne je pasívne (po svom koncentračnom gradientu) transportovaný späť do lumen tubulu, takže zde dochádza ke kumulácii kladných iontov a vzniku LPTP
- Distálný tubulus: dochádza zde pouze k **antiportu Na/K** (sodík do buňky, draslík do lumen); rychlost reakcie závisí na rychlosti prietoku tubulárnej tekutiny -> čím je vyššia rýchlosť, tým je vyšší sekrece
- Sbërácí kanálek: K je secernovaný přes své vlastní kanály do lumen tubulů. V α -vmezeřených buňkách dochází k **sekreci H^+ za K^+**
- lontové kanály:

Na oboch stranách buniek sú draselné kanály, cez ktoré môžu intracelulárne naakumulovanej ióny, pomocou sodno-draselné ATPázy, vystupovať podľa elektrochemického gradientu cez príslušné membránu

Na luminálnej strane buniek sú Na^+ kanály, ktorými prúdi sodík do bunky a to znižuje rozdiel potenciálov = depolarizuje membránu na -20mV, zatiaľ čo na bazolaterálnej strane sa zachováva normálny potenciál -70mV → tým je na luminálnej strane vyššia hnacia sila pre eflux draselných iónov, takže tie opúšťajú bunku pasívne výhradne do lumina = **spražená sekrece K^+ resorpcii Na^+**

Vylučovanie K^+ je preto znížené pri zníženom prísune Na^+ do distálneho tubulu a ďalej pri vyššej sekrecii H^+ (pričom ak je celkový obsah K^+ v tele vysoký, je sekrecia H^+ tlumena - zrejme z dôvodu intracelulárnej alkalózy - sekrecia a tým aj vylučovanie K^+ je tak uľahčené; proces funguje aj naopak - malé množstvo K^+ tlumí jeho sekreciu - sekrečný mechanizmus draslíka je teda schopný adaptácie)

Řízení vylučování K^+ :

- je spjato s **aldosteronom** (vyvoláva zvýšené vylučovanie draslíku)
- väčšina K^+ je resorbovaná z tubulárnej tekutiny **aktívnou resorpciou v proximálnych tubulech**
- pokud dojde ke zvýšenému množství sodno-draselné pumpy, bude se transportovat mnohem více K^+ do buňky a dojde tak k mnohem větší sekreci.
- sekrece draslíku je závislá na koncentraci sodíku v tubulární tekutině. Čím méně je v tubulární tekutině sodíku, tím méně se bude sekretovat K. Při akutních acidózách se tedy bude vylučovat méně draslíku (koncentraci sodíku v tubulu sníží **antiport Na^+/H^+** ; také bude docházet k výměně draslíku za protony v α -vmezeřených buňkách). Při chronických acidózách je již v krvi zvýšené množství aldosteronu kvůli hyperkalémii.
- V DT je obecně Na resorbováno a K secernováno

Hypokalemie- častá, môže byť závažná, ale nemá tak rýchly vzostup ako hyperkalémia (spôsobuje predĺženie intervalu PR, nápadnú vlnu U a prípadne inverziu vlny T). Vyskytuje sa pri veľkých stratách K^+ do moču, pri hnačkách alebo u chorých, u ktorých sa K^+ presúva do buniek pri podávaní inzulínu alebo dlhodobo zníženom príjme K^+ .

Hyperkalemie- veľmi závažné ochorenie, môže významne ovplyvniť srdcovú činnosť, vyššie hodnoty K^+ vedú ku komorovým arytmiám, ďalej vzrastajúci vedú až k zástave srdca v diastole (postupne sa znižuje kľudové napätie buniek, až sa stanú nedráždivými). Vyskytuje sa však zriedkavo, pokiaľ nie je funkcia obličiek ťažko znížená.

Vápnik Ca^{2+}

- Koncentrace v **plazme 2,5 mmol/l** (50% ióny, 10% komplexy, 40% vo väzbe na plazm. bielkoviny - nemôže sa filtrovať v glomerulárnych)
 - > množstvo naviazané na bielkoviny závisí na pH- pri alkalóze ionizovaný vápnik v plazme klesá, pri acidóze sa z bielkovín uvoľňuje- čiže pri alkalóze (napr. v dôsledku hypoventilácie) môže dôjsť k tetanii ako pri hypokalcémii
- Frakčné vylučovanie činí 0,5-3%
- Metabolizmus kalcia je úzko spojený s metabolizmom fosfátov (rovnaké hormóny, ..)
- Pri vysokej koncentrácii vápnika a fosforu sa môžu tvoriť močové kamene
- Resorbuje sa prakticky v celom nefrónu -60% v proximálnom tubule, 25% v hrubom ramienku Henleovej kľučky (paracelulárne), v distálnom tubule sa resorbuje asi 15% transcelulárne **aktívnym transportom** (pasívny vstup Ca kanálmi, laterálne aktívny vstup pomocou vápenatého ATPázy alebo protitransportem pomocou **3Na/1Ca** prenášača)
- Hlavnou hnacou silou je lumen-pozitívny transepitelový potenciál, acidóza resorpciu Ca tlmí

Parathormón

- moduluje kalciové toky v proximálnom tubule ledviny, kde sa reabsorbuje 65% filtrovaného Ca.
- zvyšuje spätnú resorpciu a zároveň zvyšuje vylučovanie fosfátov
- nedostatok PTH alebo jeho nefunkčnosť má za následok hypokalcémiu, ktorá vyvoláva tetanické kŕče
- parathormón sa naviaže na PTH-receptor (PTHr), čo je G-proteín, cestou adenylátcyklázy s tvorbou cAMP znižuje reabsorpciu fosfátov - fosfatúria.
- CASR (calcium-sensing receptor) vo vzostupných častiach HK odpoveda na zvýšenú hladinu kalcia v ECT vyššej aktivácii fosfolipázy A2 - to vedie k redukcii paracelulárnej reabsorpcie Ca a magnézia. Nárast Ca v ECT antagonizuje efekt PTH na tento segment nefrónu.
- Vylučovanie vápnika zvyšuje ešte **STH**, ale ten má skôr vplyv na jeho resorpciu v črevách

23. Tlaková, vodní a osmotická diuréza (mechanizmy vzniku, projevy, shody a rozdíly, funkční význam)

Diuréza:

- je množství (objem) vyloučené z těla za časovou jednotku (24 hod)
- fyziologické hodnoty: **0,5-2l/deň**
- < 0,5l/deň = **oligourie**; > 2l/deň = **polyurie**

Vodní diuréza

O vodní diuréze hovoříme v případě, že vypijeme velké množství hypotonické tekutiny – tím výrazně snižujeme osmolalitu krevní plazmy, což podráždí osmoreceptory a vede to ke **snížení sekrece ADH**. ADH proto nezabudovává ve sběracím kanálku akvaporiny do membrán buněk a nedochází k zpětné resorpci vody – ztráty vody jsou tak zvýšeny, aby došlo k „zahuštění krevní plazmy“ a návratu osmolality na původní úroveň. Zvýšením výdejem moči se tělo snaží osmolalitu (300mosm/kg vody), avšak přitom nie sú vylúčené žiadne ionty

Otrava vodou nastává, pokud přijmeme velké množství vody během krátké doby, které ledviny nejsou schopné vyloučit, nebo pokud dochází k nadměrné sekreci ADH. Krevní plasma se stává **hypotonickou**, voda přestupuje do buněk a začínou se tvořit edémy. Tvorba těchto edémů v mozku vede ke křečím, kómatu až k smrti. Po chirurgických operacích je zvýšené vyplavování ADH. Pokud bychom vypili po operaci větší množství vody, mohla by u nás nastat intoxikace vodou (proto se doporučuje po operacích moc nepít).

Osmotická diuréza

S osmotickou diúrezou se setkáváme v případě, že se v tubulech objeví nadměrné množství osmoticky aktivních látek, které nemohou být zpětně vstřebány do tubulárních buněk (mannitol a příbuzné polysacharidy) nebo nadměrné množství látek, které se sice vstřebávají, ale jejich koncentrace je tak vysoká, že je překročen práh jejich zpětné resorpce (přehnaný příjem Na^+ , glukosa u diabetiků) – obě dvě tyto možnosti způsobují, že tyto osmoticky aktivní látky zůstávají v tubulu a zadržují vodu. Touto osmoticky aktivní látkou může být i sodík, pro který rovněž existuje jistý práh zpětné resorpce – pokud je ho v tubulární tekutině příliš, je dosaženo prahu, přestane se vstřebávat a pro svou velkou hydrataci zadržuje v tubulu vodu.

Zvýšené množství vody spolu se zvýšeným množstvím Na^+ (či jiných osmoticky aktivních látek) přechází do Henleovy kličky. V sestupném raménku není možné zpětně resorbovat vodu (osmoticky aktivní látky ji drží) a ve vzestupném raménku není možné zpětně resorbovat osmoticky aktivní látky (bylo dosaženo prahu jejich resorpce nebo zde pro ně nejsou nosiče). To se projeví poklesem hypertonicity -> **izotonická tekutina** v ledvinných pyramidách.

Tekutina přestupuje do distálního tubulu – jelikož je snížena hypertonicita pyramid, je snížena zpětná resorpce vody, která se spolu s osmoticky aktivními látkami dostává do sběrného kanálku a do moči. Moč má proto nejen zvýšený objem, ale i obsah elektrolytů (osmoticky aktivních látek).

Hlavní rozdíly mezi osmotickou a vodní diúrezou:

U vodní diurézy je zpětná resorpce vody normální, u osmotické je znemožněna zvýšeným obsahem osmoticky aktivních částic. Proto se při vodní diuréze vylučuje **maximálně 16 ml/min**. U osmotické diurézy je porucha zpětné resorpce vody jak v proximálním tubulu, tak v Henleově kličce, tak ve sběracím kanálku – vylučuje se proto **enormní množství vody** (moči). Navíc – čím více bude přijatých elektrolytů, tím bude i větší ztráta vody a vylučovaná moč se bude složením přibližovat krevní plazmě.

Tlaková diuréza:

- vzniká vymýváním hypertonické ledvinové drene při zvýšeném průtoku krve, čiže při zvýšeném krevním tlaku a bude vznikat těmito mechanizmy:

1. Zvýšený hydrostatický tlak v glomerulu zvýší množství přefiltrované tekutiny. Toto má však jen malý význam kvůli vlivu glomerulotubulární rovnováhy.

2. Vysoký TK snižuje tvorbu reninu a tedy i aktivitu RAAS, což vede k:
 - a. Nižší aktivitě aldosteronu a snížení resorpce sodíku v distálním tubulu a s ním i vody.
 - b. Snížení konstriktčního vlivu angiotensinu II na vasa efferens, který zvýší množství tekutiny v peritubulárních cévách, což bude snižovat resorpci vody z tubulů.

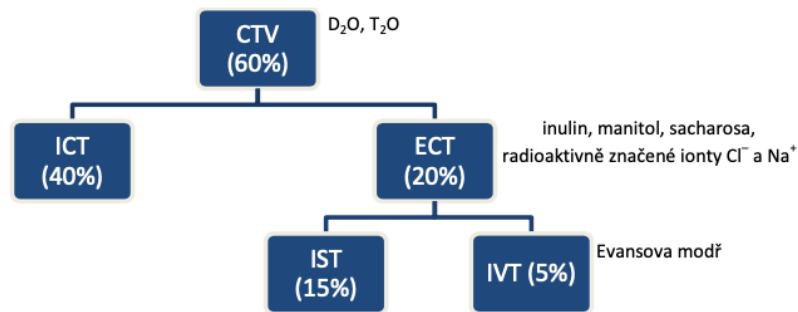
Diuretika: léky, které zvyšují výdej moči; všeobecně snižují resorpci NaCl a způsobují snížení resorpce vody
-> cílem je odstránění edémů

24. Tělní tekutiny- charakteristika mechanismů podílejících sa na udržení stálého objemu tělných tekutin.

Udržení stálého tělesného objemu, rovnako ako udržování stálé osmolarity, je pro funkci našeho organismus zcela nezbytné – řadíme je spolu s mnoha dalšími do dějů, které se podílejí na udržování homeostázy. Bez vody by skoro žádná reakce v našem těle nemohla probíhat – je nutno dodržovat její dostatečný příjem, stejně tak je nutno ji v určitém množství z těla vyloučit.

Voda je v našem organismu rozmístěna v tzv. **kompartmentech**, tj. relativně přesně ohraničených prostorách.

Celková tělesná voda (CTV) tvoří asi 60% váhy lidského těla. Z těchto šedesáti procent tvoří 40% voda intracelulární, tj. voda nacházející se uvnitř buněk a zbylých 20% pak tekutina extracelulární. Extracelulární tekutina zahrnuje veškerou tekutinu nacházející se mimo buňky. 15% z udaných dvaceti tvoří tekutina intersticiální, tedy tekutina obklopující buňky a zbylých 5% tvoří tekutina intravasální, tedy tekutina uzavřená v cévním systému – především krevní plazma.



Obrázek 14 - Rozložení vody v těle

Príjem vody - denne človek prijme asi 2,5l (nápoje, voda v potravinách, oxidace vody z dých. řetazce)

- pocit smádu- vyvolaný zvýšenou koncentraciou angiotenzínu v likvoru (centrum smádu je v hypotalame)
- **Medzi ICT a ECT funguje neustála výmena tekutín** - závisí na tlakoch v danom mieste (na tejto výmene je závislá aj výmena živín)
 $\text{Pohyb tekutiny} = k [(P_c + r_u) - (P_i + r_u)]$ P- filtračný tlak, n- onkotický tlak, c- kapilárne , i - intersticiálna, k - kapilárnej filtračnej koeficient
- Na arteriálnej strane kapiláry presahuje väčšinou filtračný tlak onkotický tlak interstícia → tekutina prúdi von z kapiláry. Na druhon konci (venóznom) je tomu opačne a splodiny a voda sa dostávajú dovnútra. Tak sa voda dostáva z plazmy do ECT.
- Do ICT sa voda dostáva jednoduchou difúziou cez membránu (cytoplazmatická membrána je pre vodu priepustná) - tečie koncentračnom spáde.

Výdaj vody - rovnaká hodnota ako príjem (bilancia) - vylučovanie moču, dýchanie, kožou (potenie) a stolicou

- objem ECT je daný predovšetkým celkovým množstvom osmoticky aktívnych solutov – (pretože stály objem je držaný kontrolou solí) najpočetnejším iontmi sú Na^+ a Cl^- , pričom zmeny Cl^- sú väčšinou sekundárne zmenám Na^+ ;
- **množstvo sodíka je to, čo rozhodujúcim spôsobom určuje obsah ECT** - mechanizmy, ktoré bilancujú zmeny Na^+ sú teda aj mechanizmy určujúce (ochraňujúci) objem ECT.
 - o **Hyponatriémia** má za následok sníženie osmolality, čo vedie k zníženiu sekrécie vazopresínu. Výsledkom je vylučovanie vody ledvinami → zníženie objemu ECT (i krvnej plazmy) a tým zníženie krvného tlaku → aktivuje sa RAAs → A II vyvolá pocit smádu a aldosterón retenciu Na^+ → retencia soli znamená sekundárne zadržanie vody
 - o **Hypernatriémia** vedie k zväčšovaniu objemu ECT → utlmí sa RAA systém a zvýši sa vyplavovanie ANP → vylučovanie solí a vody
- Je tu podstatná ale aj **objemová regulácia** - vzostup objemu ECT tlmí sekréciu vazopresínu (pokles ju naopak stimuluje) - ten zvyšuje priepustnosť sberného kanálku ledvín pre vodu (môže vstupovať do hypertonickej drene). Angiotenzín II stimuluje sekréciu aldosterónu aj vazopresínu, vyvoláva smäd a vazokonstrikciu, čo udržuje krvný tlak. Expanzia objemu vedie k sekrécii ANP- zvýši sa vylučovanie Na^+ a vody z tela (hormonálna regulácia nižšie)

***akvaporíny** sú jedinu výnimkou, kedy vody nie je nasledovaná sodíkom

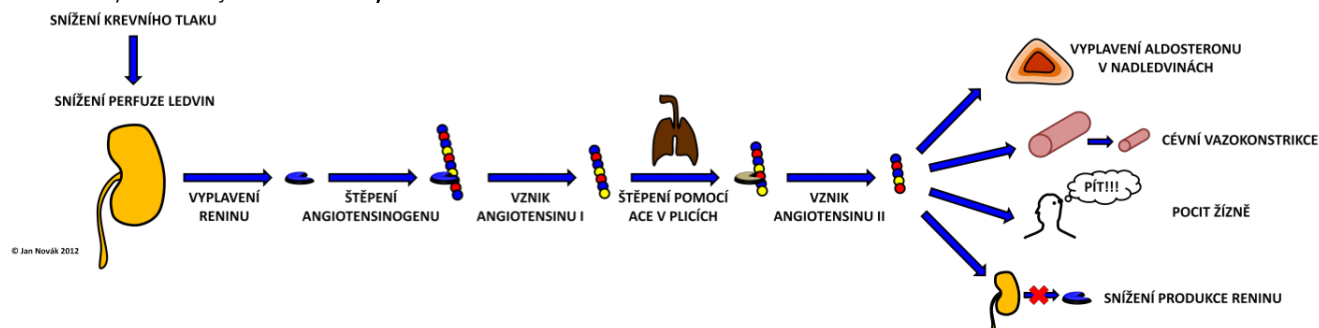
Vylučovanie vody ledvinami - v **proximálnom tubule** sa voda pohybuje po osmotickom gradiente ->

- aby bola udržaná isotonicita -> pohyb von z proximálnych tubulu spolu so solutmi, asi 60%
- **HK** - zostupné ramienko je pre vodu priepustné, vzostupné nie - resorbuje sa 20% vody
- **DT** - relatívne nepriepustný pre vodu, resorpce sodíka je tu regulovaná aldosterónom, cca 5% resorpce vody
- **Zberný kanálik** je závislý na vazopresínu - zvyšuje permeabilitu pre vodu
 - o Ak je dostatok vazopresínu, môže osmolita moču dosiahnuť až 1400 mosm/l (resorbovalo sa asi 99,7% vody)
 - o Ak je nedostatok, je stena kanáliku relatívne impermeabilná a zvyšuje sa množstvo vody v moči -> osmolita potom môže klesnúť až na 30 mosm/l -> vylúčilo sa asi 13% pôvodne filtrovanej vody a diuréza môže dosiahnuť 15ml/min

Hormóny účastníci se udržovaní (vylučovaní) vody:

RAAs (Renín- Angiotenzín- Aldosteron): (viď otázka systém RAAs)

- Pokles objemu ECT alebo arteriálneho TK -> zníženie renálneho tlaku -> sekrece reninu -> AI -> AII -> výsledkom je **retence vody a sodíku v tele**



Antidiuretický hormon: (viď otázka 9)

- **Zvyšuje retenci vody** zvýšením permeability sběrného kanálku pro vodu
- Vyplavení v dôsledku poklesu objemu ECT a je potreba do organizmu doplniť tekutinu
- Vyplavení v dôsledku zvýšenia osmolarity a organizmus je potrebné nariediť

Natriuretické peptidy:

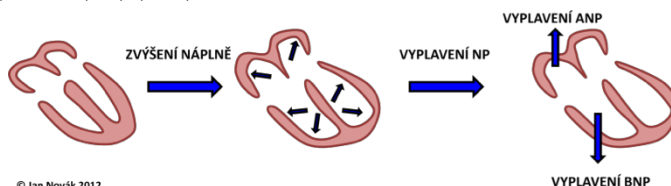
- Uvoľňovaný pri zvýšenom objeme ECT, zvyšuje filtračnú frakciu a znižuje resorpciu Na⁺ a Cl⁻
- Spôsobujú reabsorpciu sodíku a tým aj vody
- Inhibujú sekreciu renínu a tým robia blokádu RAA

Jedná sa o peptidové hormóny, ktoré spôsobujú **natriurézu** – teda vylučovanie zvýšeného množstva vody tým, že sa zvýši množstvo vylučovaného sodíku. Vylučovanie sodíku je neodvratne spojené s vylúčením vody – sodík má oproti ostatným iónom pomerne veľký hydratačný obal a jeho pohyby (ať už aktívny, či pasívny) sú nasledované pasívnymi pohybmi vody.

Existujú dva hlavné natriuretické peptidy:

- **atriálny natriuretický peptid (ANP)**
- **mozkový natriuretický peptid (BNP, B = brain)**
- Atriálny natriuretický peptid (ANP) je produkovaný síňovými kardiomyocytmi a mozkový natriuretický peptid (BNP) je produkovaný komorovými kardiomyocytmi, avšak poprvé bol izolovaný z mozgových preparátov (odtud názov).

Z kardiomyocytov sú natriuretické peptidy uvoľňované pri nadmernej náplni cievneho řečiště. Jejich vyplavenie slouží jako „únikový mechanismus“ a jako ochrana před nadměrnou náplní cievneho řečiště a příliš vysokým tlakem a za normálních podmínek není jejich role příliš významná.



Aldosteron: pôsobí v distálnom tubulu ledvin, kde **zvyšuje zpětnú resorpciu vody** a tým aj sodíka (viď otázka 6)

Dehydratace- snížení ECT aj ICT

Ztráta sodíku v prujmech, v moči, zvracení alebo pri insuficiencii ledvin- viditeľný pokles ECT, ktorá môže viesť až k šoku.

25. Tělní tekutiny- charakteristika mechanismů podílejících se na udržení jejich osmolarity a stále koncentrace H^+ iontu v nich.

*Osmolarita a osmolalita je to iste, len s inou jednotkou

V organizme sú miesta s výrazne sa líšiacim pH:

Gastrická šťava	1,0-3,0	Venózna krv	7,37
Moč	5,0-6,0 (exkrece láték)	Cerebrospinálny mok	7,32
Arteriálna krv	7,35-7,45	Pankreatická šťava	7,8-8,0

Hlavnými regulátormi stálej koncentrácie H^+ iónov sú pufre, pľúca a ledviny.

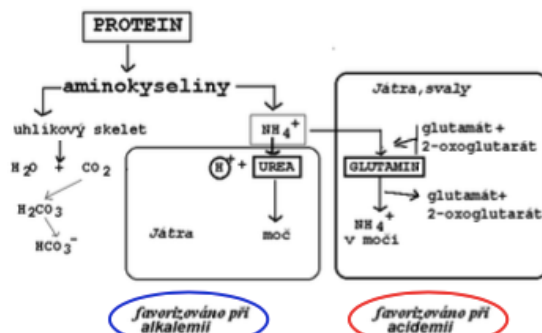
Poradie systémov zodpovedajúcich za udržiavanie ABR:

1. **Pufry** - regulujú výkyvy pH pri bežnom metabolizme
2. **Pľúca** – CO_2
3. **Ledviny** - H^+ , HCO_3^-
4. **Játra** - syntéza UREI, premena laktátu na pyruvát
5. **Myokard**- oxidácia ketolátok

Pufry:

- štartujú odpoveď na zmenu pH
- sú to látky, ktoré môžu absorbovať prebytočné vodíkové alebo hydroxylové ióny a tým bráni signifikantné zmene pH
- pufrovací systém je lokalizovaný v ICT (bunky - ery = proteínový, fosfátový, hemoglobínový) a ECT (plasma + intersticiu - hydrogenuhličitanový, proteínový, fosfátový) a za normálnych okolností je tvorený páry slabé kyseliny a jej konjugovanej base
- Slúži na okamžité modulovania výchylky pH telesných tekutín chemickou reakciou.
- Pokiaľ do tohto systému vstúpi silná kyselina, výchylka pH sa minimalizuje vznikom slabé kyseliny a soli aniónu silné kyseliny s kationom soli slabej kyseliny pufra.
- Pokiaľ do systému vstúpi látka so silným alkalizujúcim účinkom, vznikne soľ slabej kyseliny s kationom lúhu a voda (s aniónom lúhu). Výchylka pH sa opäť minimalizuje.
- Hemoglobín ako pufor: V pracujúcom tkanive pohlcuje protóny a pomáha zvládnuť kyslú nálož aj produkciu HCO_3^- ; v pľúcach naopak protóny uvoľňuje a tie spolu s HCO_3^- umožňujú produkciu CO_2 .
 - o V tkanive: Hb uvoľní O_2 a nadviaže H^+
 - o H^+ vznikol z: $CO_2 + H_2O \rightarrow HCO_3^- + H^+$
 - o Bikarbonát sa transportuje z ery výmenou za Cl^- (HCO_3^- tu zostáva ako súčasť pufrovacieho systému)
 - o V pľúcach: Hb viaže O_2 a uvoľní H^+
 - o bikarbonát reaguje s vodíkom: $HCO_3^- + H^+ \rightarrow H_2O + CO_2$
 - o CO_2 sa vydycháva, bikarbonát sa doplní z plazmy výmenou za Cl^-
 - o H^+ Hb sa nachádza viacej vo venóznej krvi a robí ju viac acidní nej je krv arteriálna
 - o vymena HCO_3^- za Cl^- v membráne ERY sa nazýva Hamburgerův efekt
- Pľúca: pomáhajú udržiavať pH vylučovaním CO_2 - v krvi v kombinácii s vodou vytvára kyselinu, tá znižuje pH- pľíce udržiujú stály pCO_2 vydychovaním (pri vyššom pCO_2 v krvi- více kyseliny- nižší pH)
- Ledviny: ovlivňujú plazmatické koncentrácie HCO_3^- tým, že:
 - o spätne resorbuje bikarbonát v proximálnom tubule
 - o vylučuje protóny v distálnom tubule (acidifikácia moču)

- Játra:



Mechanismy pre udržanie osmolarity:

Z otázky 24 by měla vyplynout jedna důležitá věc – **na řízení stálosti tělesného objemu se nejvíce podílejí RAAS a natriuretické peptidy**, protože jejich činnost je spojena nejen s přesunem vody, ale především s přesunem iontů (sodíku). Přesun iontů i vody zároveň ovlivňuje především tělesný objem – osmolarita může a nemusí být ovlivněna. Regulovat osmolaritu pomocí těchto dvou systémů by bylo pro náš organismus poměrně náročné, protože by musel přesně korigovat množství iontů přijatých a odevzdaných.

Celková osmolarita tela je priamo úmerná sume „celkový telesný sodík a celkový telesný draslík, delené celková telesná voda“. Ak dôjde teda k zmene objemu celkovej vody, alebo k zmene množstva soli, zmení sa aj celková osmolalita.

Zmena osmolality vyvolá sekréciu vazopresínu (ADH), ktorý stimuluje pocit smädu (mechanizmus nižšie). Naopak, ak klesne efektívny osmotický tlak, sekrécia vazopresínu sa utlmí a v ledvinách je vylučovaná voda (nie je absorbovaná späť v distálnych a zberných kanálikoch) - vodná diuréza (otázka 23).

Príjem - nápoje (asi 1,2l), voda v potravinách (asi liter), oxidačné reťazec (asi 300ml)

Výdej - v stolici (200ml), odparovanie /pot + dýchanie/ (800ml), moč (1,5l)

Straty potením a dýchaním však veľmi záležia na okolitých podmienkach (teplota, ..) Straty moču môžu tvoriť od 500ml do 20l denne (patologické)

Hlavným hormónom je teda **ADH (antidiuretický hormón)** - produkovaný v hypotalame (ncl. paraventricularis a ncl. supraopticus), skladovaný v neurohypofýze.

V hypotalamu sú osmoreceptory, ktoré reagujú na zmenu osmolarity plazmy - dávajú signál na vypustenie ADH. ADH potom pôsobí na distálne a zberné kanálky, kde **zvyšuje spätnú resorpciu vody** - výsledkom je retence vody v tele a menšie množstvo koncentrovanejšieho moču.

Súčasne osmoreceptory vyvolávajú **pocit smädu**, ktorý zvýši príjem tekutín (priamym pôsobením na centrum smädu v hypotalame, nepriamo pôsobením na salivatorní centrum a znížením tvorby slín).

Týmito mechanizmami teda telo udržuje stále osmolaritu / osmolalitu telesných tekutín. Osmolarita plazmy je okolo **290mosm/l**, pričom pri 285 mosm/l je sekrécia vazopresínu už maximálne utlmená.

29. Mikrocirkulace, prútok krve ledvinami.

Pod mikrocirkuláciou rozumieme **krvný obeh** v arteriolách, kapilárach, venulách a arteriovenózných anastomózach.

KAPILÁRY sa oproti iným cievam vyznačujú výrazným **transkapilárnym transportom**, ktorým myslíme :

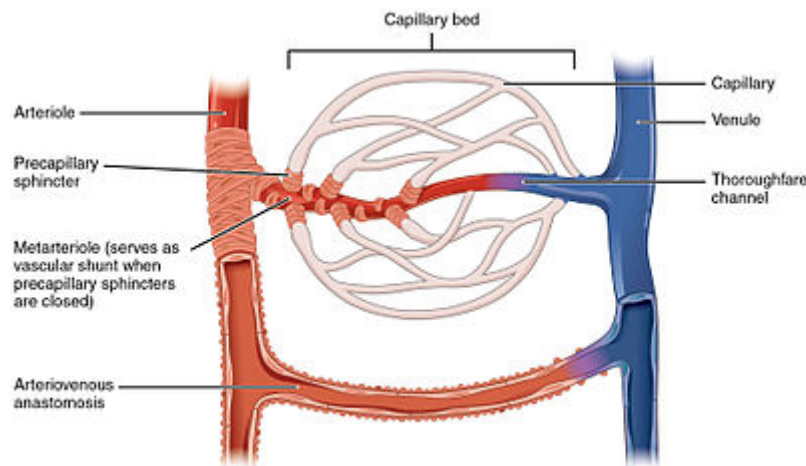
- **Filtráciu** (výdaj vody do intersticia)
- **Resorpciu** (príjem vody z intersticia)
- **Difúziu** (výmena látok)

=>vdďaka týmto funkciám sa kapiláry funkčne označujú ako cievy **výmenné**

Z arteriol odstupujú buď priamo kapiláry, alebo tzv. **metarterioly**.

Metarterioly – prechádzajú plynuľe vo venulu.

Arteriovenózne anastomózy – sú spojenie medzi arterioulou a venulou, ktoré obchádza kapilárne rečište (nachádzajú sa hlavne v koži, koniec prstov, nos, majú významný vplyv v termoregulácii).



KAPILÁRY – sú cievy, ktoré nemajú hladkú svalovinu, len pri odstupoch môžeme nájsť prúžok cirkulárnej svaloviny nazýva **prekapilárny sfinkter**. Kapiláry spolu na venóznom konci anastomozujú, čím vzniká **kapilárna sieť**.

V kapilárach prejde asi 5% cirkulujúcej krvi (250ml) za 1-2 sekundy.

Podľa stavby kapiláry môžeme rozdeliť :

- =>**kapiláry so súvislou endotelovou výstelkou a súvislou vrstvou bazálnej laminy** (napr. mozog, koža)
- =>**kapiláry s pinocytárnou aktivitou** (napr. srdečný a kostrový sval, určité látky prechádzajú cez endotelové bunky pinocytózou)
- =>**kapiláry fenestrované** – sú so súvislou bazálnou laminou, avšak so šterbinami medzi endotelovými bunkami, ktoré sú prepažené diafragmou (v čreve, v endokrinných žľazách, typické pre miesta s výraznou **filtráciou** a **resorpciou** látok)
- =>**kapiláry s pórmi** – to je so súvislou bazálnou laminou a otvormi medzi endotelovými bunkami, ktoré nie sú prepažené diafragmou (napr. v glomeruloch ľadvín)
- =>**kapiláry sinusoidné** – s nepravidelným lumenom, nesúvislou bazálnou laminou, medzi endotelovými bunkami sú četné fenestrácie a póry (napr. pečeň, slezina, kostná dreň)

Priemer kapiláry je bežne okolo **6µm**. Priemer erytrocytu je **7,4 µm**, takže pri prechode erytrocytu kapilárou je potreba kapiláru "zdeformovať". Vďaka pravouhlému odstupu kapiláry z metarterioly sa do nej dostávajú erytrocyty jeden po druhom – stenčený stred erytrocytu prestupuje stredom kapiláry a tlstšie okraje sú „nalepené“ na stenu kapiláry, čo je výhodné, pretože :

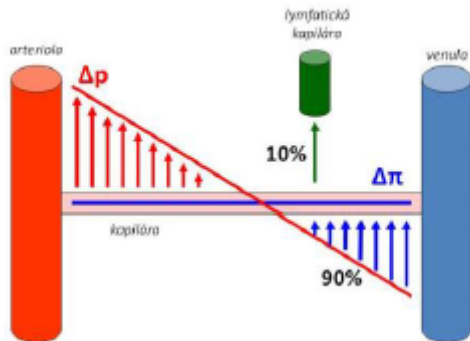
- =>práve na okrajoch sa nachádza najviac hemoglobínu s potrebným O₂
- =>priamym dotykem erytrocytu a endotelovej bunky je uľahčená difúzia O₂ a CO₂

To do akej miery prebieha transport látok v kapilárach sa odvíja od :

- =>permeability kapilár
- =>rozdielu tlaku v kapiláre a extracelulárnej tekutine
- =>v prípade difúzie záleží aj na koncentrácii látky (koncentračnom gradiente)

Na arteriálnom „začiatku“ kapiláry prevláda **filtrácia**, je to preto, že hydrostatický tlak krvi (cca 30 mmHg) je vyšší, než onkotický tlak bielkovín (24mmHg). Na venóznom „konci“ kapiláry prevláda **resorpcia**, a to preto, že hydrostatický tlak (15 mmHg) je nižší, než onkotický tlak bielkovín, ktoré preto k sebe „ťahnu“ vodu. Podľa svojo objaviteľa je hydrostatický a onkotický tlak označované ako **Starlingove sily**.

$$\text{FILTRACE} = \text{RESORPCE} + \text{ODTOK LYMFY}$$



2 protichodné deje :

Filtrácia (20 litrov) x resorpcia (18 litrov), 2 litre sú vracané do obehu lymfatickou drenážou

Keď sa zvýši hydrostatický tlak v kapiláre, je možné prevýšiť filtráciu nad resorpciou a dochádza ku vzniku otokov.

Bežne prevažuje filtrácia nad resorpciou, to by mohlo viesť k hromadeniu tekutiny v intersticiu a ku vzniku otokov, ale k tomu nedochádza vďaka tomu, že 10% prefiltrovanej tekutiny je odvádzané **lymfatickými cievami**

=> ich upchanie je ďalšou príčinou otokov

Pri poškodení kapiláry sú podráždené senzitivné nervy, ktoré vedú informáciu o podráždení do miechy a následne je z nich vyplavovaná substancia P, ktorá zvýši permeabilitu kapilár. Tejto smyčke hovoríme **axonový reflex** (uplatňuje sa u všetkých cievach).

PRŮTOK KRVÉ LEDVINAMI

Průtok krve ledvinami se odvíjí od jejich významné funkce na udržování homeostázy. Vysoká filtrace vyžaduje dostatečný přísun krve (**1,2-1,3 l/min**; skoro **20- 25%** minutového objemu srdečního) pod dostatečným tlakem.

Průtok krve samotnými ledvinami však není rozložen rovnoměrně – nejvíce krve protéká kůrou (90%) , kde se nacházejí glomeruly a probíhá zde filtrace (spousta kyslíku se spotřebuje při transportu iontů, především Na+). Menší množství krve pak protéká dřením a velmi malé množství protéká vnitřní zónou ledviny (protéká tudíž potřebné minimum pro udržení metabolismu buněk).

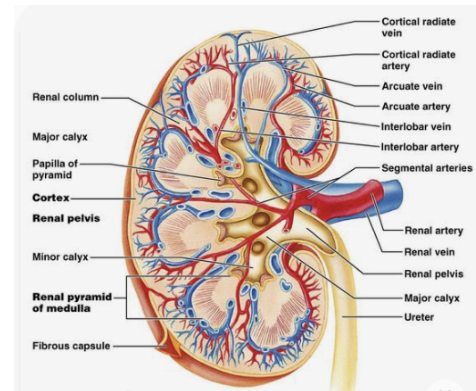
! Krvný oběh v ledvinách musí splnit dvě hlavní úlohy: zabezpečit dostatočný kontakt parenchýmu s extracelulárnou tekutinou a zabezpečit dodávku kyslíka, ktorá by zodpovedala energeticky náročným procesom tubulárnej exkrécie a spätná resorpcia

Renální cirkulace:

Každá ledvina je zásobená **renálnou artérií**, priamo odstupujúci z aorty. Pred vstupom do hilu ledvin sa delí na 2-3 vetve -> **aa. segmentales**, ktoré zásobujú hornej, strednej a dolnú časť ledviny. Arterie sa v ledvinách delí ďalej na **aa. interlobares**, **aa. arcuate** a z nich odstupujú **aa. interlobulares**, ktoré potom dávajú vznik **aferentným arteriolám**, ktoré privádzajú krv do glomerulov.

Krv odvádzajú **arteriolae glomerulares efferentes (vasa efferentia)**, ich priebeh a usporiadanie sa líši podľa druhu nefronu:

- **Kortikálne nefrony:** (sú bližšie k povrchu, HK zasahuje iba do vonkajšej časti drene - je krátka) eferentné arterioly sa vetví v peritubulárnej sieti kapilár, ktoré obklopujú proximálny a distálny kanálik -> krv sa zbiera do **interlobulárnych vén** -> **vv. arcuate** -> **v. renales**
- **Juxtamedulárne nefrony:** (HK zasahuje hlboko do drene, je dlhá a podieľa sa na osmotickej stratifikácii) eferentné arterioly sú pomerne dlhé, pred vstupom do drene vydávajú vetvy, ktoré vytvárajú peritubulárnu kapilárnu sieť okolo proximálnych a distálnych juxtamedulárnych nefronu -> potom tieto arterioly pokračujú smerom do drene, kde sa vetvia na 12-25 **arteriolae rectae (vasa recta)** - (podieľajú sa na dôležitom vstrebávaní) -> krv odteká do **vv. interlobulares** alebo priamo do **vv. arcuate do v. renales**



Typickým rysom krvného obehu ledviny je existencia **dvoch kapilárnych sietí za sebou**. Bezprostredne do glomerulu je krv privádzaná aferentnými arteriolami, ktoré sa vetví do **kapilárnej siete glomerulu**. Odtiaľ je krv odvádzaná eferentnými arteriolami a znovu sa vetví do **peritubulárnej kapilárnej pleteně**. Vďaka tomu je tlak krvi v kapilárach glomerulu pomerne vysoký (asi **60 mmHg**), čo je výhodné pre filtráciu, a v peritubulárnych kapilárach je nízky (asi **15 mmHg**), čo je zasa výhodné pre reabsorpciu (peritubulárne kapiláry sú v dreni, kde musí byť nižší tlak, lebo nechceme, aby sa nám vyplavili ióny, ktoré sa musia vstrebať ☺)

Tlak krvi v ledvine a tým pádom aj FT (filtračný tlak) je odvodený od tlakových pomerov v ledvine; mechanizmi na udržiavanie sú hlavne tubuloglomerulárne väzby, systém RAA, a vzťah medzi vasa afferens a vasa efferens. (viď nižšie pri regulácii)

Vedľa krvného rečišťa je v renálnom parenchýme aj lymfatické, bez ktorého by dreň nebola schopná v plnej miere splniť svoju funkciu v regulácii osmolality definitívnej moču.

Ako autoregulácia RBF (renal blood flow) sa označuje skutočnosť, že sa prietok plazmy ledvinami (RPF) a tým aj GFR mení v rozmedzí systémového krvného tlaku 80 až 180 mm Hg len veľmi málo. Ak klesne však tento **tlak pod 80 mm Hg**, zníži sa rýchlo prietok krvi a nakoniec filtrácie ustane.

Prútok krvi ledvinami:

Ledvinami pretečie asi **20-25 %** hodnoty klidového srdcového MV (= 1200 až 1300 ml/min -> 1 700 l / deň), a označuje sa ako **renální frakcie MV**.

Okolo 90% prietoku smeruje do kôry (tvorí 75% tkaniva obličky) a 10% do drene ledvín. V kôre je O₂ spotrebovaný predovšetkým pri metabolických dejoch a je tu transportovaný aktívne (ATP dependentný).

Denne sa vytvorí **170-180 l ultrafiltrátu** (primárneho moču) a približne **1,5 l definitívneho hypertonického moču**. Minútová spotreba kyslíka činí okolo **18 ml** (= 6 ml / 100 g / min) Na tejto spotrebe sa vždy najviac podieľa aktívny tubulárny transport, v prvom rade sodných iónov.

Pre exkretčnú funkciu ledvín je rozhodujúci predovšetkým prietok extracelulárnej tekutiny, konkrétne krvnej plazmy. S použitím hematokritu lze z celkového prietoku krvi ledvinami stanoviť veľkosť renálneho prietoku plazmy, ktorý činí okolo **700 ml / min** (clearance PAH udáva efektívny renálny prútok plazmy)

Autoregulácia prútok krvi ledvinami:

- Schopnosť ledvin udržovať prietok krvi je pomerne konštantná;
 - Cieľom je omeziť pôsobenie celkového systémového tlaku a udržanie stálej GFR
1. **Myogénna autoregulácia** : (vzťah medz VA a VE) :
-> na **vzestup tlaku** reagujú vazokonstrikcií predovšetkým **vas afferens** a **interlobulárne artérie** (väčší odpor pri zväčšenom tlaku – normálny filtračný tlak)
-> na **pokles tlaku** reagujú vazodilatacií predovšetkým **vas efferens** (sníži sa odpor vas afferens, tým sa zvýši odpor vas efferens)
 2. Významne pôsobí systém **renin – angiotensin – aldosteron** (RAA), ktorý ovplyvňuje krvný tlak. Renin je tvorený juxtaglomerulárnymi bunkami (predovšetkým vas afferens). Takto vyprodukovaný renin odštiepi z angiotensinogenu angiotensin I, ktorý je přes ACE (enzym konvertujúci angiotensin) premeněn na angiotensin II. ACE se vyskytuje predovšetkým v plicích -> podpora sekrece aldosteronu -> **silný vazokonstrikčný účinek na vas efferens** (vid' otázka 27)
 3. **Tubuloglomerulárna spätná vazba** (vid' otázka 14) – zpetná vazba, pri kt dokáže edvina zúžiť VA -> omeziť hodnotu GF, ak sa v primárnom moči objaví veľa Na⁺, kt sa nedokáže vstrebať; pôsobí aj opačne
 4. Prostaglandíny – vasodilatačné účinky (PGI2)
 5. Oxid dusnatý - vasodilatačný efekt
 6. Endotelíny - vasokonstrikčná látka produkovaná endotelom

Stanovení průtoku plazmy ledvinami (RPF)

- Velikost průtoku plazmy ledvinou lze měřit pomocí látek, které se filtrují v glomerulech, ale v tubulech se neresorbují, ale naopak se secernují, napr. PAH.
- Clearance kyseliny **p-aminohippurové** (PAH) – hodnota okolo 650 ml/min, což odpovídá průtoku plazmy ledvinami.
- $RPF = U_{PAH} \times V / P_{PAH} = C_{PAH}$ (U_{PAH} je koncentrace v moči v mg/ml, V je diuréza, P_{PAH} je plazmatická koncentrace v mg/ml)

Stanovení průtoku krve ledvinami (RBF- renal blood flow)

- Hodnota průtoku krve ledvinami je 1200 ml/min, tj. asi 25 % minutového srdečního výdeje – tzv. renální frakce.
- $RBF = RPF / 1 - \text{hematokrit}$ (RPF=průtok plasmy ledvinami, hematokrit představuje objem krve, který zaujímají červené krvinky)

RBF lze zjistit měření průtoku plazmy ledvinami (RPF normálně okolo 0,6 l/min). Na základě Fickova principu se použije infuze takové testovací látky, která se z krve téměř úplně odstraní při jediném průtoku ledvinami. Platí: množství PAH/čas, které přitéká a renalis do ledviny, minus množství, které ledvinu venózní krví opouští, se rovná množství, které se za příslušný čas vyloučí. Dostaneme vztah, v němž P_{aPAH} = koncentrace PAH v arteriální krvi, P_{vPAH} = koncentrace PAH v krvi ve vena renalis, U_{PAH} = koncentrace PAH v moči, V_u = objem moči za časovou jednotku: $RPF = V_u \cdot U_{PAH} / (P_{aPAH} - P_{vPAH})$ P_{vPAH} činí pouze 10 % P_{aPAH} a normálně se neměří. Je však třeba brát tuto hodnotu v úvahu a clearance PAH ($= V_u \cdot U_{PAH} / P_{aPAH}$) dělit 0,9 takže: $RPF = V_u \cdot U_{PAH} / (0,9 \cdot P_{aPAH})$ P_{aPAH} však nesmí být příliš vysoká, protože by mohla být překročena kapacita pro sekreci PAH a naměřená clearance PAH by pak byla mnohem menší než skutečný RPF. Za pomoci hematokritu se nakonec vypočítá RBF: $RBF = RPF / (1 - Hkt)$

** PAH - para-aminohipuronová*

Stanovení filtrační frakce (FF)

- Hodnota 0,16 – 0,20.
- Porovnává velikost glomerulární frakce a RPF.
- Vyjadřuje se buď v % nebo absolutním číslem.
- $FF = GF / RPF = C_{in,kr} / C_{PAH}$

30. Fyziológia prietoku krvi pľúcny rečišťom, prietok krvi portálnym obehom

PRIETOK KRVÍ PĽÚCNÝM REČIŠŤOM

Pľúcne artérie a arterioly sú kratšie než systémové, majú však väčší priesvit a tenšie steny, pretože obsahujú menej hladkej svaloviny. **Vény** sú taktiež kratšie, majú väčší priesvit, ale štruktúrou steny sa prakticky nelíšia od vén systémových. Lymfatická drenáž pľúc je bohatšia v porovnaní s ostatnými tkáňami.

Cievy pľúcneho rečišťa majú sympatickú a parasympatickú inerváciu. Stimulácia sympatiku vedie k miernej vazokonstrikcii (vzostupu periférneho odporu) a stimulácia parasympatiku k miernej vazodilatácii (pokles periférneho odporu pľúcneho rečišťa).

Krvný tlak je v pľúcnom rečišti nízky. Veľmi nízke hodnoty dosahuje tlak krvi v pľúcnych kapilárach a je pre funkciu pľúc mimoriadne významný.

V pľúcnom rečišti je tlak krvi menší než onkotický tlak plazmy => čiže v pľúcach vzniká veľká tendencia nasávania tekutiny do kapilár – bráni teda filtrácii tekutiny do alveolov, alveoly sú tak udržiavané suché, čo je základná podmienka účinnej výmeny dýchacích plynov. Pokiaľ tlak krvi v pľúcnych kapilárach stúpa a prevýši hodnotu onkotického tlaku plazmy, dochádza k filtrácii plazmy do intersticia, neskôr do alveolov a začne sa vyvíjať pľúcny edém.

Nízka hodnota TK v pľúcnych kapilárach má význam vo vzťahu k osmotickému tlaku plazmatických bielkovín.

Pľúcny rečišťom pretečie za určitý časový úsek rovnaký objem krvi, aký pretečie za rovnakú dobu systémovým obehom. Veľkosť prietoku krvi pľúcny rečišťom sa teda rovná veľkosti srdiečného výdaja, čo je za kľudových podmienok 5-6l/min. Prietok krvi pľúcami stúpa pri svalovej práci, pretože sa zvyšuje výdaj ľavej komory, zvyšuje sa i výdaj pravej komory.

Behom usilovnej fyzickej námahy sa môže prietok zvýšiť na 3-5 násobok kľudovej hodnoty. Pritom vzostup tlaku v pľúcnych artériách, je pomerne malý. Dôvodom je **veľká poddajnosť** pľúcnych ciev a otváranie pľúcnych kapilár, ktoré boli v kľude uzavreté.

Veľkosť prietoku krvi jednotlivými časťami pľúc u stojacej osoby nie je obvykle rovnaká. Zemská príťažlivosť znižuje tlak krvi v pľúcnych artériách uložených nad úrovňou srdca a zvyšuje ho v artériách pod úrovňou srdca. Preto je prietok krvi hornými (apikálnymi) partiami pľúc zreteľne nižší než prietok krvi bazálnymi partiami. Naopak u ležiacej osoby sú tlakové rozdiely zanedbateľné.

Ďalším faktorom, ktorý sa uplatňuje v regionálnych rozdieloch prietoku, je závislosť prietoku na veľkosti **ventilácie** jednotlivých častí pľúc. Časti menej ventilované majú nízku koncentráciu kyslíku v alveolárnom vzduchu a vyššiu koncentráciu oxidu uhličitého. Tým sa prietok krvi menej ventilovanou časťou pľúc zníži, krv sa presunie do lepšie ventilovaných oblastí, čím je zaistená optimálna oxygenácia krvi za daných podmienok. V systémovom obehu je situácia z celá opačná – miestna hypoxia či hyperkapnia vedie k vazodilatácii, čo zvyšuje krvný prietok danou oblasťou a upravuje odchýlené hodnoty pO₂ a pCO₂.

Na zvýšený tlak krvi reagujú pľúcne cievy znížením ich rezistencie

-kapacitné rečište – rezervoár krvného objemu – až 300ml krvi

Na znížený parciálny tlak O₂ a zvýšený parciálny tlak CO₂ reagujú pľúcne cievy vazokonstrikciou.

Úvod ku GIT ☺

Základná úloha tráviaceho traktu je zásobovanie organizmu živinami, vodou, minerálmi, vitamínmi.

GIT sa skladá z – dutina ústna, hltan, jícen, žalúdok, tenké a hrubé črevo. K tráviacemu traktu ďalej patrí niekoľko žliaz – slinné žľazy, pečeň, slinivka brušná.

GIT má nasledujúce funkcie :

- ⇒ **Trávenie** – štiepenie živín na vstrebateľné zložky
- ⇒ **Resorpcia** – prestup produktov štiepenia cez sliznicu čreva do krvného, či lymfatického obehu
- ⇒ **Skladovanie** – uchovávanie ešte nestrávenej potravy
- ⇒ **Vylučovanie** – odstránenie nestrávených zvyškov potravy

Stavba tráviacej trubice

Je tvorená sliznicou, podslizničným väzivom, svalovou vrstvou a povrchovou vrstvou.

Sliznica (mucosa) – výstelku tvorí vrstva epiteliálnych buniek (mnohovrstevný dláždicový epitel, jednovrstevný cylindrický epitel), pod ktorou sa nachádza vrstva slizničného väziva (lamina propria mucosae) a tenká vrstva hladkej svaloviny (lamina muscularis mucosae), v niektorých oddieloch je sliznica hladká a v niektorých je zložená v riasy, vybieha v drobné výbežky.

Podslizničné väzivo (submucosa) – tvorené riedkym kolagénnym väzivom, nachádzajú sa v ňom krvné a lymfatické cievy. Sú tu prítomné žľazky (napr. v duodene alebo jícnu). Taktiež je tu uložená **pleteň – plexus submucosus Meissneri** – ovplyvňuje hlavne deje spojené so sekréciou a vstrebávaním

Svalová vrstva – je usporiadaná v 2 vrstvách : **vnútorná (cirkulárna)** a **vonkajšia (longitudinálna)**.

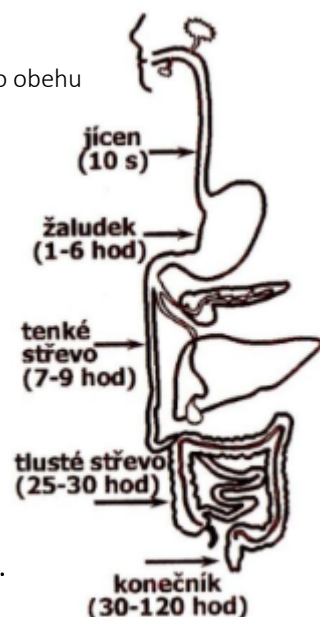
Do polovice jícnu a na konci tráviacej trubice je tvorená priečne pruhovanou svalovinou.

V niektorých miestach je cirkulárna svalovina charakteristicky zosilnená a tvorí zvierač (sfinkter).

Medzi cirkulárnou a longitudinálnou svalovinou je uložená **druhá nervová pleteň – plexus myentericus Auerbach**

Auerbach – **podieľa sa hlavne na koordinácii motility GIT**

Povrchová vrstva – jícen a časť rekta sú kryté **tunica adventitia (riedke väzivo)**, v dutine brušnej je nahradená jednovrstevným epitelom – **tunica serosa**



INERVÁCIA GIT

Stena tráviacej trubice obsahuje vlastný nervový systém označovaný ako ENS = enterický nervový systém. Je súčasťou autonómneho nervového systému.

Neuróny ENS tvoria dve pletene, ktoré sú morfológicky aj funkčne prepojené a navzájom sa ovplyvňujú.

1.) plexus submucosus Meissneri = nachádza sa v podslizničnom väzive a ovplyvňuje hlavne deje spojené so sekréciou a vstrebávaním

2.) plexus myentericus Auerbach = pleteň umiestnená medzi cirkulárnou a longitudinálnou svalovinou, podieľa sa na koordinácii motility GIT

Obe pletene obsahujú aferentné, excitačné a inhibičné interneurony a eferentné neuróny.

Aferentné neuróny ENS sú stimulované podráždením receptorov v stene tráviacej trubice, mechanickými, chemickými, tepelnými a osmotickými vplyvmi. Podráždenie je vedené prostredníctvom aferentných neurónov k **interneurónom**, ktoré prevádzajú signál k **eferentnej časti ENS**. **Eferentné neuróny ovplyvňujú aktivitu cieľových tkaní** (hladká svalovina, žľaza, cieva, endokrinné bb a čiastočne aj niektoré okolné orgány – močových mechúr, pankreas...). Pre eferentné neuróny je rovnako používaný termín **motoneuróny**.

S ohľadom na svoje usporiadanie môže činnosť ENS prebiehať nezávisle na inervácii vychádzajúcej z CNS.

ENS je spoločne so sympatikom a parasympatikom niekedy nazývaný ako „črevný mozog“ / „minimozog“

Neurotransmitery (podieľajú sa na prenose nervového vzruchu) známe v CNS sú aj v ENS :

- excitačné motoneuróny sú hlavne **cholinergné**
- inhibičné motoneuróny používajú hlavne **VIP a NO**
- interneuróny sú hlavne **cholinergné a GABAergné**
- významné je množstvo **serotonergných neurónov**

Existujú 2 typy reflexov, ktoré sa odohrávajú v GIT :

Reflexná odpoveď sprostredkovaná hlavne ENS je označovaná ako **místni reflex** (nazývaný tiež lokálny alebo krátky).

Informácie o podráždení receptorov môžu byť rovnako vedené **aferentnými vláknami do miechy**, či **mozgového kmeňa**, kde sa prepojujú na tela pregangliových sympatických či parasympatických neurónov. **Eferentné sympatické a parasympatické vlákna** potom modulujú aktivitu eferentnej časti ENS. Tento typ reflexnej odpovedi koordinovaný na úrovni CNS, je označovaný ako **dlhý reflex**.

PARASYMPATICKÁ INERVÁCIA – je tvorená hlavne nervami – n.VII. n.IX., n.X a nn. pelvici.

Siedmy a deviaty hlavový nerv sa podieľajú na inervácii slinných žliaz. Desiaty hlavový nerv inervuje tráviacu trubicu od jícnu až po slezinné ohbí hrubého čreva, zbytok hrubého čreva až po konečník je inervovaný vláknami nn.pelvici. Pregangliové parasympatické vlákna sa prepojujú na úrovni ENS a postgangliové vlákna sú súčasťou jednej z enterických peletení.

SYMPATICKÁ INERVÁCIA – vychádza z miešnych segmentov Th5 – L2. Väčšina pregangliových sympatických vlákien prechádza sympatickými gangliami truncus coeliacus bez prepojenia a prepojujú sa až v niektorom prevertebrálnom gangliu (ganglion coeliacum, mesentericum superius et inferius). Postgangliové sympatické vlákna inervujúce GIT končia väčšinou na neurónoch ENS, menej často na bunkách cieľovej tkáňe.

Sympatikus na rozdiel od **parasympatiku** pôsobí na činnosť GIT skôr nepriamo, tým že ovplyvňuje aktivitu ENS.

Parasympatikus – má stimulačný vplyv na sekréciu a motilitu GIT

Sympatikus – má účinky opačné

Výnimku tvoria sfinktery, ktorých svalový tonus je **sympatikom zvyšovaný** a **znižovaný parasympatikom**.

CIEVNE ZÁSOBENIE GIT

Sprostredkované vetvami brušnej aorty :

Truncus coeliacus – zásobuje žalúdok, pankreas a slezinu.

A.mesenterica superior et inferior – zásobuje celé črevo, čiastočne žalúdok a pankreas.

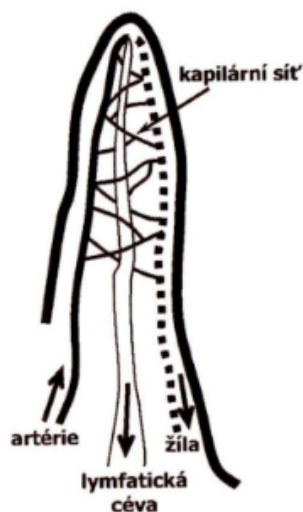
Venózna krv je z tráviaceho traktu odvádzaná **v. portae**. Časť krvi z jícnu a konečníku je odvádzaná **do v.cava superior et inferior**. Oba žilné systémy sú v oblasti jícnu a konečníku prepojené cievnymi spojkami => **portokaválne anastomózy**.

Pri portálnej hypertenzii a jaternej cirhóze odteká krv prednostne do dutých žíl. Pri dlhodobej portálnej hypertenzii dochádza k rozšíreniu portokaválnych anastomóz. Týmto spôsobom vznikajú v oblasti jícnu a konečníku abnormality -> jícnové varixy a rektálne hemoroidy, ktoré sú zdrojom krvácania.

Cievne zásobenie sliznice a podslizničného väziva je morfológicky aj funkčne oddelené od cievneho zásobenia hladkej svaloviny. Množstvo pretekajúcej krvi sa tak môže prispôsobiť aktuálnym potrebám jednotlivých vrstiev. Napríklad pri zvýšenej sekrécii slizničných žliazok dochádza k zvýšenému prietoku sliznicou a podslizničným väzivom, pri kontrakcii sa zvyšuje prietok hladkou svalovinou. Krvný prietok tráviacej trubice sa zvyšuje po jedle, hovorí sa o tzv. **postprandiálnej hyperémii**, ktorá pretrváva až 4 hodiny po jedle.

KLKY – majú zvláštny spôsob cievneho zásobenia. Do každého kľku vstupuje **arteriola**, vo svojom priebehu sa rozpadá na **kapilárnu sieť**, krv je z kapilárnej siete odvádzaná **venulou**. Smer toku venózne krvi je opačný ako v arteriole. Toto protiprúdové usporiadanie ciev umožňuje výmenu látok medzi arterioulou a venulou.

Arteriovenózna anastomóza na vrchole kľku, môže dočasne vyradiť kapilárnu sieť v dobe, kedy **neprebíha vstrebávanie látok**. Centrom kľku prebieha **lymfatická kapilára**, do ktorej sa vstrebávajú lipofilné látky.



26. Motorická aktivita dutiny ústnej, hltanu a jícnu pri príjme a spracovaní potravy. Sekrečná aktivita slinných žliaz a ich regulácia.

DUTINA ÚSTNA

Je vpredu ohraničená perami a zevne tvármi. Strop ústnej dutiny je tvorený patrom, jej spodina je vystužená svalmi. Distančne prechádza dutina ústna cez hltanovú úžinu do hltanu.

Funkcie :

- Súvisiace s príjmom potravy
- Začiatok chuťovej dráhy
- Nesúvisiace s trávením (verbálne)

Žuvanie je proces, pri ktorom za pomoci zubov dochádza k natrhávaniu a rozmieľaniu potravy.

Žuvacie pohyby sú zaistené žuvacími svalmi, ktoré sú inervované motorickými vláknami mandibulárnej vetvy n. trigeminus.

Žuvanie zahŕňa rytmické pohyby žuvacích svalov, ktoré ide vyvolať vôľou. Pravidelné opakovanie žuvacích pohybov sa väčšinou uskutočňuje automaticky. Vzhľadom k tomu, že väčšina dejov prebieha reflexne, hovorí sa taktiež o **žuvacom reflexe**, ktorý zahŕňa :

- Podráždenie taktilných receptorov v dutine ústnej prijatou potravou
- Reflexnú relaxáciu žuvacích svalov a pokles dolnej čeľusti
- Pretiahnutie svalových vretienok v žuvacích svaloch, ktoré vedie k ich kontrakcií na základe myotatického alebo napínacieho reflexu
- Pohyb dolnej čeľusti nahor
- Stisk zubov a pritlačenie jazyka a sústa k patru
- Opätovné podráždenie taktilných receptorov a opakovanie celého procesu

Centrum žuvacieho reflexu je uložené v **mozgovom kmeni**. Okrem signálov z dutiny ústnej je stimulované podráždením centier chuti v mozgovom kmeni a v mozgovej kôre a stimuláciou niektorých oblastí hypotalamu a amygdaly.

Prehĺtanie je dej, ktorý sa delí na 3 fázy – **ústna** (vôľou ovládateľná), **hltanová a jícnová** (nie sú vôľou ovládateľné).

ÚSTNA FÁZA – je zabezpečená tým, že jazyk tlačí sústo proti patru, zuby a pery sú zovreté. Tento krok je iniciovaný úmyselne (vôľou). Ďalej je potrava posúvaná cez hltanovú úžinu do hltanu a nasleduje :

HLTANOVÁ FÁZA – vstup potravy do hltanu podráždi **taktilné receptory** v sliznici, čo zahájí hltanovú fázu polykania. Táto fáza zahŕňa zdvihnutie mäkkého patra, ktoré bráni vstupu potravy do nosnej dutiny. Svaly krku pritiahnu vstup do jícnu nahor ku sústu, relaxuje horný jícnový zvierač. Hrtan sa posúva nahor, stiahnu sa k sebe hlasivkové väzy a sklopí sa hrtanová príklopka (čo bráni aspirácii – vdychnutiu jedla). Ďalej nastáva kontrakcia svalstva hornej časti hltanu, tým vznikne peristaltická vlna, ktorá tlačí sústo smerom do jícnu.

Táto fáza trvá menej než 1 sekundu a je riadená **neurónmi** lokalizovanými v **predĺženej mieche**.

Súhrnne sa tieto neuróny nazývajú **polykacie centrum**. Aferentné informácie o podráždení taktilných receptorov hltanu sú **do polykacieho centra** vedené **senzorickými vláknami V., IX., X. hlavového nervu**. Eferentné informácie sú vedené **motorickými vláknami V., IX., X., XII. hlavového nervu a miešných nervov** vychádzajúcich z horných krčných segmentov miechy.

Behom takmer celej hltanovej fázy je dýchanie zastavené. Činnosťou svalov hltanu pri polykaní dochádza k rozšíreniu hltanového ústia Eustachovej trubice, čo napomáha ventilácií stredoušnej dutiny => preto je prehĺtanie využívané pri odstránení pocitu zaľahnutia v ušiach

JÍCNOVÁ FÁZA - peristaltická vlna hltanu prechádza plynule v peristaltickú vlnu jícnu, ktorá posúva sústo aborálnym smerom. Táto vlna je označovaná ako **primárna peristaltická vlna**. Pokiaľ intenzita primárnej vlny nie je dostatočná k tomu, aby do žalúdka bolo dopravené celé sústo, vzniká priamo v jícne **sekundárna peristaltická vlna**, ktorá je iniciovaná dráždením taktilných receptorov v stene jícnu polykanou potravou. **Relaxácia** cirkulárnej svaloviny zníži tonus dolného zvierača a umožní vstup potravy do žalúdka. Relaxácií dolného zvierača taktiež napomáha uvoľnenie **VIP** a **NO** z vagových vlákien. Jeho tonus je naopak zvyšovaný pôsobením **gastrinu** alebo **aktiváciou sympatických adrenergných nervových vlákien**.

Hlien produkovaný z mukózných žliazok jícnu napomáha jícnovej fáze prhlťania => jednak obaľuje sústo a jednak chráni sliznicu jícnu pred refluxom kyselého žalúdočného obsahu. **Dolný jícnový zvierač bráni refluxu**, jeho nedostatočná funkcia sa objavuje napríklad v tehotenstve. Prejavuje sa zvláštnym druhom bolesti – **tzv. pyrôza = pálenie žáhy**.

Peristaltické vlny sú koordinované na úrovni **myenterickej nervovej pletene**.

Motorické vlákna inervujú hornú časť jícnu (sekundárna vlna je navyše stimulovaná eferentnými vláknami blúdivého nervu). **Autonómny nervový systém** inervuje dolnú časť jícnu (parasymptikus).

Pre pevné sústa platí, že pokiaľ je časť potravy v jícne, tak nejde vyvolať nasledujúci polykací reflex.

SEKRÉČNÁ AKTIVITA SLINNÝCH ŽLIAZ A ICH REGULÁCIA

Sliny sú prvý sekrét, ktorý sa tvorí v dutine ústnej. Sú nevyhnutné pre normálnu činnosť dutiny ústnej, hltanu a jícnu. Denne sa tvorí v priemere **1 – 2 l slín**.

Hodnota pH je ľahko kyselé až neutrálne, môže nadobúdať hodnoty **od 5 do 8**.

Zloženie slín :

- **99% voda**
- **Ióny :**
HCO₃⁻ (bikarbonát) – koncentrácia vyššia než v plazme, sliny sú dokonca prvé miesto, ktoré zasahuje do ABR, sú schopné neutralizovať kyslé produkty
Na⁺, Cl⁻, K⁺, Ca²⁺, fosfáty – dôležité pre uchovanie dentice, ľudia, ktorí prestanú tvoriť sliny (onkologickí pacienti), v rade týždňov až mesiacov im začnú ubývať zuby
- **Slinná alfa amyláza** (ptyalin) – zahajuje trávenie cukrov, štiepi škrob na oligosacharidy
- **Jazyková lipáza** – produkovaná v jazyku z podjazykových žliazok pod koreňom jazyka, vo veľmi malej miere zahajuje štiepenie TAG na glycerol + MK
- **Žalúdočná lipáza, pankreatická lipáza**
- **Lysozým** – enzým bielkovinového charakteru (prítomný, sliny, slzy ...), schopný rozpúšťať **beta 1-4 glykosidové väzby**. Podobne ako lysozýmy fungujú ATB (penicilínovej rady) a my si tieto ATB do istej miery tvoríme v dutine ústnej. Je to prvá z antibakteriálnych bariér, ktorá sa vytvára v dutine ústnej (enzýmy rozrušujúce bakteriálnu stenu G+)
- **Laktoferín** – enzým, ktorý má fungicídne, antivirové, antibakteriálne účinky sprostredkované schopnosťou viazať dvojmocné železo, ktoré je dôležité pre metabolizmus rady patogénov a z toho dôvodu zabraňuje ich účinku (najviac obsiahnutý v ľudskom kolostre, slzy, hlien, krvné sérum...)
- **Sliny obsahujú veľký podiel proteínov s vysokým obsahom prolínu** – dôležitý pre tvorbu kolagénu, ktorý spevňuje dentici, ochrana zubnej skloviny, prevencia zubného kazu, prolín urýchľuje regeneráciu chrupaviek a väziva
- **Imunoglobulín A** – protilátky tvorené B lymfocytmi po kontakte s patogénom vyskytujúce sa v krvnej plazme

MECHANIZMUS SEKRÉCIE SLÍN

Produkcia slín prebieha v slinných žľazách, ktoré sa delia na malé a veľké slinné žľazy.

Malé slinné žľazy – trvale tvoria malý objem slín, sú umiestnené v podslizničnom väzive ústnej dutiny (gl. labiales, buccales, molares, palatinae, linguales, gustatoriae – Ebnerove žľazy). Sú jak serózne, tak mucinózne.

Veľké slinné žľazy – secernujú veľký objem slín po stimulácií. Zahrňujú **párové žľazy príušné, podčelustné, podjazykové** (tuboalveolárne žľazy uložené mimo ústnu dutinu). Skladajú sa z **acínov** a **vývodov**, ktoré ústia do ústnej dutiny. **Žíhané vývody (intralobulárne)** sa zbiehajú do **interlobulárnych vývodov**, ktoré vytvárajú jeden **hlavný vývod** ústiaci do dutiny ústnej. Žíhanie je podmienené vysokým obsahom mitochondrií.

V acinoch sa nachádzajú 2 typy buniek :

- a) **Serózne** – secernujú H₂O, ióny, enzýmy
- b) **Mucinózne** – secernujú H₂O, glykoproteíny a mukopolysacharidy tvoriace hlien

GLANDULA PAROTIS (serózna tuboalveolárna žľaza) – vývod ductus parotis (STENOSIS) ústi do vestibulum oris vo výške druhého horného molára, sekrét je bohatý na **amylázu!!!** Tvorí cca 20% slín.

Ncl. salivatorius inferior – vychádzajú parasympatické pregangliové **vlákna IX. hlavového nervu**, prepojujú sa v **ggl. oticum** na vlákna postgangliové inervujúce príušnú žľazu.

GLANDULA SUBMANDIBULARIS (seromucinózna tuboalveolárna žľaza) – prevaha seróznej zložky, vývod obchádza zadný okraj m. mylohyoideus a spolu s ductus sublingualis major ústi na caruncula sublingualis. Tvorí 70% slín. **Ncl. salivatorius superior** - z tohto jadra vychádzajú parasympatické pregangliové **vlákna VII. hl. nervu**, prepojujú sa v **ggl. submandibulare** na vlákna postgangliové inervujúce podčelútnú a podjazykovú žľazu.

GLANDULA SUBLINGUALIS (seromucinózna tuboalveolárna žľaza) – prevaha mucinózne zložky. Ductus sublinguales minores ústia na plica sublingualis. Ductus sublingualis major na caruncula sublingualis. Tvorí zvyšok slín.

V **acinoch** slinných žliaz vzniká primárna slina, ktorá má podobné zloženie a osmolalitu ako plazma. Do acinárnej bunky sú mechanizmom **sekundárne aktívneho transportu** presúvané **Na⁺, K⁺, Cl⁻ ióny**, pomocou **Na⁺,K⁺,Cl⁻ kontraspórtéru**, ktorý je lokalizovaný na bazolaterálnej stene membrány. Hnacou silou tohto prestupu je nízka intracelulárna koncentrácia Na⁺, ktorá je zaistená Na⁺/K⁺ ATPázou umiestnenou rovnako na bazolaterálnej strane membrány. Ako prvé vstupujú z bunky **do lumen acinu Cl⁻ chloridovými kanálmi**, ktoré sú umiestnené na luminálnej strane membrány. **Na⁺ a voda** sa presúvajú **paracelulárne** cez medzibunečné spojenia acinárnych buniek.

Primárny sekrét, ktorý sa vytvorí v acine a obohatiť enzýmami je ekvivalentom extracelulárnej tekutiny.

Zloženie primárnej sliny je upravované pri priechode vývodmi, kde dochádza :

- k aktívnej resorpcii Na⁺
- k pasívnej resorpcii Cl⁻
- k sekrécii K⁺ (výmena Na⁺ za K⁺)
- k sekrécii HCO₃⁻ => je secerňovaný do vývodu výmenou za Cl⁻, za fyziologických podmienok nemôže prechádzať lebo má náboj, ale získaním jedného H⁺ sa premení na H₂CO₃, disociuje na CO₂ a H₂O, čo sú molekuly bez náboja, tie sa dostávajú extracelulárne a späť do duktu, kde sa opäť spoja na H₂CO₃, v tomto prostredí sa kyselina disociuje, H⁺ sa vracia späť aby cyklus mohol pokračovať. (takto to povedal v prednáške, trochu zmätok :D)

Po priechode vývodom sa slinný sekrét označuje ako **sekundárna (definitívna)**

slina. Osmolalita je v porovnaní s primárnou slinou výrazne nižšia, udržiava nás

v systéme, že vďaka slinám si zvlhčujeme dutinu ústnu a nemáme permanentný pocit smädu. Výsledná slina v porovnaní so slinou primárnou obsahuje vyššiu koncentráciu K⁺ a HCO₃⁻, pH vyššie.

Bunky vývodov, obsahujú receptor pre **hormón aldosterón**, ktorý podporuje resorpciu Na⁺ a sekréciu K⁺.

REGULÁCIA SEKRÉCIE SLÍN

Aktivita je ovplyvňovaná hlavne nervovou cestou.

Produkcia v malých slinných žľazách prebieha kontinuálne, je len málo ovplyvniteľná nervovými signálmi.

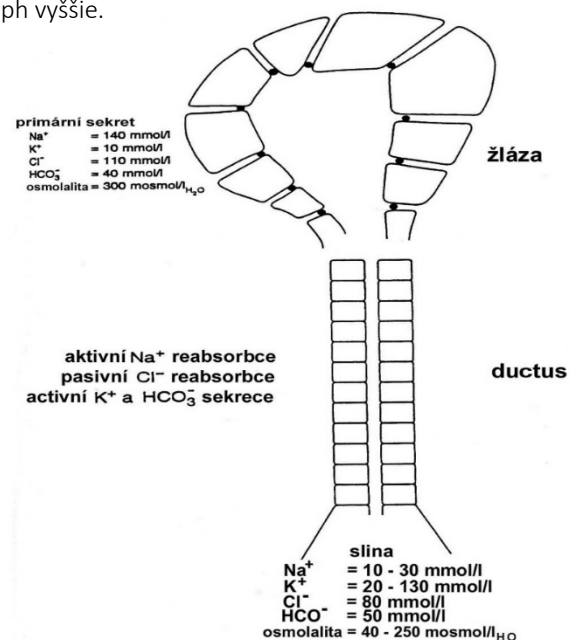
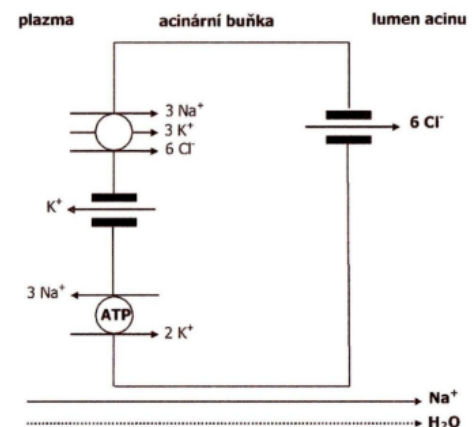
Tvorba a sekrécia slín vo veľkých žľazách je sprostredkovaná

nepodmierneným reflexom. Reflex je zahajený stimuláciou taktilných a chuťových receptorov v dutine ústnej potravou.

Informácie o podráždení sú **vedené aferentnými vláknami**

V., VII., IX., X. hlavového nervu do mozgového kmeňa.

Tu sú na rozhraní pontu a predĺženej miechy uložené dve jadra:



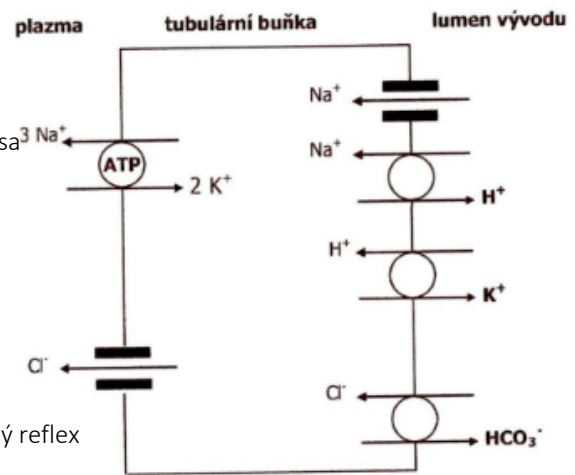
Tento obrázok vedieť nakresliť a popísať ↑

Ncl. salivatorius superior - z tohto jadra vychádzajú parasymptické pregangliové **vlákna VII. hl. nervu**, prepojujú sa v **ggl. submandibulare** na vlákna postgangliové inervujúce podčelústnú a podjazykovú žľazu.

Ncl. salivatorius inferior – vychádzajú parasymptické pregangliové **vlákna IX. hlavového nervu**, prepojujú sa v **ggl. oticum** na vlákna postgangliové inervujúce Prúšnú žľazu.

Behom života sa vytvorí aj **podmienový reflex**, pri ktorom sú saliválne jadra stimulované z vyšších oblastí CNS. Podmienový reflex je iniciovaný napr. príjemnou vôňou, predstavou o jedle, pohľadom na jedlo.

(Ivan Petrovič Pavlov odlíšil ako prvý dva typy reflexov).



Obr. 3.2. Úprava sliny ve vývodech slinných žláz

Sodíkové kationty jsou resorbovány difúzí nebo výměnou za vodíkové ionty, hnací silou je nízká intracelulární koncentrace Na^+ způsobená činností Na^+-K^+ -ATPázy. Chloridové anionty jsou resorbovány výměnou za bikarbonátové anionty, intracelulární koncentrace Cl^- je snižována difúzí chloridových aniontů přes bazolaterální membránu. P – aktivní transport.

Parasympatikus – má vazodilatačný účinok, zvyšuje prietok ciev, a to prispieva k zvýšeniu salivácie.

Z parasymptických postgangliových vlákien je spolu s **acetylcholinom** uvoľňovaný **VIP** => vazodilatačný účinok. Acetylcholín sa viaže na muskarínové receptory sprážené s G proteínom, dochádza k aktivácii fosfolipázy C, ktorá vedie k tvorbe IP3 a DAG. IP3 spôsobí uvoľnenie Ca^{2+} z endoplazmatického retikula do cytosolu, tým sa zvýši koncentrácia Ca^{2+} , čo vedie k zvýšenej priepustnosti iónových kanálov a vzniká riedka vodnatá slina s ľahko zvýšeným obsahom alfa amylázy. **Acetylcholín** taktiež zvyšuje uvoľňovanie **kalikreínu**, ktorý štiepi plazmatický alfa 2 globulín na **bradykinín**, ktorý má vazodilatačný účinok.

Sympatikus – noradrenalín sa viaže na beta2 adrenergné receptory, aktivuje sa adenylátcyklasa, ktorá premieňa ATP na cAMP, cAMP aktivuje proteinkinasu A, ktorá fosforyluje proteíny.

Sympatikus spôsobuje vazokonstrikciu, je zodpovedný za produkciu hustej mucinózne sliny, s vyšším obsahom alfa amylázy, ale jej objem je menší.

27. Žalúdočná šťava (zloženie, mechanizmus vzniku základných komponent, regulácia sekrécie žalúdočnej šťavy)

28. Tvorba HCl v žalúdku

ŽALÚDOK

Vakovitý orgán, ktorý nadväzuje na jícen. Skladá sa z 3 častí :

-fundus, corpus a pylorus

Vstup do žalúdka je obkružený dolným jícnom zvieračom,

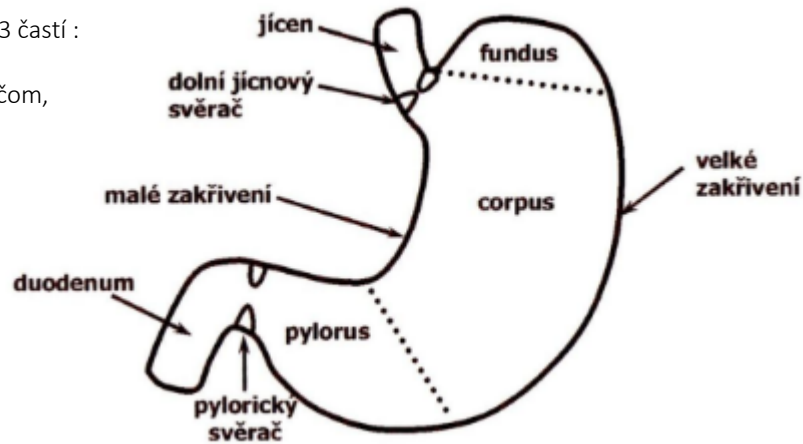
výstup zo žalúdka pylorickým zvieračom.

Funkčne sa delí žalúdok na :

-orálna časť (fundus a horné dve tretiny tela)

-kaudálna časť (dolná tretina tela a antrum)

Objem žalúdka je cca **50 ml**, prijímaním potravy sa dokáže zväčšiť na objem **1-2 litre**.



Funkcie žalúdka sa delia na:

1. motorické, ktoré zahŕňujú :

- skladovanie potravy

- miešacie funkcie

- vyprázdňovanie žalúdka

2. sekréčna – ktorá spočíva hlavne v tvorbe ŽALÚDOČNEJ ŠŤAVY

Žľazy žalúdočnej sliznice denne vyprodukujú 2-3 litre žalúdočnej šťavy. Ktorá obsahuje :

- **vodu, elektrolyty** (H^+ , K^+ , Na^+ , HCO_3^-)

- **mucin** – hlien (produkovaný mucinóznymi bunkami), je acidorezistentná vrstva, chráni sliznicu žalúdka pred kyslým pH (acylpyrin – antiflogistikum, pri nadmerom používaní môže spôsobiť žalúdočné vredy, aspoň myslím)

- **vnútorný faktor** – (secernujú ho parietálne bunky), je to glykoproteín, nevyhnutný pre resorpciu vitamínu B12 v tenkom čreve. Znížená produkcia vnútorného faktoru a zároveň nedostatku vitamínu B12 vedie k megaloblastovej anémii.

- **enzýmy** : **proteolytické enzýmy** – nemajú zásadný význam v dobe, keď je v žalúdku tak kyselé prostredie, pretože enzýmy sú proteíny a proteíny v kyslom prostredí dlho neprežijú.

Pepsín – (hlavné bunky) produkujú pepsinogén, inaktívny prekursor, ktorý je vplyvom kyslého pH aktivovaný na pepsín, ktorý je autokatalyticky schopný aktivovať ďalšie pepsinogény.

Podieľa sa na trávení bielkovín.

Žalúdočná lipáza (trávenie tukov), **gelatináza** (štiepenie kolagénu), **amyláza**

- **HCl** – (parietálne bunky secernujú HCl)

Plní v tráviacom trakte celú radu funkcií:

=> aktivuje pepsinogén na pepsín

=> nízke pH vytvára ideálne podmienky pre vstrebávanie kyslých látok

=> antimikrobiálna ochrana, pretože väčšina patogénov je náchylná na nízke pH

=> stabilizuje vitamín C

=> redukuje Fe^{3+} (prijaté potravou a je ťažko vstrebateľné) na Fe^{2+} , ktoré sa vstrebáva ľahko

=> rozrušuje bielkoviny (denaturácia)

=> bobtnanie väziva v mäse – rozvoľnenie svalových snopcov

TVORBA HCL

HCl produkuje parietálna bunka (má obrovské množstvo mitochondrií). Vo vnútri bunky sa **voda** pôsobením **karboanhydrázy** spojuje s CO_2 a vzniká H_2CO_3 . Vzniklá kyselina disociuje na H^+ a HCO_3^- . **Bikarbonátový ión** je vymenený za Cl^- a chloridový anión difunduje teda do lúmenu žalúdka. (Cl^- máme napr. z NaCl).

HCl sa nemôže v bunke vytvoriť „spálilo by ju to“. Z toho dôvodu je na ústi bunky **protónová pumpa**, ktorá čerpá H^+ do lúmenu žalúdka. Energeticky je to veľmi náročná činnosť. pH je normálne 7,5 ale výsledkom (po načerpaní H^+ do lúmenu žalúdka) je 2,0 => rozdiel je 10^4 , teda 10^4 sa zvyšuje koncentrácia vodíkových iónov. Takto načerpané H^+ sa pridá k Cl^- a vzniká HCl. Pri tvorbe HCl v žalúdku vznikol bikarbonát, ktorý začne kumulovať slinivka brušná. Pod vplyvom sekrétnu sa bikarbonáty uvoľňujú do tenkého čreva aby zneutralizovali prostredie.

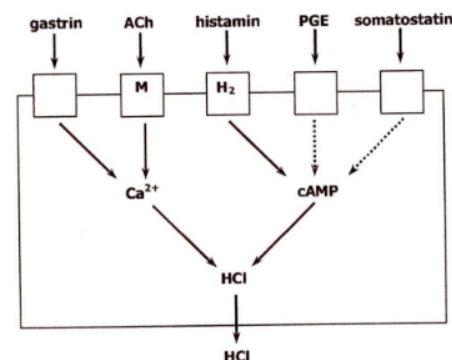
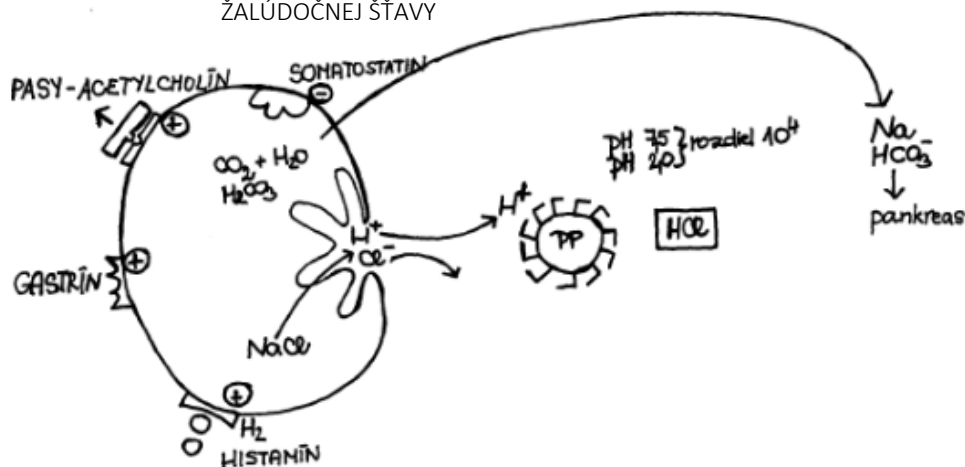
REGULÁCIA SEKRÉCIE HCL

Nervová aj humorálna zložka regulácie sekrécie HCl sa navzájom ovplyvňujú.

Na nervovom riadení sekrécie HCl sa **podieľa ENS** (enterický nervový systém) a **n.vagus**. Prijatá potrava podráždí receptory v stene sliznice žalúdka čo aktivuje nervovú pleten v stene žalúdka. **Stimulácia n.vagus** vedie k zvýšeniu sekrécie HCl buď priamou stimuláciou parietálnych buniek alebo nepriamo, ovplyvnením iných buniek.

Na povrchu parietálnej bunky sú receptory pre :

- Väzbu mediátoru vágových vlákien **acetylcholínu** na **muskarínové receptory** – stimulácia receptorov vedie k zvýšeniu intracelulárnej koncentrácií Ca^{2+} , čo zvyšuje sekrečnú aktivitu parietálnej bunky
- Gastrín** – (hormón produkovaný v enterocytoch a bunkách žalúdka, zložený z AMK), endokrinnou cestou stimuluje sekrečnú aktivitu parietálnych buniek zvýšením intracelulárnej koncentrácie Ca^{2+}
- Histamín** – sa viaže na **H_2 receptory**, zvyšuje intracelulárnu **koncentráciu cAMP**, čo vedie k zvýšenej sekrečnej aktivite parietálnych buniek. (H_1 receptory – hrajú dôležitú rolu v priebehu alergickej reakcie).
- Somatostatin a Prostaglandín E** – znižujú intracelulárnu **koncentráciu cAMP**, TLMIA PRODUKCIU KYSLEJ ŽALÚDOČNEJ ŠŤAVY



REGULÁCIA ŽALÚDOČNEJ SEKRÉCIE

Regulácia žalúdočnej sekrécie je koordinovaná na 3 úrovniach – cefalická, gastrická, intestinálna.

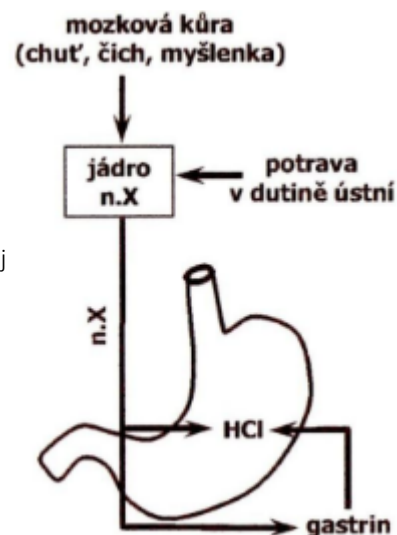
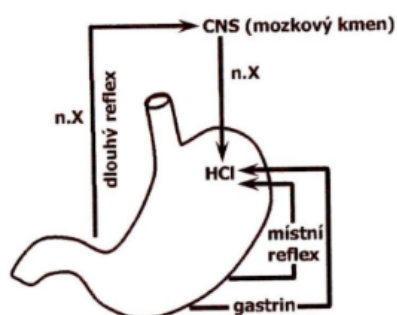
CEFALICKÁ FÁZA – tato fáza ovplyvňuje žalúdočnú sekréciu na podklade **nepodmieneného reflexu** a je iniciovaná prítomnosťou potravy v dutine ústnej. Potrava dráždi taktilné a chuťové receptory v dutine ústnej. Vzruchy sú vedené nervovými vláknami do **centra reflexu v predĺženej mieche**. Odtiaľ ide podráždenie cestou **n.vagus** k žalúdočnej sliznici, kde je stimulovaná sekrécia žalúdočnej šťavy. Vagus ďalej zvyšuje uvoľňovanie gastrínu a histamínu, ktoré stimulujú produkciu šťavy.

Behom života sa môže vypracovať aj **podmiienený reflex**, stimulujúci žalúdočnú sekréciu, napr. pri príjemných zrakových, či čuchových podnetoch, pri myšlienke na jedlo.

GASTRICKÁ FÁZA

Distenze žalúdka potravou a niektoré produkty trávenie, hlavne peptidy, stimulujú sekréciu žalúdočnej šťavy jak nervovou, tak humorálnou cestou.

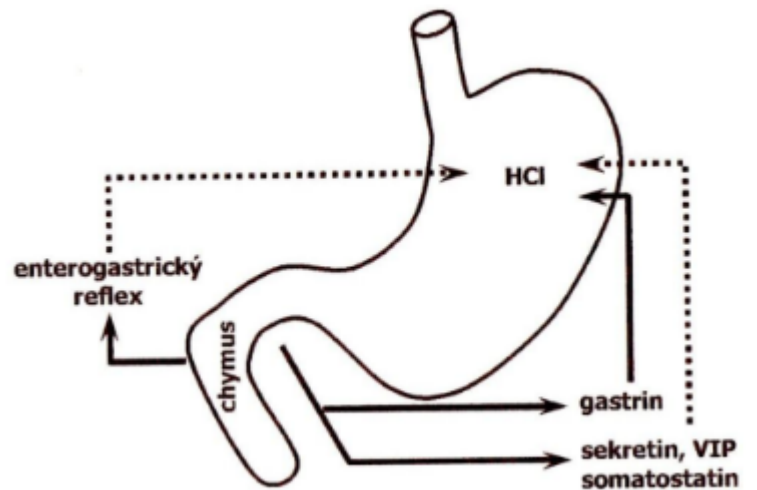
Mechanické a chemické dráždenie receptorov žalúdočnej steny vedie k aktivácií submukózne enterálnej pletene (místní reflex) a ďalej k excitácií senzitívnych vágových vlákien, ktoré pre prepojení v mozgovom kmeni aktivujú parasymptické vágové vlákna (**dlhý reflex**). Vzhľadom k tomu, že aferentné aj eferentné vlákna centrálnej reflexnej odpovedi prebiehajú v n.vagus, je dlhý reflex označovaný ako **vagovagálny**. Produkty trávenia bielkovín a vágová aktivita zvyšujú sekréciu gastrínu, ktorý zvyšuje sekréciu žalúdočnej šťavy.



INTESTINÁLNA FÁZA

Po zahájení vyprázdňovania žalúdka do duodena je žalúdočná sekrécia najprv stimulovaná **gastrínom**. Neskôr vplyvom poklesu pH a väčšieho objemu sa začnú uplatňovať **inhibičné vplyvy**, ktoré tlmia žalúdočnú sekréciu (**sekrétin, somatostatin, cholecystokinin**).

Mechanické (distenzia črevnej steny) a chemické (produkty trávenia, pH) dráždenie čreva taktiež spúšťa nervovú odpoveď označovanú ako **enterogastrický reflex**, ktorý má inhibičný vplyv na žalúdočnú sekréciu a je sprostredkovaný ENS.



29. Regulácia vylučovania, zloženia a funkcie pankreatickej šťavy

Slinivka brušná (pankreas) sa delí na exokrinnú a endokrinnú časť. Svojou štruktúrou je podobná párovým slinným žľazám. Exokrinná časť produkuje radu enzýmov nevyhnutných pre normálne trávenie živín. Exokrinná časť slinivky je zložená tubolaveolárna žľaza, jej lalôčky sa skladajú zo žľazových **acínov**, ktoré sú tvorené **seróznymi bunkami**. Do acínov zasahuje **vsunutý vývod**, na ktorý sa napojuje **intralobulárny vývod**. **Intralobulárne vývody** sa spájajú v **interlobulárne vývody** a tie sa zbiehajú v **hlavný pankreatický vývod**, ktorý ústi v duodene samostatne alebo so žľčovodom na **Vaterovej papile**.

PANKREATICKÁ ŠŤAVA

V lalôčkoch exkrinnej časti slinivky brušnej vzniká filtráciou krvnej plazmy prvotná pankreatická šťava. Táto tekutina je izotonická a má podobné iónové zloženie ako plazma.

Denne sa vytvorí **1,5-2 l** alkalickej pankreatickej šťavy, **pH = 8**.

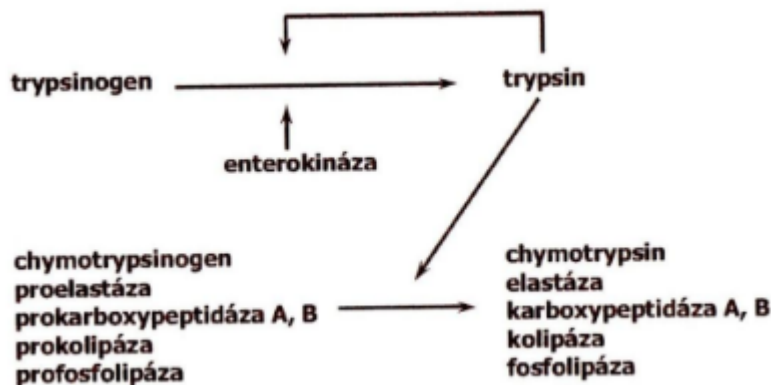
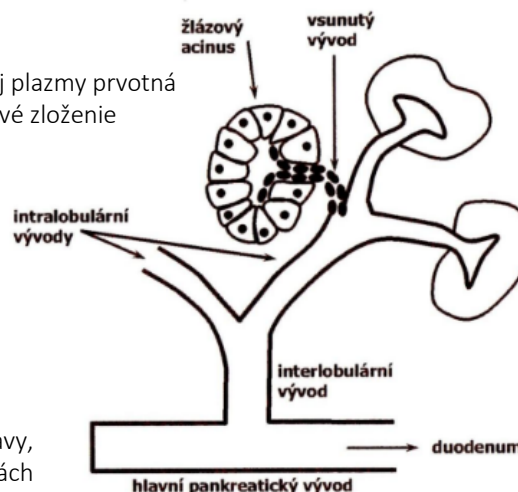
Hlavné zložky pankreatickej šťavy :

-**voda**

-**elektrolyty** – koncentrácie jednotlivých iónov sú závislé na intenzite sekrécie. Čím viac je sekrécia stimulovaná, tým viac obsahuje HCO_3^- . Pri nízkej rýchlosti sekrécie sú hlavné ióny Na^+ a Cl^- . Pri maximálnej rýchlosti sekrécie sú hlavné ióny Na^+ a HCO_3^- .

-**tráviace enzýmy** – tvoria najvýznamnejšiu súčasť pankreatickej šťavy, sú tvorené priamo v acinárnych bunkách a sú skladované v granulách označovaných ako **zymogénne granuló** (zymogén je neaktívny prekursor enzýmu). Do lumen acínu sú enzýmy uvoľňované exocytózou.

Proteolytické enzýmy – sú uvoľňované do pankreatickej šťavy v **neaktívnej forme** (chráni pankreatickú tkáň pred samonatrávením). Aktivácia týchto enzýmov prebieha až v tenkom čreve. Ako prvý je aktivovaný **trypsinogén** pôsobením **enterokinázy** (enzým lokalizovaný v kartačovom leme tenkého čreva) na aktívny trypsin. Trypsín aktivuje ďalšie proteolytické enzýmy.



Endopeptidázy = štiepia peptidové väzby vo vnútri proteínu
Exopeptidázy = odštiepajú jednotlivé AMK na konci peptidového reťazca

Ochrana pankreatickej tkáne pred natrávením vlastnými enzýmami je navyše zaistená **pomocou inhibítora trypsinu** => produkovaný pankreatickými acínmi, bráni aktivácii trypsinogénu vo vnútri pankreatickej tkáne a tým pádom aj aktivácii ostatných enzýmov.

Pankreatická lipáza – štiepi TAG na MK a glycerol, pre jej normálnu činnosť vyžaduje prítomnosť **kolipázy**.

Cholesterolsteráza - podieľa sa na štiepení esterov cholesterolu

Fosfolipáza – je zodpovedná za štiepenie fosfolipidov

Pankreatická alfa amyláza – je zodpovedná za trávenie škrobu

Deoxyribonukleáza – štiepi fosfodiesterovú väzbu DNA a **ribonukleáza** RNA

REGULÁCIA PANKREATICKEJ SEKRÉCIE

Je ovplyvňovaná humorálnou aj nervovou cestou.

PARASYMPATIKUS – prostredníctvom n. vagus stimuluje pankreatickú sekréciu.

SYMPATIKUS – má na pankreatickú sekréciu inhibičný účinok

SEKRÉTIN a **CHOLECYSTOKININ (CCK)** sa podieľajú na humorálnej regulácii. Okrem toho, že obidva hormóny stimulujú tvorbu a uvoľnenie pankreatickej šťavy, potencujú svoju sekréciu navzájom – sekrétin zvyšuje sekréciu CCK a naopak.

SEKRÉTIN – je produkovaný bunkami duodena a proximálnej časti tenkého čreva a z nich je uvoľňovaný do krvi. Uvoľňuje sa pri nízkom pH, spôsobuje **sekréciu veľkého objemu pankreatickej šťavy** s vysokou koncentráciou bikarbonátov.

CCK – je produkovaný bunkami duodena a jejuna, Jeho uvoľňovanie je stimulované prítomnosťou MK a peptidov v črevnom obsahu. **Stimuluje sekréciu enzýmov** slinivky brušnej do pankreatickej šťavy.

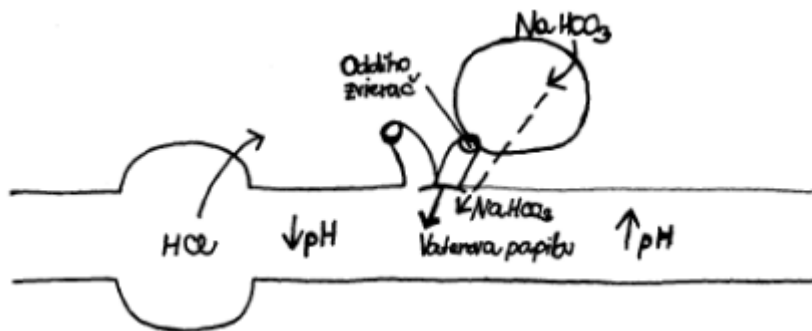
FÁZE PANKREATICKEJ SEKRÉCIE

Prebieha na 3 úrovňach – cefalická, gastrická a intestinálna fáza.

CEFALICKÁ FÁZA – je koordinovaná na úrovni CNS. Priímaná potrava dráždi chuťové a taktilné receptory v dutine ústnej, čo vedie k stimulácii **n.vagus** a k následnému zvýšeniu sekrécie pankreatickej šťavy. Šťava môže byť secernovaná aj na základe podmieneného reflexu (iniciovaný predstavou o jedle, vôňou, atď.)

GASTRICKÁ FÁZA – mechanické a chemické podráždenie receptorov v žalúdku spôsobuje zvýšenie sekrécie pankreatickej šťavy, príjem potravy a zväčšenie objemu žalúdka stimuluje sekréciu **gastrínu** → zvyšuje sekréciu pankreatickej šťavy bohatšej na enzýmy. Taktiež je sprostredkovaná aktiváciou miestnych nervových pletení n.vagus.

INTESTINÁLNA FÁZA - trávenina, ktorá prichádza do tenkého čreva dráždi receptory chemické, mechanické, a osmotické v stene duodena. Podráždenie receptorov stimuluje uvoľnenie CCK a sekrétinu. Tým sa zvýši sekrécia pankreatickej šťavy bohatšej jak na enzýmy, tak na vodu a bikarbonát.



30. Funkcie pečene – stručný prehľad hlavných funkcií pečene

JATRA

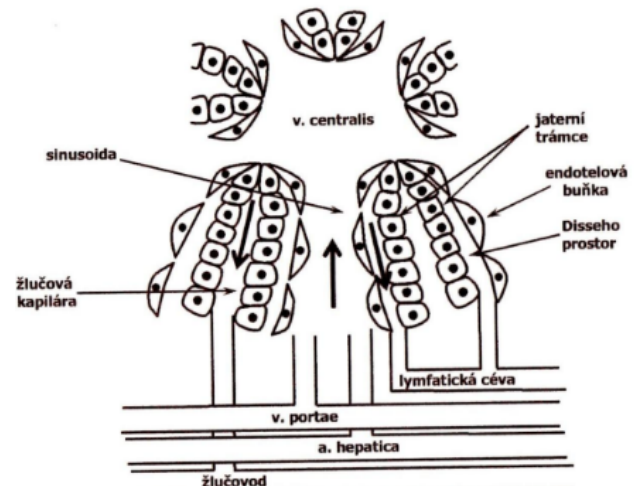
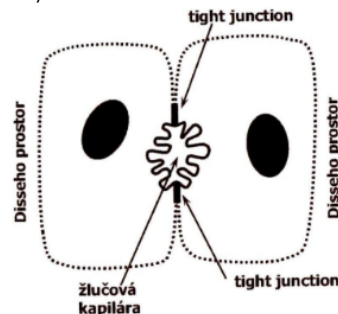
Najväčšia žľaza ľudského tela, u dospelého človeka činí asi 1,5 kg.

Pečeň je umiestnená tesne pod bránicou, z väčšej časti na pravej strane a delí sa na 4 laloky.

STAVBA PEČENE

Tkáň je tvorená bunkami – **hepatocyty**, ktoré sú zostavené do **jaterných trámecov**. Medzi trámcami prebiehajú **jaterné sinusoidy** – jedná sa o krvné kapiláry, ktorými spoločne prúdi krv z terminálnych vetví a. hepatica a v. portae. Ich stena je tvorená jednou vrstvou endotelových buniek s veľkými fenestráciami, majú preto veľkú priepustnosť pre látky s vyššou molekulovou hmotnosťou (napr. bielkoviny). Medzi endotelovými bunkami a hepatocytmi je subendotelový tzv. **Disseho priestor** – kam je filtrovaná plazma pretekajúca sinusoidami a tekutina z Disseho priestoru je odvádzaná do lymfatických ciev. Na endotelialnej výstelke jaterných sinusoid sú roztrúsené **hviezdicovité makrofágy** – **Kupfferove bunky**.

Časť hepatocytu, ktorá **nekomunikuje** s Disseho priestorom, tvorí stenu **žlčovej kapiláry** a na ňu naväzujúceho intralobulárneho žlčovodu. Počiatočný úsek intrahepatálnych žlčových ciest nemá vlastnú výstelku a ich stena je tvorená membránami dvoch k sebe priliehajúcich hepatocytov.



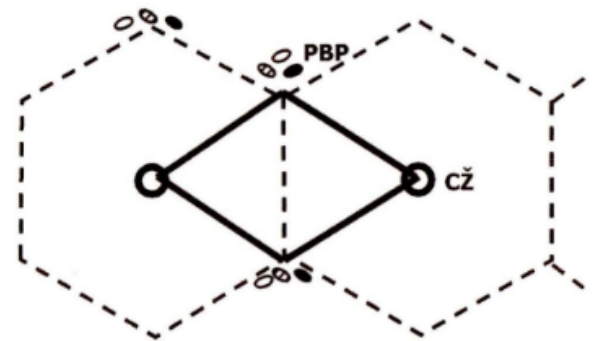
Jaterný lalôčik – základná morfológická jednotka pečene

Na priereze má približne tvar šesťuholníku, v jeho **strede je v. centralis**. Na periférii v tzv. **portobiliárnom priestore** je umiestnený interlobulárny žlčovod, interlobulárna artéria (vetva a. hepatica) a interlobulárna vena (vetva v. portae) => tvoria dokopy tzv. **jaterní trias**. Smer toku krvi a žlči je protismerný, krv tečie smerom do centra a žlč smerom k periférii lalôčiku. Takže jaterní lalôčik odvádza krv z interlobulárnej artérie a vény do v. centralis a potom do vv. hepaticae.

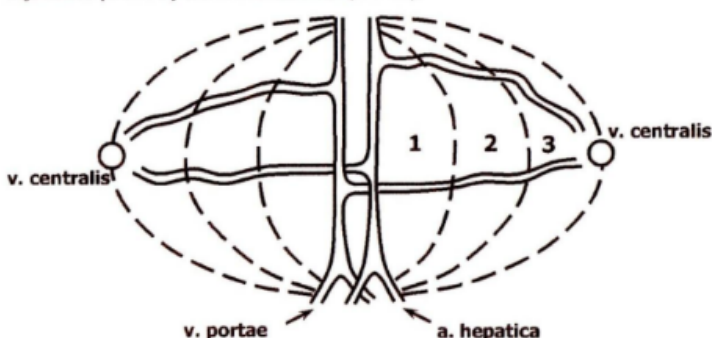
Jaterný acinus – základná funkčná jednotka pečene

V 2 protiľahlých vrcholoch sú umiestnené **centrálne žíly** a v ďalších dvoch protiľahlých vrcholoch **portobiliárne priestory** obsahujúce **jaternú trias**.

Jaterný acinus je rozdelený do 3 zón podľa vzdialenosti od ciev v ose lalôčku. Okysličená krv teda zásobuje najprv hepatocyty lokalizované okolo osy acinu. Smerom na perifériu acinu sa v pretekajúcej krvi postupne znižuje pO₂ a koncentrácia živín.



Na obrázku je znázornený aj jaterný lalôčik aj jaterný acinus.



1. PERIORTÁLNA ZÓNA – zásobovaná krvou, ktorá má pO₂ blízky arteriálnej krvi a obsahuje dostatočné množstvo krvi. Preto tu prebiehajú procesy ako – oxidácia, glukoneogeneza, syntéza bielkovín

2. INTERMEDIÁLNA ZÓNA – hranica medzi jednotlivými zonami

3. PERICENTRÁLNA ZÓNA – lokalizovaná na periférii acinu, zásobovaná krvou s nižším obsahom živín a kyslíka. Prebiehajú tu napr. redukčné reakcie, lipogeneza, glykogenolýza, detoxikácia

CIEVNÉ ZÁSOBENIE PEČENE

Krvný obeh sa delí na nutritívny a funkčný.

Nutritívny obeh – je zaistený **a. hepatica** (vetva truncus coeliacus), ktorou priteká asi 400 ml krvi do pečene.

Vetvy artérie sa vlievajú do sinusoid a ďalej do centrálnej žily.

Funkčný obeh – je zaistený **v.portae**, ktorou priteká asi 1 l krvi a privádza krv do pečene zo splachnickej oblasti – to znamená že zbiera krv z nepárových brušných orgánov. Vetvy vény sa vlievajú do sinusoid.

Spojenie nutritívneho a funkčného obehu dochádza na úrovni **jaterných sinusoid**, kde sa **mieša** arteriálna a venózna krv. Tlak krvi v portálnej žile pri vstupe do pečene je 9 mmHg, v sinusoidách asi 2 mmHg a v jaternej žile sa blíži k nule. Za fyziologických okolností je odpor krvného rečišťa pomerne nízky a krv teda preteká jednoducho.

Centrálne žily sa spájajú, krv vteká do **jaterných žíl (vv.hepaticae)**, ktoré sa vlievajú do **dolnej dutej žily**.

FUNKCIE PEČENE

V súvislosti s tráviacim traktom je najdôležitejšia funkcia pečene **tvorba a sekrécia žlči**.

Funkcie pečene sa dajú rozdeliť na **metabolické** a **nemetabolické**.

METABOLIZMUS CUKROV

Nadbytočná glukóza je v pečeni, rovnako ako vo svaloch ukladaná vo forme **glykogénu**. Pri hypoglykémii dochádza ku **glykogenolýze** a následne uvoľneniu glukózy do krvi (týmto spôsobom pečeň optimalizuje hodnotu glukózy).

Tvorba glykogénu je stimulovaná **inzulínom**.

Glykogenolýza je stimulovaná **glukagonom** a **katecholaminmi**.

Pečeň má funkciu vytvárať glukózu z „necukrových zlúčenín“ de novo => **glukoneogeneza**. Pri nedostatku glukózy v tele dochádza v pečeni k novotvorbe cukrov z niektorých AMK a glycerolu. Premena bielkovín na cukry je stimulovaná **glukokortikoidmi**.

V pečeni prebieha **aj konverzia monosacharidov** galaktózy a fruktózy na glukózu.

(môže sa pýtať na syntézu a odbúravanie glykogénu, pozri biochem)

METABOLIZMUS LIPIDOV

Najjednoduchšia forma sú MK. Najdôležitejšie sú tie, ktoré súvisia s metabolizmom kyseliny arachidonovej (nenasytená MK, 20 uhlíkov a 4 symetricky postavené dvojné väzby).

V hepatocytoch prebieha **beta oxidácia MK (zdrojom energie, prebieha v mitochondriách)**, pri ktorej dochádza k vzniku **acetyl-CoA**, ktorý vstupuje do CC, v ktorom vzniká ATP, CO₂ a H₂O.

Kondenzáciou dvoch molekúl acetyl-CoA vzniká acetoacetyl-CoA, ktorý sa v pečeni premieňa na **acetoacetát**, ten je pak transformovaný na **kys. beta - hydroxymaslovú** a **acetón**. => ide o **ketolátky**, ktoré môžu byť v tkáňach oxidované a slúžiť ako zdroj energie pri hypoglykémii (napr. pri hladovaní).

Nadbytočná glukóza (pokiaľ nie je energeticky využitá alebo skladovaná v zásobnej forme) je v pečeni transformovaná na **TAG**. Skladovanie energie vo forme tukov je energeticky výhodnejšie, pretože 1 g zásobného tuku obsahuje 2,5x viac energie než 1 g glykogénu.

V pečeni sa tvoria :

-fosfolipidy – sú súčasťou plazmatických lipoproteínov, sú dôležité pre tvorbu myelinových pochev a bunčných membrán.

-sfingolipidy – prítomné v biologických membránach, sfingomyelín, cerebrosidy, gangliosidy

-vosky – estery vyšších MK + vyšší alkohol

-cholesterol – prítomný v 2 formách (voľný a esterifikovaný), základom steroidných látok je **sterán** (cyklopentanoperhydrofenantrén), cholesterol je prijímaný potravou alebo sa tvorí v pečeni z **acetyl-CoA**, za katalýzy **HMG-CoA syntázy**. Cholesterol sa po ožiarení v koži (UV žiarenie) metabolicky mení zo 7-dehydrocholesterolu na cholekalciferol, ktorý sa dvakrát hydroxyluje v pečeni a ľadvinách a vzniká **kalcitriol** – aktívny vitamín D. Túto reakciu podporuje vo finálne hormón prišitých teliesok – parathormón.

Cholesterol slúži k syntéze **steroidných hormónov (kortikoidy)** a **pohlavných hormónov (cholesterol → pregnenolon → progesterón)**. Výnimka je **choriový gonadotropín (glykoproteín)**, produkovaný v priebehu tehotenstva syncytiotrofoblastom, stimuluje rast žltého telieska, ktoré tvorí estrogény a progesterón

METABOLIZMUS BIELKOVÍN

V pečeni prebieha **DEAMINÁCIA aminokyselín** => odstránenie aminoskupiny je nevyhnutné pred využitím AMK v CC a pred konverziou AMK na cukry, či tuky. Činnosťou črevných baktérií pri deaminácii vzniká **amoniak**, ktorý je z tela odstraňovaný vo forme močoviny. **Močovina** vzniká v hepatocytoch z CO₂ a dvoch molekúl amoniaku. Amoniak má toxický účinok na nervové bunky, preto jeho zvýšená koncentrácia vedie k poškodeniu mozgu, ktoré sa v tejto súvislosti označuje ako **jaterná encefalopatia**.

V hepatocytoch vznikajú všetky plazmatické bielkoviny s výnimkou imunoglobulínov, ktoré vznikajú v plazmatických bunkách.

V pečeni prebieha vzájomná **premena neesenciálnych AMK**, reakciu katalyzujú **transaminázy**. Zvýšená koncentrácia týchto enzýmov je známkou niektorých patologických procesov, napr. poškodenie hepatocytov, infarkt myokardu.

NEMETABOLICKÉ FUNKCIE PEČENE

Imunitná funkcia – na jaterných sinusoidách sa nachádzajú makrofágy Kuppferove bunky, fagocytujú baktérie a ich toxíny prichádzajúce cestou v. portae z brušnej dutiny

Zásobná funkcia – sú zásobárňou vitamínu A, D, B₁₂, v pečeni je ukladané nevyužitú železo vo forme feritínu, menšia časť ako hemosiderín. V pečeni je rovnako skladovaná meď, ale nadbytok tohto prvku je vylučovaný do žlči.

Hemokoagulácia – vzniká tu väčšina koagulačných faktorov s výnimkou f. III a f. IV

Faktor číslo. II, VII, IX, X ich vznik prebieha len za prítomnosti vitamínu K

Detoxikácia a exkrécia – pečeň odstraňuje z organizmu jak exogénne látky (alkohol, lieky, jedy) tak endogénne látky (katecholamíny, steroidné hormóny, cholesterol, bilirubín). Niektoré sú vylučované

v nezmenenej podobe, rada z nich je pred vylúčením chemicky upravená. V prvej fáze prebiehajú oxidačné, hydroxylačné, redukčné a ďalšie chemické reakcie. Spočívajú v zabudovaní kyslíka do metabolitu vylučovanej látky. V druhej fáze je metabolit konjugovaný s niektorou hydrofilnou látkou (napr. kys. glukuronová, taurín, glycin...) čím sa zvýši rozpustnosť vylučovanej látky vo vode a uľahčí sa jej exkrécia z tela. Konjugovaný produkt sa vylúči do žlči alebo do moču.

Krvotvorba – Hepatocyty produkujú **erytropoetín** – hlavný regulačný faktor erytropoézy.

Endokrinná funkcia – pečeň zasahuje do metabolizmu vitamínu D

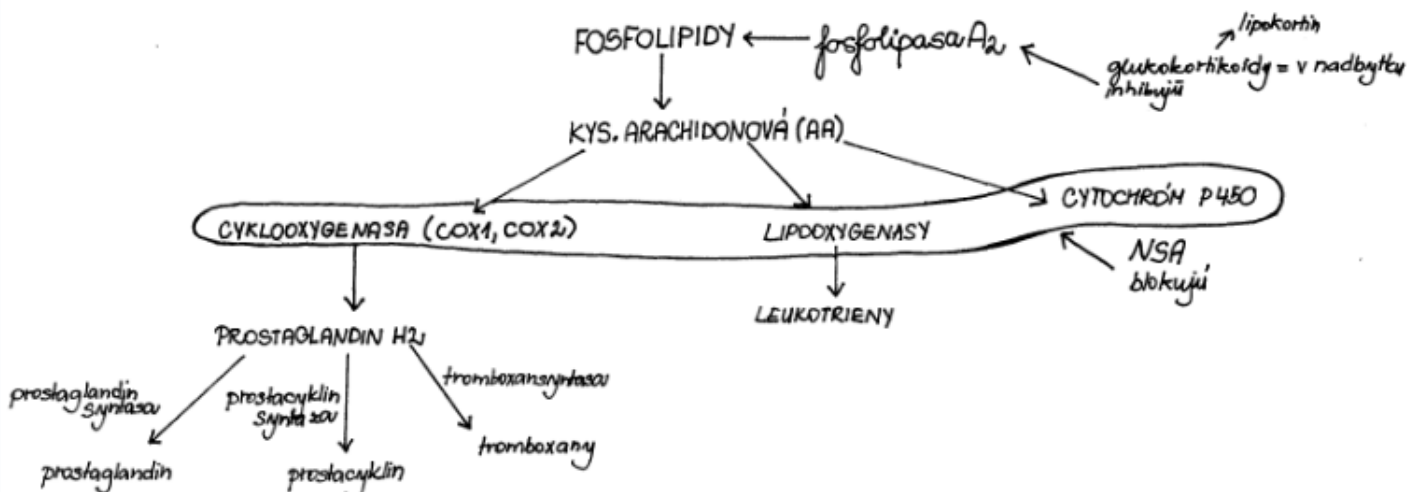
(hydroxylujú cholekalciferol na 25-hydroxycholekalciferol)

Je tu vytváraný angiotensinogen (prekursor angiotenzínu II – vazokonstriktor)

Podieľajú sa na konverzii tyroxínu na trijódthyronín.

Termoregulácia - produkcia tepla, teplota krvi otekajúca z pečene je asi 40 stupňov celzia

METABOLIZMUS KYSELINY ARACHIDONOVEJ



Pôsobením fosfolipasy A2 na fosfolipidy v membránach buniek sa uvoľní **kyselina arachidonová** (AA, nenasýtená MK, 20:4). Kyselina arachidonová sa potom dostáva do metabolického deja. Pôsobí na ňu enzým, ktorý sa vyskytuje v 2 základných formách :

COX1 – cyklooxygenasa 1 – ubikvitárny enzým, vyskytuje sa prakticky všade, predovšetkým za fyziologických stavov (napr. žalúdok, črevo, ľadviny).

COX2 – cyklooxygenasa 2 – je indukčná, to znamená, že sa exprimuje a začne sa účastniť svojich reakcií len v miestach, v ktorých prebieha nejaký patologický dej. Najčastejšie zánetlivý proces. Za jej aktivitu sú zodpovedné bunky súvisiace so zánetom – makrofágy, synoviálne bunky.

Vďaka ich pôsobeniu vznikne **prekurzor PROSTAGLANDIN H2** (odvodený od prostaty, kedysi sa myslelo, že prostaglandiny sú jej produkty, H – určuje chemickú štruktúru, 2 – počet dvojných väzieb). Na tento prekursor pôsobia ďalšie enzymatické cesty a tvoria z neho 3 základné skupiny látok :

-PROSTAGLANDÍNSYNTASA (ubikvitárna) – produkt je **prostaglandín** – vzniká prakticky všade (napr. cievy, krvné doštičky tráviaci trakt), významným spôsobom ovplyvňujú **lokálne** tieto orgány v ktorých sa nachádzajú, ďalej majú účinok na vazokonstrikciu, vazodilatáciu, bronchokonstrikciu, bronchodilatáciu, ovplyvňujú fertilitu, jeden z ich analógov sa používa ako abortívna látka – dramatickým spôsobom zvyšuje kontrakciu matrice.

-PROSTACYKLINSYNTAZA (v endotelii) – produkt je **prostacyklín** – látka tvorená cievnu stenou, rozširuje cievy, bráni adhézií krvných doštičiek a tým aj zrážaniu krvi. Prostacyklín je antagonist tromboxanu A2.

-TROMBOXANSYNTAZA (v trombocytoch) – produkt je **tromboxan A2** – má vazokonstrikčný účinok a stimuluje agregáciu doštičiek, čiže tvorí sa v aktivovaných doštičkách, ktoré sa stretli s kolagénom, po tom ako sme si poranili tepnu alebo žilu. TXA2 sa metabolizuje na TXB2, ktorý je neúčinný.

Ďalšia metabolická cesta, ktorou môže byť kys. AA metabolizovaná sú **LIPOOXYGENASY**, vďaka ich pôsobeniu vznikajú **LEUKOTRIENY**. Odpoveď na otázku v ktorých bunkách sú produkované ? Látky, ktoré sú produkované leukocytmí a majú 3 dvojné väzby „trien“ A odpoveď na otázku, kde sa berú? – je vysvetlené na schéme (obrázok). Leukotrieny sa účastnia zánetu, podporujú chemotaxu.

Posledná metabolická cesta, ktorá sa môže týkať kys.AA je cez enzým CYTOCHRÓM P450.

EIKOSANOIDY – sú zlúčeniny odvodené od nenasýtených MK s reťazcom dlhým 20 uhlíkov. Do ich skupiny radíme – prostaglandíny, prostacyklíny, leukotrieny.

Regulačným miestom v tomto systéme sú **GLUKOKORTIKOIDY** (steroidné hormóny, produkované v kôre nadadvin), ich hlavnou funkciou je účinok na metabolizmus sacharidov. Glukokortikoidy podporujú syntézu **lipokortinu**, ktorý má **inhibičný vplyv** na fosfolipasu A2, čiže tlmí tvorbu týchto pôsobkov (popísaných vyššie). Čiže glukokortikoidy majú **protizápalový účinok**, ale majú účinok aj na to, že podporujú syntézu lipokortinu, ktorý má inhibičný vplyv a znižuje tvorbu prostaglandínov, prostacyklínov a leukotrienov. Napr. prostaglandíny (PGI2) sú súčasťou ochranného gelu, ktorý je na vnútornej strane žalúdka, vytvára ochrannú vrstvu proti pôsobeniu kyslého prostredia, ktoré zaistuje HCl.

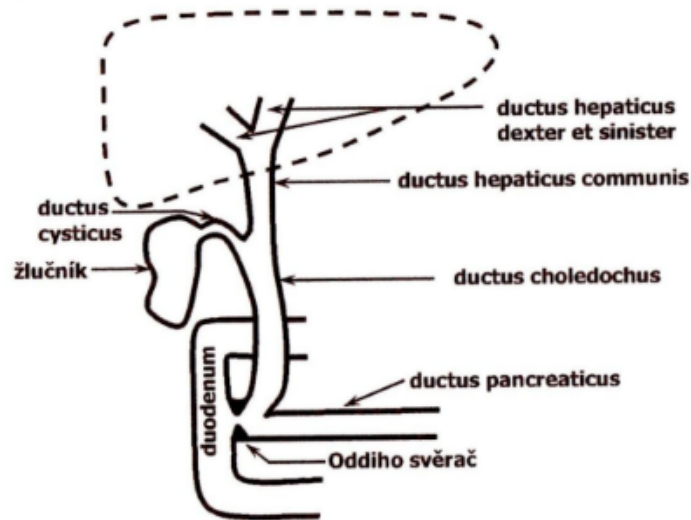
Glukokortikoidy, tým že bránia tvorbe leukotrienov, sa používajú pri liečbe astmy.

NSA – nesteroidné antiflogistika, napríklad acylpirín – niekedy sa vyskytuje nežiadúci účinok, pri dlhodobom užívaní sa môžu vytvoriť žalúdočné vredy

31. Funkcie žlčníku (mechanizmus sekrécie žlči, regulácia sekrécie žlči a vyprázdňovanie žlčníku, zloženie a funkcia žlči)

ŽLČ

Žlč je produkovaná jaternými bunkami a je tvorená permanentne vo veľkom množstve. Z kapilár je žlč odvádzaná do **intrahepatálnych žľčovodov** a potom do **interlobulárnych žľčovodov**, ktoré sú spolu s kapilármi označované ako **intrahepatálne žľčovody**. Z intrahepatálnych žľčovodov vystupujú **ductus hepaticus dexter et sinister**, ich spojením vzniká **ductus hepaticus communis**, ktorý sa spojuje s **ductus cysticus**, ich spojením vzniká **ductus choledochus**, ktorý samostatne, alebo s pankreatickým vývodom ústia na **Vaterovej papile** v duodenu. Ústie žľčovodu je obkružené vrstvou hladkej svaloviny => tzv. **Oddiho zvieráč**.



ZLOŽENIE A MNOŽSTVO ŽLČI, SKLADOVANIE ŽLČI V ŽLČNÍKU

Denná produkcia žlči je 0,5-1 liter denne, pH 7,1-7,3

Hlavné zložky žlči :

- voda 97%
- elektrolyty
- bilirubín a biliverdín – dostávajú sa do žlči z metabolizmu krvného farbiva, degradáciou Hb
- cholesterol
- mastné kyseliny
- lecitín (je hlavný fosfolipid žlči)
- soli žľčových kyselín – Na⁺, K⁺

Žlč, ktorá je kontinuálne tvorená v pečeni, je v období medzi jedlami skladovaná v **žlčníku**. Žlčník je vakovitý orgán, na spodnej ploche pečene, jeho objem je **asi 50-100ml**. Žlč sa musí v žlčníku významne koncentrovať, dochádza tu k resorpcii niektorých elektrolytov (Na⁺, Cl⁻), ktorá je nasledovaná resorpciou vody.

Finálna žľčníková žlč obsahuje v porovnaní s **jaternou žľčou**, nižšiu koncentráciu Na⁺, Cl⁻ a bikarbonátov, naopak koncentrácia K⁺ a Ca²⁺ je vyššia. Koncentrácia žľčových kyselín, cholesterolu, bilirubínu, lecitínu je v žľčníkovej žlči vyššia. pH žľčníkovej žlči je kyslejšie.

TVORBA ŽLČI A JEJ REGULÁCIA

V hepatocytoch sú z cholesterolu vytvárané **primárne žľčové kyseliny** (kys. cholová a kys. chenodeoxycholová) Soli žľčových kyselín (Na⁺ a K⁺) sú konjugované s glycinom alebo taurinom (deriváty cystínu) a sú vylučované do žlči. **Sekundárne žľčové kyseliny** (kys. deoxycholová a kys. lithocholová) sa tvoria v čreve pôsobením črevných baktérií.

Väčšina žľčových kyselín je v čreve resorbovaná do krvi a krvou sú kyseliny transportované späť do pečene, kde sú opäť vylúčené do žlči. Cirkulácia žľčových kyselín medzi pečeňou a črevom sa označuje ako **enterohepatálny obeh**. Len malá časť žľčových kyselín sa v čreve nevstrebáva a opúšťa telo stolicou.

Soli žľčových kyselín podstatne znižujú povrchové napätie, a tak rozptyľujú tuky na jemné kvapôčky. Tento proces sa nazýva **emulgácia tukov**. Tým sa uľahčuje pôsobenie enzýmov, ktoré trávia tuky. Pomocou **micel** sú vitamíny a natrávené tuky dopravené ku kartačovému lemu enterocytov. Tu sa lipofilné látky uvoľnia z micel a sú resorbované do enterocytu. **Micely** umožňujú transport hydrofóbných látok vo vodnom prostredí.

REGULÁCIA – nedostatok žľčových kyselín zvyšuje tvorbu žľčových kyselín, ich nadbytok má opačný účinok.

CHOLERETIKA – sú látky, ktoré stimulujú sekréciu žlči. Medzi najvýznamnejšie choleretika patrí :

SEKRÉTIN – zvyšuje sekréciu bikarbonátov do žlči v žľčovodoch

ŽLČOVÉ KYSELINY – ktoré síce tlmia tvorbu nových žľčových kyselín v pečeni, ale zároveň svojím osmotickým pôsobením zväčšujú objem secerovanej žlči.

SEKRÉCIA ŽLČE

Na lačno je Oddiho zvierač kontrahovaný a žlč tečie do žlčníku, kde je skladovaná a zahusťovaná. Po prijíme potravy sa žlčník kontrahuje a dochádza k relaxácii Oddiho zvierača a žlč odteká žlčovým vývodom do duodena.

Kontrakcia žlčníku je stimulovaná :

- parasympatikom cestou n.vagus
- humorálne účinkom CCK

Sekrécia CCK je stimulovaná hlavne prítomnosťou MK a AMK v duodene, CCK stimuluje sekréciu pankreatickej šťavy bohatej na enzýmy a zvyšuje účinok sekrétiu na sekréciu pankreatickej šťavy.

Cholagoga – sú látky stimulujúce vyprázdňovanie žlčníku (patria medzi ne CCK, niektoré zložky potravy stimulujúce produkciu tohto hormónu, hlavne tuky).

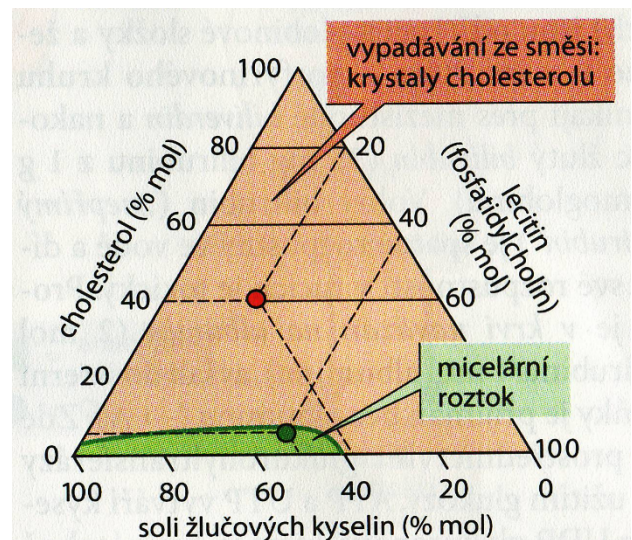
(toto je dôležité vedieť, chce to vysvetliť na skúške aj s obrázkom ☹ !!!)

Pokiaľ hladujeme, tak žlč sa hromadí v žlčníku a nemá potrebu odtekať do tenkého čreva. Dôležité je, aby žlč v žlčníku zostala v tekutom stave, musia byť splnené 3 podmienky :

Vyváženosť 3 komponent od 0 – 100%

- cholesterol – čím menej, tým lepšie
- lecitin, fosfatidylcholin
- soli žlčových kyselín

K tomu aby žlč zostala v žlčníku tekutá, musí byť veľmi malé množstvo cholesterolu, približne 40% lecitínu, 50% žlčových kyselín. Akákoľvek hodnota, ktorá zvýši množstvo cholesterolu nad túto líniu vedie k precipitácii (zrážane) častíc a zahájí tvorbu žlčových kameňov cholesterolového typu.



TRÁVENIE A VSTREBÁVANIE

Vyvážená ľudská strava obsahuje (okrem vody, minerálov, vitamínov) tri základné druhy živín: cukry, tuky, bielkoviny.

Trávenie – je proces, pri ktorom tráviace enzýmy pôsobia na jednotlivé živiny a postupne ich rozkladajú na jednoduchšie látky. **Tráviace enzýmy** – sú súčasťou slín, žalúdočnej a pankreatickej šťavy, nachádzajú sa na kartáčovom leme enterocytov a vo vnútri týchto buniek. **Žlč** síce neobsahuje tráviace enzýmy, ale jej prítomnosť v čreve je nevyhnutná pre normálne trávenie predovšetkým tukov.

Vstrebávanie – z tráviaceho traktu prebieha v závislosti na type resorbovanej látky pasívnym transportom (osmóza, prostá a facilitovaná difúzia), aktívnym transportom, sekundárne aktívnym transportom. Malá časť látok je vstrebávaná v dutine ústnej (napr. niektoré lieky) a v žalúdku (napr. alkohol). Rozhodujúci podiel natrávených živín, minerálov, vody a vitamínov prebieha **v tenkom čreve**, ktorý vďaka systému slizničných rias, klkov a mikrokľkov poskytuje rozsiahlu resorpčnú plochu. **V hrubom čreve**, hlavne v jeho proximálnej časti dochádza k resorpcii zostávajúceho podielu iónov, vody a vitamínov, zatiaľ čo živiny z potravy sa tu neresorbujú. **Kľúčovým miestom** z hľadiska trávenia a vstrebávania je **tenké črevo**, v ktorom pôsobí väčšina tráviacich enzýmov, do ktorého je secernovaná žlč a kde sú vďaka morfológickému usporiadaniu sliznice ideálne podmienky pre vstrebávanie látok.

32. Trávenie a resorpcia sacharidov. Glykémia a jej regulácia

V bežnej strave tvorí viac než polovicu cukrov **škrob**. Škrob je **polysacharid**, skladá sa z niekoľko molekúl glukózy. Menšia časť sacharidov je prijímaná vo forme **disacharidov** – **laktózy** (mliečny cukor) a **sacharózy** (repný cukor). Zanedbateľné množstvo je do tela prijímané vo forme **monosacharidov** – **glukózy** a **fruktózy**.

Trávenie cukrov začína v **ústach**, kde **slinná alfa amyláza**, zahajuje štiepenie škrobu. Optimálne **pH** pre činnosť tohto enzýmu je **6,5**. Po prestupe traveniny do **žalúdku** je činnosť tohto enzýmu inaktivovaná nízkym pH.

Trávenie škrobu pokračuje v **tenkom čreve**, kde je polysacharid trávený **pankreatickou amylázou**.

Obidve amylázy sú produkované acinárnymi bunkami slinných žliaz a exokrinnnej časti pankreatu.

Škrob je **amylázami** štiepený na **maltózu**, **maltotriózu** a **alfa-dextrín**.

Disacharidy z potravy a medziprodukty trávenia škrobu sú v tenkom čreve sú trávené pomocou enzýmov kartáčového lemu enterocytov.

Laktáza – štiepi **laktózu** na glukózu a galaktózu

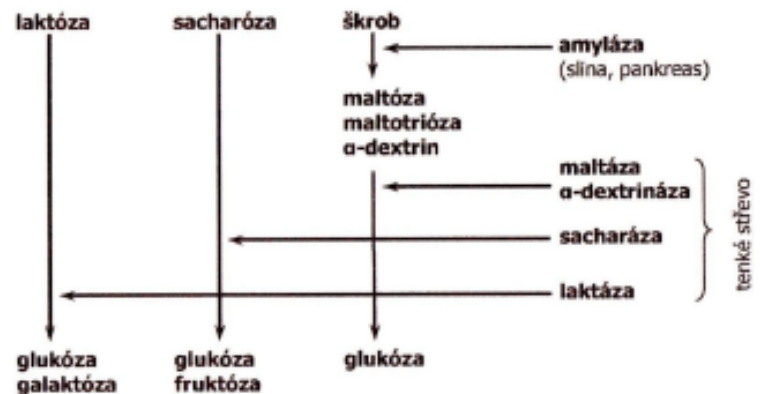
Maltáza – štiepi **maltózu** na glukózu a glukózu

Sacharáza – štiepi **sacharózu** na glukózu a fruktózu

Alfa dextrináza – štiepi **maltotriózu** na alfa dextríny

V potrave je prítomná aj **diétna vláknina**

(tvorená nestráviteľnými polysacharidmi), túto diétu vlákninu sú schopné spracovávať kvasné baktérie v hrubom čreve.



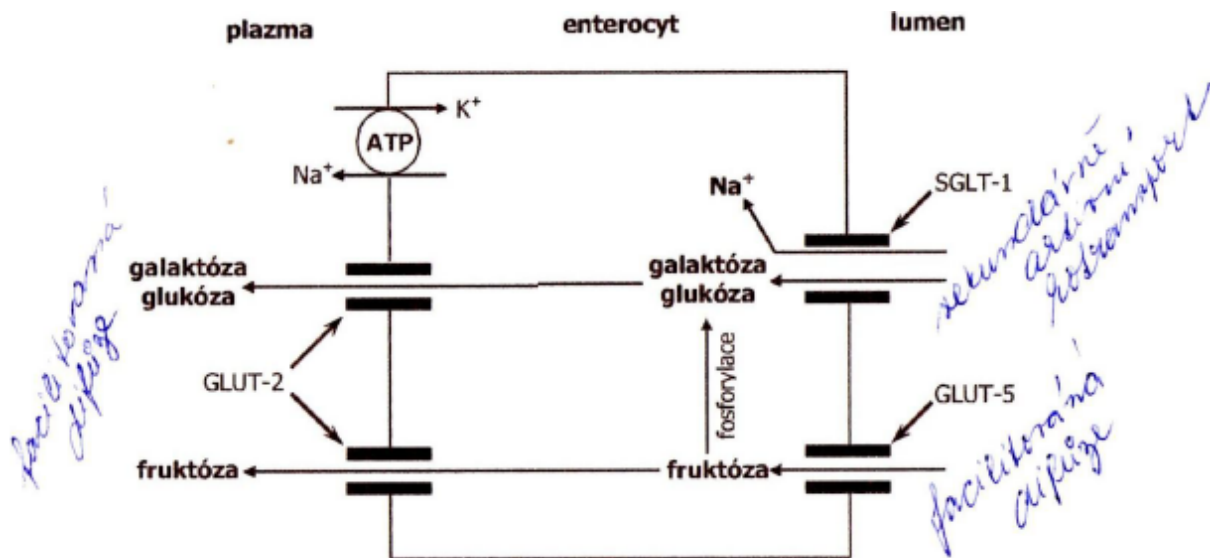
VSTREBÁVANIE CUKROV

Cukry sú vstrebávané len vo forme **monosacharidov**, vstrebávanie prebieha hlavne v **proximálnej časti tenkého čreva**.

Glukóza + galaktóza sú resorbované pomocou **SGLT1**. SGLT1 je glukózový transportér závislý na sodíku, ide o prenos glukózy proti koncentračnému spádu bunky, vyžaduje dodanie energie vo forme ATP.

Fruktóza je vstrebávaná **facilitovanou difúziou**, ktorá je nezávislá na sodíku, prebieha po koncentračnom spáde bunky, nevyžaduje dodanie energie (difúzia je sprostredkovaná transportérom **GLUT 5**).

Vo vnútri črevnej bunky je väčšina fruktózy **fosforylovaná** a konvertovaná na glukózu, tým sa zníži intracelulárna koncentrácia fruktózy, čo napomáha ďalšej resorpcii tohto monosacharidu. Z enterocytov do plazmy prechádzajú monosacharidy facilitovanou difúziou (difúziu zabezpečuje **GLUT2**).



GLYKÉMIA A JEJ REGULÁCIA

Pečeň udržiava v rovnováhe **glykémiiu** organizmu, funguje ako tzv. „**glukostat**“. Pri zvýšenej glykémii sa glukóza vychytáva v pečeni a premieňa sa na **jaterný glykogén** (glykogeneza = tvorba glykogénu). To znamená, že v pečeni sa skladuje glukóza vo forme glykogénu rovnako ako vo svaloch.

Porovnanie : pečeň 100g a svaly 300-400g zásobného glykogénu.

Pri nedostatku glukózy v krvi sa **jaterný glykogén odbúrava** a uvoľňuje glukózu do krvi (glykogenolýza = rozklad glykogénu).

Pečeň je hlavným orgánom **glukoneogenezy**.

Tvorba glukózy z iných zdrojov napr. laktát, AMK (necukrové zložky), ide o reakciu sprostredkovanú **glukokortikoidmi**. Dlhodobá zvýšená hladina glukokortikoidov vedie k ochoreniu diabetes mellitus.

Pokiaľ je príjem cukrov dlhodobý nadbytočný, ukladá sa v tkanivách vo forme tukov.

Fyziologická glykémia – 3,4-5,6 mmol/l

Mechanizmy, ktoré regulujú glykémiiu :

- ➔ Hladinu krvného cukru **zvyšuje** : glukagón, kortizol, adrenalín, STH
- ➔ Hladinu krvného cukru **znižuje** : inzulín

33. Trávenie a resorpcia lipidov, transportné formy lipidov v plazme

V bežnej strave sú najviac **zastúpené TAG**, označované taktiež ako **neutrálne tuky**, v menšej miere pak **fosfolipidy** a **cholesterol**. Tuky sa do tráviaceho traktu môžu dostávať rovnako z **endogénnych zdrojov**, ako je napríklad lecitín, fosfolipidy a cholesterol **zo žlči**.

Trávenie neutrálnych tukov je zahájené v ústach (**linguálna lipáza** – Ebnerove žľazy na dorsu jazyka), pokračuje v žalúdku pôsobením **žalúdočnej lipázy** => z kvantitatívneho hľadiska majú obidva enzýmy u zdravého človeka zanedbateľný význam, ich dôležitosť stúpa pri poruchách sekrécie enzýmov v exokrinnej časti pankreatu.

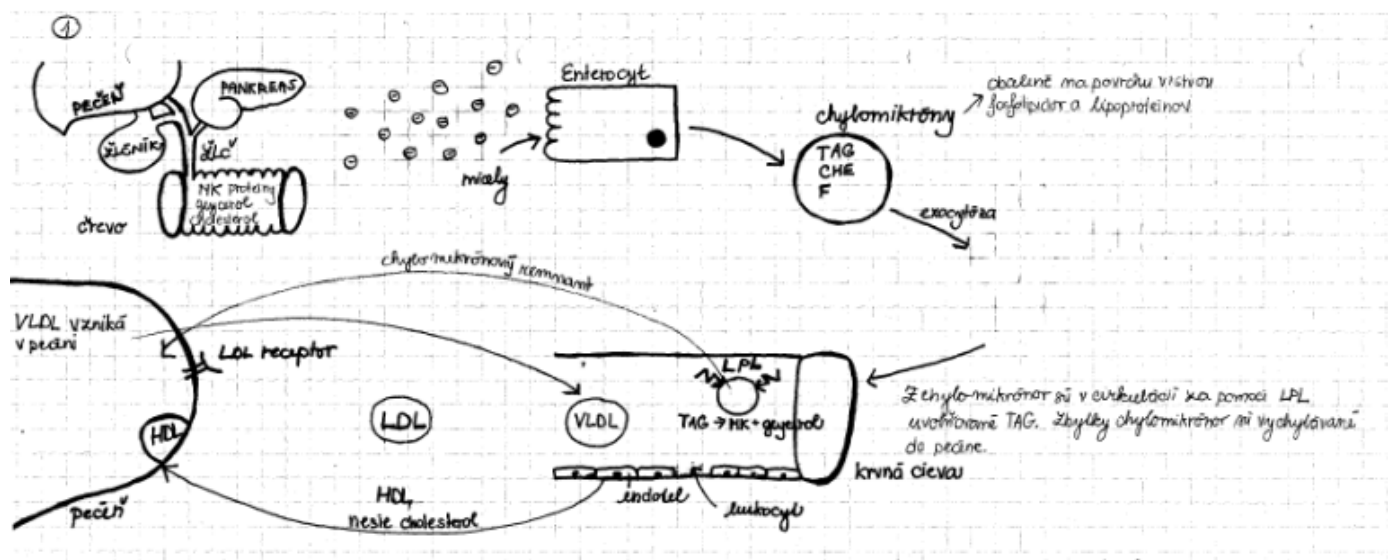
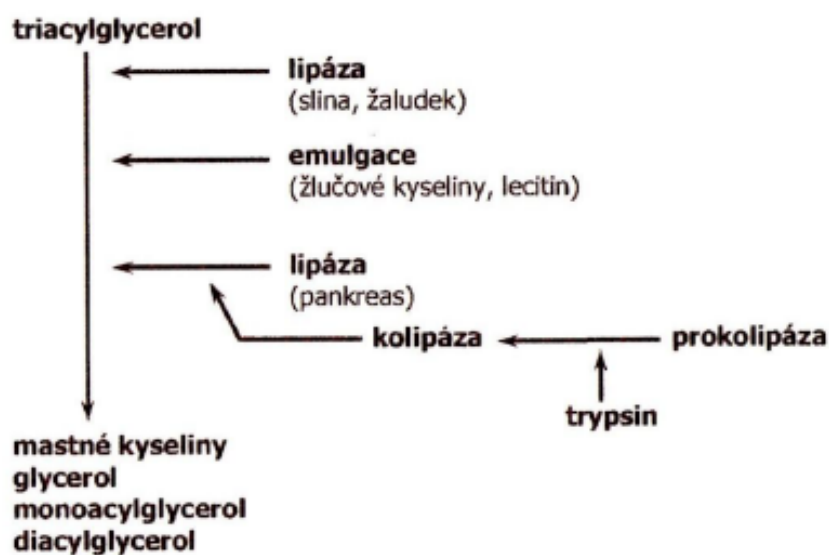
Nadôležitejším enzýmom pre trávenie tukov je **pankreatická lipáza**, pre jej efektívne pôsobenie je nevyhnutná **emulgácia tukov**, vďaka ktorej sa zväčšuje plocha, na ktorej sa môže enzým uplatniť. **Pankreatická lipáza** je účinná

len za prítomnosti **kolipázy** (enzým, ktorý je secernovaný do pankreatickej šťavy v neaktívnej forme ako **prokolipáza**, za jej aktiváciu v tenkom čreve je zodpovedný **trypsin**).

Konečnými produktami trávenia **TAG** sú **voľné MK**, **glycerol**, **mono** a **diacylglyceroly**.

Cholesterol je v potrave prítomný vo **forme esterov cholesterolu**, sú štiepené pankreatickou **cholesterolesterázou** na MK a cholesterol.

Fosfolipidy sú trávené pankreatickou fosfolipázou (secernovaná v neaktívnej forme **profosfolipáza** a aktivuje ju trypsín) na **lyzofosfolipidy** a MK.



VSTREBÁVANIE TUKOV

Produkty trávenia tukov a vitamíny rozpustné v tukoch sú zabudované do **micel** v tenkom čreve. Ich povrch (povrch micel) je tvorený **soľami žlčových kyselín**. Soli žlčových kyselín majú svoju polárnu časť orientovanú smerom von a hydrofóbnu časť smerom do micely. Keďže micely nesú na svojom povrchu rovnaký náboj (záporný náboj) nezhlukujú sa. Micely sú črevnými pohybmi dopravované z lumen čрева na povrch kartačového lemu enterocyty. Tu sa produkty trávenia tukov z micel uvoľňujú a lipofilné látky jednoducho prestupujú cez luminálnu membránu enterocyty prostou alebo facilitovanou difúziou. **Zostávajúca časť micel**, teda soli žlčových kyselín sa vracajú späť do čрева, kde sú využité pre tvorbu nových micel. Vstrebané žlčové kyseliny sú krvou transportované do pečene, kde sú znovu vylúčené do žlči => **enterohepatálny obeh**. Väčšina soli žlčových kyselín sa vstrebáva až v ileu buď kotransportom s Na⁺ alebo samostatnou difúziou.

Tuky sa resorbujú hlavne v proximálnej časti tenkého čрева.

Vo vnútri enterocyty sú produkty trávenia tukov znovu spracované. Dochádza k **reesterifikácii** TAG, CH, FOSFOLIPIDOV. Tieto látky sú pak zabudované do veľkých kvapôčok zvaných **chylomikróny**. Na povrchu sú chylomikróny obalené vrstvami lipoproteínov a fosfolipidov. **Chylomikróny** sú exocytózou dopravené z enterocyty do lymfatických kapilár a s lymfou sú transportované do plazmy. Iba MK s krátkym reťazcom, ich rozpustnosť je vo vode väčšia, nie sú zabudované do chylomikrónov ale prechádzajú priamo **do kapilárnej krvi**. **Lipoproteinová lipáza - enzým obsiahnutý v kapilárach tukovej tkáňe a tkáňe využívajúce MK ako zdroj energie (napr. myokard)**. LPL katalyzuje ich uvoľnenie z triacylglycerolov v chylomikrónoch. Produkty štiepenia MK a glycerol sú uvoľnené do krvi. **MK** sú transportované krvou k potrebným bunkám vo väzbe na albumín. (MK sú hlavným zdrojom energie pre myokard, svaly).

Glycerol je transportovaný do pečene, kde je **fosforylovaný** a môže byť využitý pre syntézu glukózy alebo lipidov (pod vplyvom hormónov napr. glukokortikoidov).

Lipidy sú v krvi transportované prostredníctvom makromolekulárnych komplexov **lipoproteínov**. Druhá možnosť je väzba na albumíny, ku ktorej dochádza v prípade voľných neesterifikovaných MK.

Lipoproteíny sú častice sférického tvaru tvorené jadrom a obalom. V jadre sú sústredené hydrofóbne TAG a estery cholesterolu. Obal je tvorený fosfolipidmi, neesterifikovaným cholesterolom a jednou alebo viacerými špecifickými bielkovinami označovaný ako apolipoproteíny.

VLDL = vzniká v pečeni. Sú to lipoproteíny s veľmi nízkou hustotou. Jadro je bohaté na TAG. Hlavná úloha je transport TAG do periférnych tkáni. Po hydrolýze TAG lipoproteinovou lipázou sa VLDL mení na IDL a potom LDL.

LDL = vznikajú z IDL častíc. Jadro je bohaté na estery cholesterolu. Ich hlavná funkcia je transport cholesterolu bunkám. Odstránenie LDL z plazmy sa uskutočňuje prostredníctvom LDL receptorov (receptory sú buď v pečeni alebo na cirkulujúcich leukocytoch).

Vnútro ciev vystiela endotel, endotel produkuje **prostaglandíny**, ktoré znižujú povrchové napätie a umožňujú lineárny prúd. Endotely sú spojené veľmi pevne **systémom tight junction**, čiže sú nepriepustné. Pokiaľ je endoteliálna vrstva porušená, tak sa obnaží subendoteliálna vrstva, na ktorú nasadne **leukocyt**. Leukocyty jak sa aktivujú, tak sa u nich **imprimujú receptory** pre LDL častice. Keďže LDL častice majú v sebe pôvodný cholesterol, nasadnú na leukocyt on sa zväčší a premení sa v **penové bunky**. Po čase zanikne ale ten cholesterol sa tu vysedimentuje => proces, ktorý rozhoduje o tom, či bude pokračovať v zmysle **aterogenézy – sklerotický rozvoj**.

HDL = lipoproteíny s najvyššou hustotou. Sú produkované v pečeni.

Na rozdiel od LDL častíc majú HDL častice cholesterolu menej, respektíve žiadny, môže ho prijímať extrakciou z periférnych tkáni. Hlavná funkcia je reverzný transport cholesterolu z periférie späť do pečene.

Existujú častice, ktoré môžu cholesterol vnášať do našich ciev a spustiť aterogenezu ale aj častice, ktoré naopak ho môžu vyťahovať z rizikových miest → napr. aorta, koronárky, artérie hlavy.

V pečeni je cholesterol poskytnutý **regulárnym metabolizmom** → kde sa z neho vytvorí napr. nejaký steroidný hormón, napr. vitamín D alebo sa uskladní.

Nie je zásadné absolútne množstvo týchto častíc ale ich vzťah, pomer

34. Trávenie a resorpcia proteínov. Význam bielkovín v potrave človeka.

Bielkoviny, ktoré sú trávené a vstrebávané v tráviacej trubici sú :

-endogénneho pôvodu

-exogénneho pôvodu

Exogénne bielkoviny prichádzajú do GIT s potravou. Zdrojom endogénnych bielkovín sú buď tráviace šťavy alebo odlúpané bunky črevnej sliznice.

TRÁVENIE BIELKOVÍN zahajuje v žalúdku **enzým pepsín**, ktorý je produkovaný hlavnými bunkami žalúdočných žliazok v neaktívnej forme ako pepsinogén. **Aktivácia pepsinogénu na pepsín** prebieha vďaka nízkemu pH žalúdočnej šťavy. Aktívny **pepsín je inaktívovaný** pôsobením alkalickej pankreatickej šťavy po príchode tráveniny do dvanástnika.

Trávenie bielkovín pokračuje v tenkom čreve pôsobením pankreatických enzýmov **trypsínu, chymotrypsínu, elastázy a karboxypeptidázy A a B**. Rovnako ako pepsín sú pankreatické enzýmy produkované **v neaktívnej forme**.

Žalúdočný pepsín a všetky pankreatické proteolytické enzýmy s výnimkou obidvoch karboxypeptidáz sú **endopeptidázy** -> štiepia peptidové väzby vo vnútri bielkovinovej molekuly a produktom ich tráviacej činnosti sú **oligopeptidy o niekoľkých AMK**.

Karboxypeptidázy A a B sú **exopeptidázy**, ktoré odštiepujú jednotlivé AMK na karboxylovom konci bielkovinového reťazca. V kartáčovom leme a dokonca aj v cytoplazme enterocytov sú prítomné črevné **peptidázy a aminopeptidázy**, ktoré dokončujú trávenie bielkovín **rozštiepením peptidov na jednotlivé AMK**.

VSTREBÁVANIE BIELKOVÍN

V tenkom čreve je väčšina bielkovín natrávená na jednotlivé **AMK a oligopeptidy**.

Na luminálnej strane enterocytu sú prenášané **sekundárne aktívnym transportom so sodíkom alebo pomocou facilitovanej difúzie**.

Existujú napríklad prenášače pre bazické, neutrálne, či dikarboxylové kyseliny.

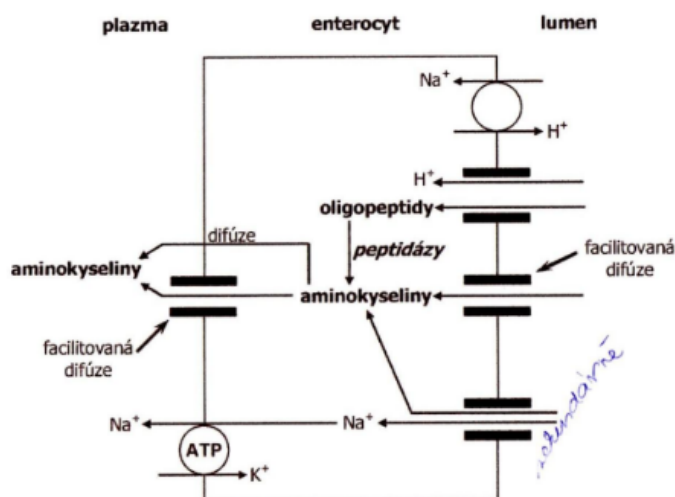
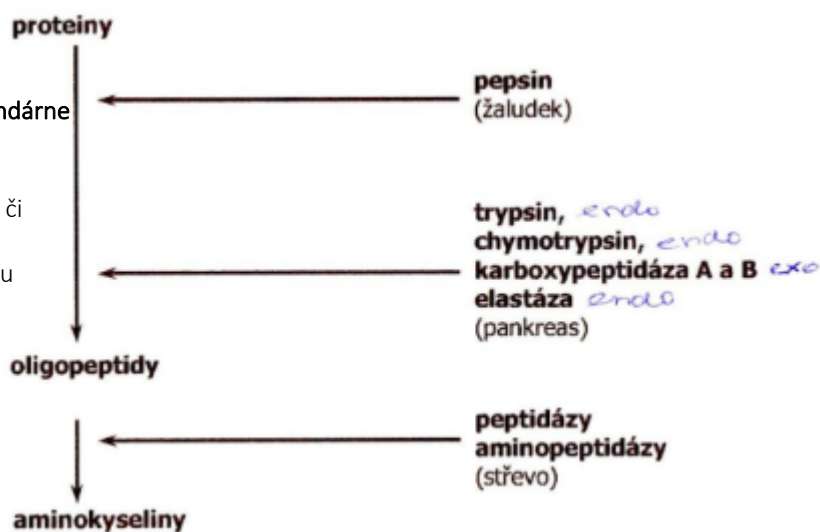
Oligopeptidy sú cez luminálnu membránu enterocytu vstrebávané pomocou kotransportu s H^+ .

Hnacou silou pre tento prenášač zaisťuje Na^+/H^+ výmenník luminálnej membrány, ktorý prenáša H^+ dovnútra a Na^+ von z bunky.

V enterocytoch sú oligopeptidy rozštiepené peptidázami na AMK.

Vo vnútri enterocytu sa nachádzajú AMK, ktoré sú konečným produktom trávenia bielkovín.

Cez bazolaterálnu membránu **prestupujú do plazmy difúziou a facilitovanou difúziou**.



V prvých niekoľko mesiacov po narodení môžu cez črevný epitel kojenca prestupovať celé molekuly bielkovín pinocytózou. Týmto mechanizmom je zaistený prestup protilátok z materského mlieka, čím je posilovaná pasívna imunita u kojenca. Za fyziologických okolností je vstrebávanie makromolekúl v čreve asi pol roka po narodení takmer zastavené. Pokiaľ však vstrebávanie z nejakého dôvodu pretrváva, môžu sa črevnou cestou dostať do tela aj cudzorodé bielkoviny, ktoré majú charakter antigénu a často sa stávajú spúšťačom alergickej reakcie.

VÝZNAM BIELKOVÍN V POTRAVE ČLOVEKA

Dospelý človek by mal prijímať denne asi 1g/kg bielkovín.

Z rastlinnej potravy obsahujú najviac bielkovín lušteniny – čočka, fazuľa, hrach, menej obilniny a zemiaky.

Zdrojom živočíšnych bielkovín je hlavne mäso, vajcia, mlieko a syr. Pri trávení si ľudský organizmus najprv bielkoviny prijaté potravou rozloží na jednoduchšie látky a z nich potom vytvára bielkoviny iného, seba vlastného zloženia. **Pre tvorbu bielkovín a prenos dedičných informácií** majú základný význam **nukleové kyseliny**.

Telo nie je schopné ukladať voľné AMK, preto musí neustále štiepiť a znovu syntetizovať bielkoviny. V prípade prebytku niektorých AMK alebo bielkovín dochádza v pečeni k ich premene na **glukózu**, ktorá je využitá k zaisteniu energetických výdajov.

Bielkoviny sú **základným materiálom** pre rast a vývoj svalov, zúčastňujú sa tvorby hormónov, enzýmov, farbív (hlavne krvného Hb), majú podiel na tvorbe tráviacich štiav.

Zvyšujú látkovú výmenu organizmu – časť svojej energetickej hodnoty spotrebujú na svoju vlastnú premenu. Pomáhajú udržiavať stály **osmotický tlak** vo vnútornom prostredí, a tým aj rovnováhu vody v organizme.

Bielkoviny prenášajú alebo skladujú rôzne látky, napríklad **železo** v krvnom obehú prenáša bielkovina zvaná **transferin**, skladovanie železa v bunkách sa zase neobíde bez pomoci ďalšej bielkoviny – **feritinu**.

Napr. **lipoproteíny** prenášajú tuky.

Bielkovinami sú aj **protilátky**, napr. imunoglobulíny, ktoré chránia náš organizmus proti infekciám.

Bielkovinám patria aj **faktory krvného zrážania** (bez bielkovín by sme teda pri každom menšom poranení vykrvácali). Bielkovinou je aj látka umožňujúca videnie – **rhodopsin** v očnej sietnici.

Esenciálny	Poloesenciálny	Neesenciálny	
• Valín • Leucín • Isoleucín • Threonín • Methionín • Lysín • Fenylalanín • Tryptofan	• Arginín • Histidín	• Glycín • Alanín • Serín • Cystein, - Selenocystein • Asparagová - kyselina • Glutamová - kyselina • Tyrosín • Prolín	+ glutamín, asparagín sú neesenciálne AMK

V prednáške mal zaradené k neesenciálnym AMK aj taurín ale taurín je derivát AMK cysteínu.

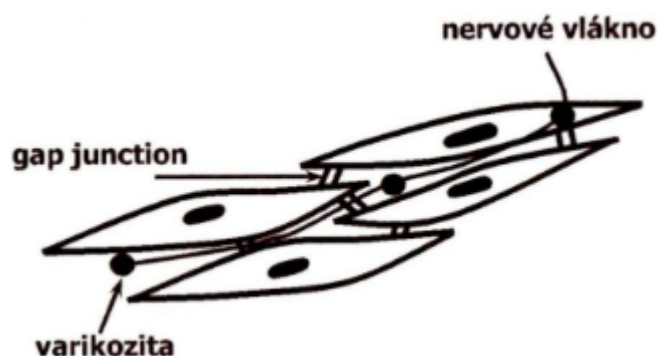
Konjugáciou niektorých látok s taurínom sa zvyšuje ich rozpustnosť vo vode.

35. Motilita gastrointestinálneho traktu

Motilita tráviacej trubice slúži trom základným funkciám :

1. Premiešavanie tráveniny a tráviacich šťav
2. Posunu tráveniny aborálnym smerom
3. Skladovanie tráveniny (hlavne v žalúdku a hrubom čreve)

Pohyby tráviacej trubice sú zaškoľované cirkulárnou a longitudinálnou hladkou svalovinou v stene tráviacej trubice. Výnimku tvoria ústa, horná tretina jícnu a vonkajší rektálny zvierač, kde je prítomná priečne pruhovaná svalovina.



Bunky hladkej svaloviny majú jedno jadro, málo vyvinuté sarkoplazmatické retikulum. **Kontraktilné proteíny** sú aktín a myozín, **regulačné proteíny** tvoria kalmodulin a tropomyozín. Bunky sú dobre prepojené navzájom prostredníctvom medzibunečných spojov (**gap junctions**), ktoré umožňujú šírenie elektrického signálu z jednej bunky na druhú. Vláčna hladkej svaloviny tráviaceho traktu teda tvoria **funkčné soubuní = syncytium**. Nervové vlákna inervujúce hladkú svalovinu prebiehajú medzi svalovými bunkami. V pravidelných intervaloch sú charakteristicky zosilnené do **varikozit**, ktoré obsahujú vĺčky s prenášačom.

Kontrakcia buniek hladkej svaloviny je závislá na prísune vápnika z extracelulárneho prostredia napäťovo riadenými vápnikovými kanálmi sarkolemy a je podmienená fosforyláciou hlavy myozínu. Fosforylácia je katalyzovaná pomocou kalmodulin-dependentnej kinázy myozínu. **Relaxácia** hladkej svaloviny je zahájená poklesom cytoplazmatickej koncentrácie vápniku a defosforylácie myozínu fosfatázou.

Elektrické prejavy buniek hladkej svaloviny

KMP buniek hladkej svaloviny je asi -60mV. Prah pre odštartovanie AP je cca -40mV.

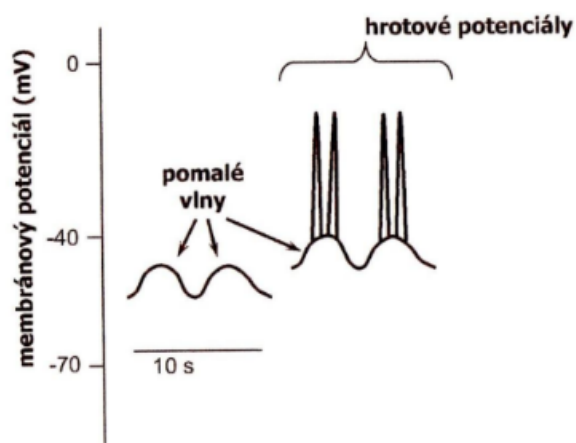
Elektrická aktivita buniek hladkej svaloviny je dvojaká :

1. **Bazálny elektrický rytmus** – čo sú malé periodické zmeny KMP, v rozmedzí od 5 do 45 mV. Nejedná sa o AP. BER niekedy označovaný ako **pomalé vlny** je generovaný **Cajalovými intersticiálnymi bunkami**, lokalizovanými medzi cirkulárnou a longitudinálnou hladkou svalovinou. Elektrická zmena sa z Cajalových buniek šíri na okolnú hladkú svalovinu. Pomalé vlny pravdepodobne vznikajú v dôsledku vstupu sodíku a vápniku do bunky. Aktivita Cajalových buniek je ovplyvňovaná ENS. Frekvencia pomalých vln sa mení v závislosti na orgáne, v žalúdku sú to asi 3vln/min, v duodenu 12vln/min. BER väčšinou nevedie ku vzniku kontrakcie.
2. **Hrotové potenciály** – sú pravé AP, ktoré nasadajú na BER. Objavujú sa len vtedy pokiaľ hodnota BER dosiahne prahovej hodnoty (približne -40mV). Depolarizácia hrotových potenciálov je zabezpečená hlavne prúdom vápniku do bunky. Repolarizácia je spôsobená prúdom draslíku von z bunky. Čím je viac membrána depolarizovaná, tým vyššia je frekvencia AP. Výsledná sila kontrakcie hladkej svaloviny je priamo úmerná frekvenciám AP.

Depolarizácia membrány zvyšuje excitabilitu, hyperpolarizácia má opačný účinok.

Depolarizácia sa objavuje v dôsledku aktivity PASY, pôsobenie **acetylcholínu**, pretiahnutie buniek hladkej svaloviny, alebo mechanické dráždenie steny GIT.

Hyperpolarizácia je vyvolaná **sympatikom** či vplyvom **katecholaminov**.



POHYBY GIT

Svalovina GIT vykazuje dva základné typy kontrakcie :

- a) **Tonická kontrakcia** – trvajú dlhšiu dobu (niekoľko minút až hodín), tieto kontrakcie sú charakteristické hlavne pre orgány, ktoré slúžia ku skladovaniu tráveniny (napr. fundus žalúdka alebo tračník). Bráni nadmernému roztiahnutiu tráviacej trubice a príliš rýchlemu tráveniny aborálnym smerom.
- b) **Rytmická kontrakcia** – trvajú kratšiu dobu a väčšinou sa pravidelne opakujú. Slúžia k posunu potravy aborálnym smerom a k premiešaniu potravy s tráviacimi šťavami obsahujúcimi enzýmy.

Pohyby v tráviacom trakte môžeme rozdeliť do dvoch základných skupín, **na pohyby propulzívne a miešacie**.

- a) **Propulzívne pohyby** - prototypom propulzívnych pohybov je peristaltický pohyb, ktorý sa objavuje v celej tráviacej trubici s výnimkou dutiny ústnej. Jedná sa o priečnu kontrakciu, ktorá sa šíri aborálnym smerom. Peristaltický pohyb prebieha reflexne a väčšinou je iniciovaný dráždením mechanoreceptorov alebo chemoreceptorov črevnej steny potravou. Podráždenie receptorov je vedené senzorickými vláknami k interneurónom myenterickej pletene. Interneuróny sa prepojujú na stimulačné a inhibičné motoneuróny toho istého plexu. **Aktivácia stimulačných motoneurónov** vedie k stimulácii kontrakcie cirkulárnej svaloviny za tráveninou, čo bráni spätnému pohybu potravy a ku kontrakcií longitudinálnej svaloviny pred tráveninou, čo bráni nadmernej distenzi tráviacej trubice. **Aktivácia inhibičných motoneurónov** spôsobuje relaxáciu hladkej svaloviny pred tráveninou. Táto relaxácia hladkej svaloviny sa označuje ako **receptívna relaxácia** a napomáha postupu tráveniny aborálnym smerom. **Peristaltická vlna** posúva tráveninu o niekoľko cm, kde trávenina stimuluje ďalšie mechanoreceptory a celý proces sa opakuje.
- b) **Miešacie pohyby** – slúžia k premiešavaniu potravy s tráviacimi šťavami.

MIGRUJÚCI MOTORICKÝ KOMPLEX

V období lačnenia motilita tráviacej trubice nemizne.

Hladká svalovina vykazuje pravidelné zmeny elektrickej a motorickej aktivity označované ako **migrujúci motorický komplex**. Každý cyklus MMC sa objavuje jedenkrát za 90 až 120 minút. Je zahájený kľudovou fázou, pokračuje periódou nepravidelných kontrakcií a je zakončený periódou pravidelnej elektrickej a mechanickej aktivity hladkej svaloviny, ktorá je pomerne intenzívna a trvá asi 15 minút.

MMC vzniká väčšinou v žalúdku, menej často v proximálnej časti tenkého čreva a šíri sa aborálnym smerom až do hrubého čreva.

Úlohou MMC je odstraňovanie nestrávených zvyškov, baktérií, olúpaných slizničných buniek a tráviacich štiav. MMC je vyvolaný spontánnou aktivitou ENS a jeho hlavným stimulátorom je hormón **motilin** – polypeptid produkovaný slizničnými bunkami duodena. V okamihu potravy je MMC zastavený v dôsledku zvýšenej aktivity vagu a je nahradený propulzívnymi a miešacími pohybmi tráviaceho traktu.

ČINNOSŤ ZVIERAČOV

Jednotlivé časti tráviacej trubice sú od seba oddelené pomocou špecializovaných cirkulárnych svalov označovaných ako **zvierace** alebo **sfinktery**. Sú tvorené buď **zosílenou cirkulárnou svalovinou** – dolný jícnový zvierač, pylorický, Oddiho, ileocekálny a vnútorný análny zvierač) alebo **priečne pruhovanou svalovinou** – horný jícnový a vonkajší análny zvierač.

Úlohou zvieračov je regulovať postup tráveniny do nižších etáží GIT a brániť refluxu tráveniny do vyšších etáží tráviacej trubice. Tonus sfinkterov je ovplyvňovaný nervovou a humorálnou cestou. Obecne platí, že stimuly prichádzajúce z oblasti nad zvieračom znižujú tonus zvierača a tým napomáhajú postupu tráveniny, naopak stimuly prichádzajúce z oblastí pod zvieračom zvyšujú tonus zvierača, čím spomaľujú pasáž tráveniny a zároveň bránia jej refluxu.

K tejto téme patria aj nasledujúce časti :

Čo sa týka dutiny ústnej, treba popísať žúvanie a polykanie, teda 3 jícnové fázy – ktoré sú popísané v otázke 26!!!

Ďalej nadväzuje žalúdok, tenké črevo, hrubé črevo.

ŽALÚDOK

Posun potravy jícnom vyvolá receptívnu relaxáciu dolného jícnového zvierača a proximálnej časti žalúdka, čo uľahčí vstup potravy do žalúdka. **Doba trvania potravy** v žalúdku je **1-6 hodín**. **Voda** preteká po stene žalúdka hlavne v oblasti malého zakrivenia (**10-20min**). Látky s vysokým obsahom tukov sa ukladajú najvyššie.

Aj keď sa po jedle zvyšuje objem žalúdka, tlak vo vnútri žalúdka výrazne nestúpa. To je umožnené plasticitou hladkej svaloviny GIT, ktorá na vonkajšie preťaženie najprv reaguje vzostupom tonu, ale po niekoľkých minútach je hodnota svalového tonu približne rovnaká ako pred preťažením.

Receptívna relaxácia a **plasticita hladkej svaloviny žalúdka** je zaistovaná **reflexom**, ktorého aferentné aj eferentné vlákna prebiehajú v n.vagus => preto je nazývaný **vagovagálny reflex** – objem žalúdka sa zväčšuje bez zvyšovania tlaku. Eferentné vagové vlákna týchto reflexov sú necholinergné a ako mediátor využívajú NO a VIP. Bezprostredne po prijíme potravy žalúdok nevyvíja viditeľnú motorickú aktivitu, žalúdočná stena vykazuje tonickú kontrakciu a pevne obopína prijatú potravu. Tento stav trvá asi 30-60 minút a označuje sa ako **žalúdočná peristola**.

MIEŠACIE FUNKCIE

Úlohou je rozmelnenie potravy a jej dokonalé premiešanie so žalúdočnou šťavou, čím vznikne polotekutá zmes označovaná ako **chymus**. Po odoznení **žalúdočnej peristoly** sa na žalúdku začnú objavovať **peristaltické pohyby**, ktoré vznikajú na rozhraní orálnej a kaudálnej časti žalúdka pri veľkom zakrivení a šíria sa smerom k duodenu.

Na tomto rozhraní sa nachádza tzv. **pacemakerová oblasť**. Pacemakerové bunky sú schopné vytvárať vlastné elektrické impulzy, čiže fungujú ako žalúdočný pacemaker, ktorý umožňuje peristaltické pohyby žalúdka. Jedná sa o tzv. bazálny elektrický rytmus. Aktivitu zvyšuje **gastrín**.

Peristaltická vlna žalúdka posúva tráveninu kaudálnym smerom (propulzie). Vlna prechádza na pylorickú oblasť a na pylorický zvierač, ktorý sa vplyvom peristaltickej vlny kontrahuje. Tým sa obráti smer pohybu tráveniny späť do žalúdka (**retropulze**). Vďaka kontrakciám hladkej svaloviny v stene pyloru sa zmenší prievit pylorického kanálu, čo podporuje mechanické rozrušenie potravy (**drtenie**). Všetky tri deje sa mnohonásobne opakujú a napomáhajú rozmelneniu, tak i premiešaniu potravy so žalúdočnou šťavou. Orálna časť žalúdka, ktorá slúži hlavne ako rezervoár potravy, je v tejto dobe v štádiu tonickej kontrakcie a pomaly posúva obsah smerom do kaudálnej časti žalúdka.

VYPRÁZDŇOVANIE ŽALÚDKU

Pri vyprázdňovaní žalúdka sa uplatňujú dve protichodné sily : peristaltika žalúdka, ktorá pomáha jeho evakuácii a kontrakcia pylorického zvierača, ktorá naopak vyprázdňovanie spomaľuje. Ako som už uviedla pylorický zvierač je pri peristaltickej aktivite žalúdka kontrahovaný a väčšina tráveniny je vrátená späť do žalúdka. Vzhľadom k tomu, že peristaltická vlna spôsobí nárast intraluminálneho tlaku v oblasti pyloru, dôjde behom propulzie rovnako k pretlačeniu niekoľko ml tekutého chymu cez pylorický zvierač do duodena. Pylorom prestupujú len častice, ktorých veľkosť je menšia než 2 mm. Čím je trávenina redšia, tým ľahšie prestupuje do duodena. Pravidelné vstrekovanie malého objemu chymu do duodena pripomína činnosť pumpy, a preto sa tento mechanizmus označuje ako **pylorická pumpa**. Tekutiny prechádzajú pylorickým kanálom jednoducho aj bez činnosti pylorickej pumpy. Najprv sú zo žalúdka vyprázdňované potraviny s vysokým obsahom sacharidov, nakoniec potraviny s vysokým obsahom tukov.

Nervová kontrola :

- podráždenie mechanických receptorov a osmoreceptorov** žalúdočnej steny stimuluje žalúdočnú peristaltiku, tento reflex je sprostredkovaný vláknami ENS
- parasymptikus** – stimuluje motilitu žalúdka
- sympatikus** – inhibuje motilitu žalúdka
- prítomnosť chymu v duodene** stimuluje osmoreceptory, chemoreceptory, mechanické receptory črevnej steny , čo **inhibuje** motorickú činnosť žalúdka, táto reflexná odpoveď je koordinovaná na úrovni ENS a označuje sa ako **enterogastrický reflex**

Humorálna kontrola :

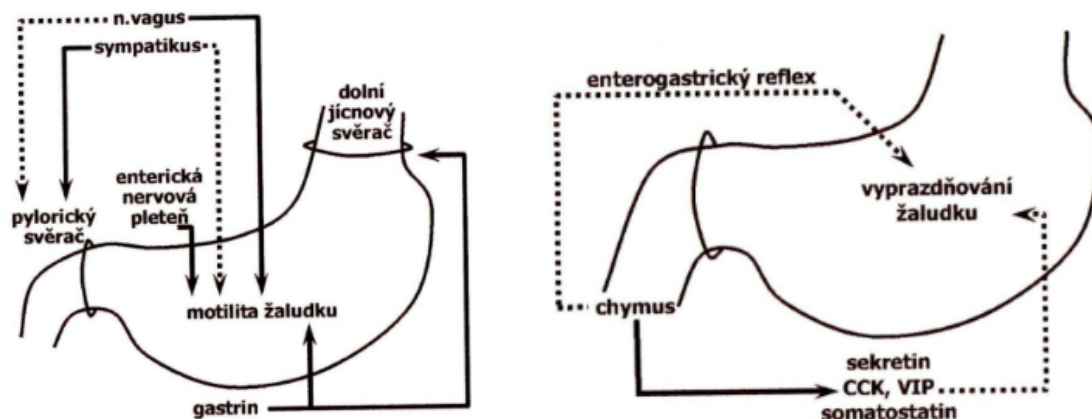
-**gastrín** – stimuluje žalúdočnú motilitu, zvyšuje aktivitu pylorickej pumpy a zvyšuje tonus dolného jícnového zvierača, čím bráni refluxu potravy späť do jícnu

-v duodene sú produkované niektoré hormóny, ktoré majú inhibičný vplyv na vyprázdňovanie žalúdka :

CCK – jeho sekrécia je stimulovaná hlavne prítomnosťou MK v čreve

SEKRÉTIN – je produkovaný hlavne vplyvom nízkeho pH črevného chymu

SOMATOSTATIN A VIP – vykazujú tiež tlmiaci účinok na žalúdočnú sekréciu



Hladká svalovina vykazuje motorickú aktivitu aj v období, kedy žalúdok nie je naplnený. Niekoľko hodín po poslednom jedle je možné pozorovať rytmické kontrakcie žalúdka, ktoré sú väčšinou spojené s pocitom hladu.

Zvracanie = emesis

Je zložitý reflexný dej, má obranný charakter a je dôležitým diagnostickým príznakom. Pred zvracaním sa obvykle dostavuje pocit nevoľnosti označovaný ako nauzea, ktorý je doprevádzaný napríklad potením, slinením, zblednutím, tachykardiou. Behom zvracania dochádza k vypudeniu žalúdka a hornej časti čreva. Behom zvracania sa žalúdok nedokáže kontrahovať, potrava je z neho vytlačovaná.

Mechanizmus zvracania:

Nastáva hlboký nádych, uzatvorí sa epiglottis, zdvihne sa mäkké patro, kontrahuje sa bránica a brušné svaly, čo vedie k zvýšeniu intraabdominálneho tlaku (znížený vnútrohruďný tlak), otvorí sa/ relaxuje sa dolný jícnový zvierač, otvorí sa horný jícnový zvierač a vypudí sa obsah hornej časti GIT ústami.

Celý dej je koordinovaný z **predĺženej miechy**, kde je uložené centrum pre zvracanie. Centrum je stimulované podnetmi z GIT, faryngu, žľazových ciest, alebo urogenitálneho traktu. Zvracanie môžu vyvolať aj nepríjemné zrkové, čuchové, chuťové podnety. Eferentná časť reflexného oblúku je tvorená autonómnymi nervami (VII, IX a X hlavový nerv) a motorickými nervami (V. a XII hlavový nerv a nervy inervujúce bránicu a brušné svaly).

Centrum pre zvracanie je stimulované aj podnetmi z **chemorecepčnej spúšťacej oblasti**, ktorá je lokalizovaná na spodine 4. komory v blízkosti area postrema. Chemorecepčnú spúšťaciu oblasť aktivujú nasledujúce podnety:

-dráždenie vestibulárneho aparátu (objavuje sa pri cestovaní a prejavuje sa ako tzv. kinetóza)

-exotoxíny (lieky, drogy, jedy)

-endotoxíny (látky produkované pri zlyhavaní pečene a ľadvín, tehotenstve)

-hypoxie

-zvýšený nitrolebný tlak

Pri opakovanom zvracaní je organizmus ohrozený dehydratáciou (strata vody), metabolickou alkalózou (strata kyslého žalúdočného obsahu) a minerálnou dysbalanciou (strata iónov).

TENKÉ ČREVO

Správna motorická aktivita tenkého čreva je nevyhnutná pre premiešanie tráveniny s tráviacimi šťavami a pre posun tráveniny aborálnym smerom.

2 základné pohyby ktoré rozlišujeme v tenko čreve :

MIEŠACIE POHYBY = slúžia k premiešaniu tráveniny s pankreatickou šťavou, žľachou a so sekrétom tenkého čreva.

-radia sa k nim pohyby :

Kývavé pohyby = opakované ťahovanie a skracovanie jednotlivých segmentov čreva, tento pohyb je výsledkom činnosti **lingitudinálnej hladkej svaloviny**

Pohyby segmentačné = vznikajú opakovanou kontrakciou a relaxáciou **cirkulárnej hladkej svaloviny**

PROPULZÍVNE POHYBY = predstavované peristaltickým pohybom tenkého čreva

Pohybová aktivita je :

- **regulovaná** - plexus myentericus a submucosus
- **modulovaná** – PASY (stimuluje pohyby čreva) a SYMPATIKUS (tlmí pohyby čreva)

Dôležitú činnosť tvorí aj **slizničná hladká svalovina**, jej kontrakcie vedú k zmenám veľkosti slizničných rias a k pohybom črevných klkov (pohyb slizničných klkov stimuluje **vilikínin**).

Vstup tenkého čreva do slepého čreva je ohraničený **slizničnou chlopňou (valca ileocaecalis)**, chlopeň umožňuje prestup tráveniny len aborálnym smerom. Je obkružená zosílenou vrstvou cirkulárnej hladkej svaloviny, ktorú tvorí **ileocekálny zvierač** (jednak tento zvierač zaisťuje prestup tráveniny jedným smerom a to do hrubého čreva a jednak bráni vniknutiu obsahu hrubého čreva bohatého na baktérie do relatívne čistého ilea).

Zníženie tonu ileocekálneho zvierača a tým následne urýchlený presun tráveniny do tračníku je spôsobený :

- **distenziou tenkého čreva – intestinointestinalný reflex**
- **náplňou žalúdka – gastroileálny reflex**
- **distenze ilea inhibuje žalúdočnú motilitu – ileogastrický reflex**

HRUBÉ ČREVO

Motilita hrubého čreva je menej intenzívna. V proximálnej časti hrubého čreva, kde prebieha mohutná resorpcia vody a minerálov sa tekutý chymus postupne zahusťuje. V priečnom tračníku má už polotuhú konzistenciu.

MIEŠACIE POHYBY = slúžia k premiešavaniu tráveniny s črevnou šťavou a k posunu tráveniny aborálnym smerom.

Sú zaisťované opakovanými kontrakciami cirkulárnej svaloviny a longitudinálnych téníí. Miesta kontrakcie hladkej svaloviny sú od seba vzdialené niekoľko cm a spoločne s kontrakciami pozdĺžnych téníí vedú k vzniku charakteristických **vydutí čreva = haustra**, preto sa tieto pohyby označujú ako **haustračné pohyby**.

PROPULZÍVNE POHYBY = predstavované peristaltickými pohybmi, ktoré sa označujú ako **hromadná peristaltika**.

Vznikajú kontrakciou cirkulárnej hladkej svaloviny v oblasti priečného tračníku, ktorá sa posúva aborálne. Po niekoľkých desiatkach minútach vymizne a v mieste jej zániku sa objaví nová.

Koordinácia pohybov hrubého čreva:

- **sympatikus, sekreín** – inhibujú motilitu čreva
- **PASY, gastrín** (distenzia žalúdka a duodena stimuluje jeho sekréciu), **CCK** – stimulujú motilitu čreva

Distenzia žalúdka vyvoláva **gastrokolický reflex**, distenzia duodena vyvoláva **duodenokolický reflex** => zvyšujú výskyt propulzívnych pohybov.

Kolono-kolický reflex – distenzia jedného miesta relaxuje zbytok.

REKTUM A ANÁLNY KANÁL

Nestrávené zvyšky potravy sa hromadia v esovitej kličke, odtiaľ sú vďaka **hromadnej peristaltike** niekoľkokrát za deň dopravované do konečníku. **Konečník** je väčšinu času prázdny a jeho naplnenie vedie k pocitu nutkania na stolicu. Tesne pred defekáciou sa **zvyšší tlak**, to vedie k relaxácii vnútorného análneho zvierača a ku kontrakcií vonkajšieho análneho zvierača.

Vnútorný análny zvierač – je z hladkej svaloviny (**SYMPATIKUS – zvyšuje tonus PASY – znižuje tonus**).

Vonkajší análny zvierač – je z kostrovej svaloviny, je ovládaný vôľou, inervácia – **somatomotorické vlákna n.pudendus**.

Defekačný reflex rozdeľujeme na :

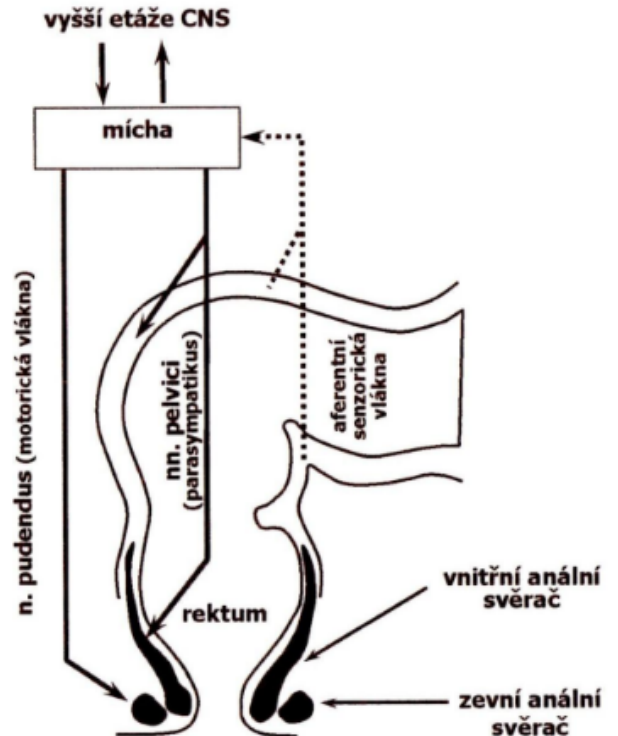
- **vnútorný defekačný reflex** (koordinovaný ENS)
- **parasympatický defekačný reflex** (jeho centrum je lokalizované v sakrálnych miešnych segmentoch)

Vnútorný defekačný reflex je slabý na to, aby zaisťoval odchod stolice, a preto je **posilovaný parasympatickým reflexom**, ktorý je rovnako ako vnútorný reflex vyvolaný podráždením receptorov v stene konečníku. Informácie o podráždení sú vedené do **sakrálnej miechy** aferentnými vláknami, v mieche dôjde k prepojeniu na

parasympatické nervy inervujúce črevo – **nn.pelvici**, posilní sa intenzita peristaltiky distálnej časti čreva a zvýši sa relaxácia vnútorného zvierača. Pokračovanie defekačného reflexu zahrňuje nasledujúce kroky :
-hlboký nádych → kontrakcia brušných svalov (zvýši sa vnutrobrušný tlak) → ochabnutie vonkajšieho zvierača → adchod stolice z rekta

Pokiaľ nie je možné defekačný reflex dokončiť, **signály z mozgovej kôry** zvýšia tonus vonkajšieho zvierača a defekačný reflex vnútorný aj parasympatický vyhasne. Pokiaľ je prerušený, objaví sa po niekoľkých hodinách znovu, po zahájení ďalšej hromadnej peristaltiky.

Novorodenci a malé deti, u nich je vyprázdňovanie reflexné, voľná kontrola vyprázdňovania sa objavuje po 1. roku života. Voľná kontrola vyprázdňovania konečníku rovnako chýba u ľudí s prerušením miechy nad sakrálnymi nervami.



36. Hormóny GIT

Hormóny GIT tvoria a secerňujú tzv. **enteroendokrinné bunky**, ktoré sú rozptýlené v sliznici rôznych častí tráviaceho traktu vrátane pankreasu. Endokrinný systém tráviaceho ústrojenstva na rozdiel od väčšiny žliaz s vnútornou sekréciou, netvorí kompaktnú žľazu. Jednotlivé enteroendokrinné bunky sú väčšinou označované veľkými písmenami, napríklad **G-bunky** (secerňujú gastrín), **S-bunky** (sekrétin). Najrozšírenejšia populácia enteroendokrinných buniek sú **enterochromafinné bunky** – nachádzajú sa v sliznici tráviacej trubice od žalúdka až po konečník. Hlavným produktom týchto buniek je **serotonín**.

CHARAKTERISTIKA HORMÓNOV GIT

- sekrécia je buď podmienená signálmi z GIT alebo je regulovaná nervovou cestou
- každý hormón má jeden alebo viac typov receptorov, naopak prostredníctvom jedného typu receptora môže pôsobiť aj viac hormónov naraz
- cieľové tkáň obsahujú receptory pre viac hormónov, na daný orgán môžu pôsobiť hormóny s rôznymi často protichodnými účinkami => výsledný efekt je určený hormónom, ktorého je v danom okamihu secerňovaného najviac
- ten istý hormón môže vykazovať rozdielne účinky v rozdielnych častiach tráviacej trubice
Např. CCK – inhibuje motilitu žalúdka, stimuluje motilitu čreva
- rada hormónov plní funkciu nervových prenášačov v CNS aj PNS
- hormóny GIT pôsobia endokrinne, parakrinne, autokrinne, neurokrinne

ENDOKRINNE = hormón je krvnou cestou transportovaný k cieľovej tkáni

PARAKRINNE = cieľová tkáň je v tesnej blízkosti buniek uvoľňujúcej hormón

AUTOKRINNE = cieľová tkáň je bunka, ktorá uvoľňuje hormón

NEUROKRINNE = hormón je uvoľňovaný z nervového zakončenia

HORMÓNY GIT sú z chemického hľadiska :

-**peptidy alebo polypeptidy**

Serotonín, histamín, katecholamíny – sú biogénne amíny

GASTRÍN

Je secerňovaný G bunkami v žľazách žalúdočného antra, čiastočne bunkami Langerhansových ostrovkov pankreatu a sliznice duodena.

Podľa počtu AMK sa rozlišujú 3 hlavné formy gastrínu – G34 (veľký gastrín), G17 (malý gastrín), G14 (minigastrín). Najrozšírenejšou formou v ľudskom tele je G17.

Účinky gastrínu :

- stimulácia sekrécie žalúdočnej šťavy (hlavne HCl)
- stimulácia sekrécie pankreatickej šťavy a črevnej šťavy
- stimulácia žalúdočnej a črevnej motility
- vzostup tonu dolného jícneho zvierача
- zvýšenie sekrécie inzulínu a glukagónu
- trofický účinok na sliznicu GIT

G bunky obsahujú na svojom povrchu receptory, ktoré monitorujú zmeny žalúdočného obsahu. Na základe týchto zmien je potom regulovaná sekrécia gastrínu.

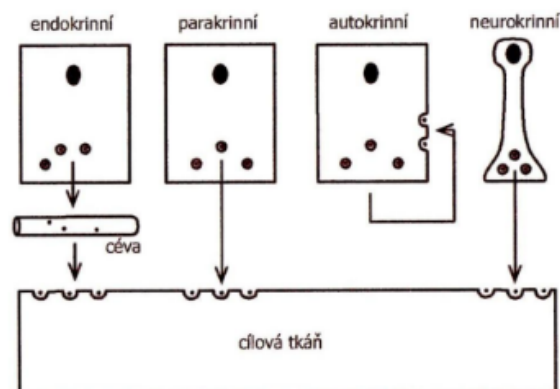
Sekrečná činnosť G buniek je stimulovaná :

- zvýšenie pH žalúdočného obsahu, prítomnosť produktov trávenia bielkovín, hlavne AMK v žalúdku
- nervovou cestou prostredníctvom parasympatických necholinergných vlákien inervujúcich žalúdok, mediátorom

týchto vlákien je peptid uvoľňujúci gastrín

Sekrécia gastrínu je tlmená :

- poklesom pH žalúdočného obsahu a somatostatínom



CHOLECYSTOKININ (kedysi názov cholecystokinín – pankreozynin)

Je secerňovaný epitelovými bunkami duodena pri pôsobení produktov trávenia bielkovín, tukov a kyslého chymu. Ďalšími miestami sekrécie sú aj niektoré časti CNS.

Účinky CCK :

- stimulácia sekrécie pankreatickej šťavy bohatej na enzýmy
- zvýšenie účinku sekretínu na sekréciu pankreatickej šťavy
- trofický účinok na pankreas
- kontrakcia žlčníku a relaxácia Oddiho zvierača
- stimulácia črevnej sekrécie a motility
- útlm žalúdočnej sekrécie a motility
- zvýšenie tonu pylorického zvierača
- stimulácia vylučovania glukagónu

Je známy aj inhibičný účinok CCK na vznik pocitu hladu – patrí medzi látky tlmiace chuť k jedlu

CCK sa podieľa aj na procese učenia a pamäti.

Sekrécia CCK je stimulovaná – vďaka prítomnosti produktov trávenia bielkovín a tukov (hlavne MK) v horných častiach čreva.

Sekrécia CCK je tlmená – SOMATOSTATINOM

SEKRÉTIN

Je prvým identifikovaným hormónom v ľudskom tele. Je vylučovaný **S bunkami**, ktoré sa nachádzajú v proximálnej časti tenkého čreva.

Účinky sekretínu :

- zvýšuje sekréciu alkalického pankreatickej šťavy bohatej na vodu, bikarbonáty a ióny
- stimuluje sekréciu črevnej šťavy, ale tlmí žalúdočnú sekréciu
- zvýšuje tonus pylorického zvierača
- na motilitu čriev a žalúdka má skôr inhibičný efekt

Sekrécia SEKRÉTINU je stimulovaná – nízkym pH a v menšej miere aj produktami trávenia bielkovín

Sekrécia SEKRÉTINU je tlmená – SOMATOSTATINOM

Regulácia sekrécie sekretínu je založená **na spätnoväzbovom okruhu** :

Pokles pH v duodene stimuluje sekréciu hormónu, ktorý stimuluje sekréciu alkalického pankreatickej šťavy bohatej na bikarbonáty, pomocou nich dochádza k neutralizácii kyslej žalúdočnej šťavy pritekajúcej do duodena a tým sa obmedzí ďalšie vylučovanie sekretínu.

GLUKAGÓN – produkovaný **alfa bunkami Langerhansových ostrovkov pankreasu**.

Zvyšuje hladinu glukózy v tele. Má inhibičný efekt na motilitu a sekréciu v GIT.

Na centrálnej úrovni glukagón tlmí pocit hladu.

VIP – vazodilátantný črevný peptid

Zdrojom sú terminály niektorých nervov inervujúcich tráviaci trakt. Okrem toho sa VIP nachádza v CNS a v mnohých autonómnych nervoch. Hormón je uvoľňovaný na základe nervového podráždenia. **V čreve a exokrinnom pankrease stimuluje VIP sekréciu šťavy bohatej na vodu a ióny, v žalúdku tlmí sekréciu HCl.** Má vazodilatačný účinok a preto zvyšuje prekrvenie črevnej sliznice.

Tlmí motilitu žalúdka a čreva a znižuje tonus niektorých zvieračov v GIT.

GIP – peptid inhibujúci žalúdok

Pôvodne dostal názov podľa svojho inhibičného efektu na žalúdočnú sekréciu a motilitu.

GIP je produkovaný v proximálnej časti tenkého čreva. Stimulom pre jeho sekréciu je prítomnosť cukrov a tukov v duodene. GIP stimuluje sekréciu inzulínu.

SOMATOSTATIN

Je tvorený **D bunkami**, ktoré sa nachádzajú v pankrease, sliznici žalúdka a čreva. Je produkovaný aj v rôznych častiach CNS, najviac je známa jeho produkcia bunkami paraventriculárnych jadier hypotalamu. Vyskytuje sa v 2 formách, ktoré sa líšia počtom AMK – kratšia forma 14 AMK je produkovaný hlavne v CNS, dlhšia forma 28 AMK je secerňovaná hlavne v GIT.

Jeho účinky sú prevažne tlmivé :



-tlmí sekréciu niektorých hormónov v GIT (CCK, GIP, VIP, gastrín, sekrétin), v Langerhansových ostrovkoch pankreatu (glukagón, inzulín), v adenohipofýze (rastový hormón, tyrotropin).

-inhibuje sekréciu pankreatickej a žalúdočnej šťavy

-tlmí motilitu žalúdka, tenkého čreva a žlčníku

Stimulácia sekrécie SOMATOSTATINU – pokles pH žalúdočného a duodenálneho obsahu, v endokrinnom pankrease je podnetom pre jeho sekréciu zvýšený prísun živín do krvi, teda hyperglykémia a zvýšená koncentrácia MK a AMK v krvi

PANKREATICKÝ POLYPEPTID (PP) – je produkovaný bunkami endokrínnej časti pankreasu

Peptid YY – je produkovaný endokrinnými bunkami čreva

Ich spoločným znakom je inhibičný účinok na pankreatickú sekréciu. Peptid YY navyše tlmí sekréciu žalúdočnej šťavy.

NEUROPEPTID Y – nachádza sa v mozgu a autonómnom nervovom systéme. Okrem toho je secernovaný v žalúdku. Stimuluje pocit hladu a tým zvyšuje príjem potravy.

SUBSTANCIA P – je obsiahnutá v excitačných neurónoch myenterickej pletene a touto cestou stimuluje motilitu GIT. Receptory pre SP boli lokalizované aj v predĺženej mieche, konkrétne v centre pre zvracanie. Aktivácia týchto receptorov vedie k pocitu nevoľnosti a ku zvracaniu. Mimo GIT sa SP podieľa aj na prenose informácie o bolesti, vysoká koncentrácia SP bola objavená v zadných rohoch miešnych.

NEUROKININ – sú peptidy, ktoré okrem toho, že slúžia ako nervové prenášače a neuromodulátory v CNS aj PNS, stimulujú motilitu GIT.

MOTILIN – hormón, produkovaný v žalúdku a tenkom čreve, hlavne behom lačnenia. Vyvoláva kontrakcie hladkého svalstva žalúdka a čriev, zvyšuje motilitu žalúdka. Jeho koncentrácia je zvýšená v dobe mimo trávenie.

POLYPEPTID UVOĽŇUJÚCI GASTRÍN – uvoľňuje sa ako neurotransmiter v nervových zakončeníach n.vagus v žalúdku. Stimuluje uvoľnenie gastrínu, CCK, pankreatického polypeptidu, glukagónu, GIP a somatostatínu. Sprostredkované cez gastrín stimuluje sekréciu HCl, pankreatickej šťavy, sprostredkované ovplyvňuje aj motilitu čriev.

GHRELIN – je tvorený v rôznych častiach GIT, ale jeho hlavným miestom sekrécie sú endokrinné bunky fundu žalúdka. Najviac je produkovaný v období, kedy sú žalúdok a tenké črevo prázdne. Viaže sa na **ghrelinové receptory** na neurónoch hypotalamu a signalizuje prázdný žalúdok. Dôjde k aktivácii pocitu hladu a vo výsledku k **zvýšeniu príjmu potravy**. V adenohipofýze sa nachádza na bunkách tvoriacich rastový hormón a stimuluje jeho výdaj.

VILIKININ – peptid, tvorený v duodene, ovplyvňuje pohyblivosť klkov

37. Energetický metabolismus

(analýza faktorů, které jej determinují, určování energetické premeny, energetická hodnota živin a potřeba energie)

Metabolismus je látková a energetická přeměna zahrnující příjem a zpracování živin. Metabolismus umožňuje živým organismům růst a rozmnožování a udržování jejich struktury a umožňuje reagovat na zevní prostředí.

Anabolismus je soubor syntetických reakcí (biosyntéza), kdy z látek jednodušších vznikají látky složitější (stavební látky – bílkoviny a zásobní látky – glykogen a triglyceridy) a vyžadují dodávání energie, která se při nich spotřebovává.

Opakem anabolismu je **katabolismus**, při kterém dochází k rozkladu látek složitějších (zásobních látek nebo přijatých živin) na látky jednodušší a energii

Živiny jsou v organismu přeměňovány na vodu, oxid uhličitý a energii. Energie z jejich chemických vazeb je spoutána v podobě ATP a jiných molekul (např. kreatinfosfát), aby mohla být využita pro další činnosti, resp. je uschována do zásoby, aby mohla být využita později. Získanou energii využijeme např. na primární aktivní transport (Na^+/K^+ ATPasa), proteosyntézu, svalovou kontrakci. Při všech procesech, kde využíváme energii, se uvolňuje část energie v podobě tepla.

Standardní jednotkou energie je **kalorie** (cal) = množství tepelné energie, potřebné ke zvýšení teploty 1g vody o 1 stupeň, z 15 na 16 °C (gram kalorie, malá kalorie nebo standardní kalorie), **nebo joul (J)**

- 1000 cal = 1 kcal = 4190 J = 4,18 kJ,
 - 1000 J = 1 kJ = 239 cal = 0,239 kcal
- [Jednotkou běžně používanou ve fyziologii a lékařství je **kilokalorie (kcal)**.]

Respirační kvocient (RQ) je poměr mezi objemem vytvořeného CO_2 a objemem spotřebovaného O_2 během přeměny určité živiny:

$$\text{RQ} = \text{CO}_2/\text{O}_2$$

- RQ sacharidů je **1,00** (při metabolismu sacharidů se na každou molekulu spotřebovaného O_2 uvolní 1 molekula CO_2)
- RQ tuků **asi 0,70** (uvolní se jen 0,7 molekuly CO_2 na každou molekulu O_2).
- RQ proteinů činí **0,80** (stanovená podle denních ztrát N).
- Při příjmu běžné stravy, která se skládá z bílkovin, cukru a tuku, je průměrná hodnota RQ **0,825**.

Energetický výdej:

- je množství energie potřebné lidským organismem jak při tělesném klidu , tak při výkonu určité činnosti.
- Znalost energetického výdeje je nutná pro **měření tepelné produkce organismu** (metabolického tepla) při hodnocení **termoregulace lidského těla**. Dále pak při zjišťování **energetické náročnosti** určitých pracovních úkolů nebo sportovních činností, zjišťování celkové energetické náročnosti nějaké činnosti atd.
- Celkové množství energie, které je v jednotlivých substrátech chemicky vázáno, posuzujeme podle tzv. **spalného tepla**, tj. množství tepla, které se uvolní při spálení 1 g sledované látky v kalorimetrické bombě (viz dále) **Fyzikální spalné teplo** = množství energie uvolněné z živin při jejím spálení v kalorimetru.
- **Fyziologické spalné teplo** = množství energie, které se z živiny uvolní v organismu.

*kalorimeter: je přístroj na měření merného tepla látek nebo tepelného množství přeměněného při chemických a fyzikálních procesech.

Tímto způsobem zjistíme následující hodnoty **fyzikálního spalného tepla**:

- sacharidy 17 kJ/g; přeměna na CO_2 a H_2O
- lipidy 38 kJ/g; přeměna na CO_2 a H_2O
- proteiny 23 kJ/g; přeměna na CO_2 a H_2O a oxidy dusíku

Přímou kalorimetrii je též možné provádět na živých organismech. **Fyziologické spalné teplo:**

- sacharidy 17 kJ/g; přeměna na CO₂ a H₂O
- lipidy 38 kJ/g; přeměna na CO₂ a H₂O
- proteiny 17 kJ/g; přeměna na CO₂, H₂O a močovinu!

Močovinu neumí náš organismus využít jako zdroj energie, proto je fyziologické spalné teplo bílkovin nižší, než je jejich fyzikální spalné teplo.

K těmto živinám bychom pak měli přidat odpovídající množství vitaminů, minerálů a dalších látek. Příjem živin se však odvíjí od **energetické spotřeby (výdeje)** našeho organismu, která souvisí s následujícími třemi činnostmi, jejichž energii je potřeba pokrýt:

- **bazální metabolismus** (základní látková přeměna; syntéza transmitterů, močoviny, proteinů..., udržování membránového potenciálu, udržování klidového tonu svalů, základní činnost mozku, srdce...) představuje 60-70% celodenního výdaje
- **energie potřebná na trávení, vstřebávání, transport a ukládání živin** (abychom živiny mohli využít později, musíme vynaložit energii na jejich uložení). Tyto procesy se označují jako specificko-dynamický účinek živin a její hodnota se pohybuje okolo 10 % bazálního metabolismu (nejvíce se na ni podílejí proteiny).
- **tělesná aktivita** (20-50% celodenního výdaje, záleží od jedince a jeho športové aktivity)

Regulaci příjmu potravy zajišťuje hypothalamus, který je zpětnovazebně propojen s limbickým systémem, mozkovou kůrou i mozkovým kmenem. Do hypothalamu přicházejí informace především z tukových zásob v podobě leptinu. Dle koncentrace leptinu jsou následně vydány odpovídající odpovědi:

- je-li leptinu dostatek, dostaví se pocit sytosti
- je-li leptinu málo (sníží-li se dostatečně jeho hladina), dostaví se pocit hladu

Množství energie, které vydá živočišné tělo v klidu nebo při práci, lze měřit prostřednictvím vytvářeného tepla (**přímá kalorimetrie** - zjištění množství tepla vydaného organismem do okolí za určitou dobu). Přímá kalorimetrie probíhá v izolovaném boxu nebo místnosti. Nevýhodou je vysoká cena a nedostupnost.

Energetický výdej organismu je možné změřit pomocí nepřímé kalorimetrie. Ta vychází z předpokladu, že spotřeba kyslíku a s ní související výdej oxidu uhličitého a odpad dusíkových metabolitů, jsou v určitém vztahu ke spotřebě energie (tedy že pro metabolismus všech živin je potřeba kyslík a vzniká při něm oxid uhličitý). Lze tedy říci, že mírou energetické přeměny je spotřeba kyslíku, resp. výdej oxidu uhličitého.

Nepřímá kalorimetrie operuje s energetickým ekvivalentem (EE).

Energetický ekvivalent (EE) je množství energie, které se uvolní z živiny při spotřebě **1 litru O₂**. Spotřebou jednoho litru kyslíku vytěžíme z glukosy 21,4 kJ, u tuků vytěžíme 19,6 kJ a u proteinů 18,8 kJ. Při smíšené stravě je hodnota EE 20,2 kJ a optimální poměr živin: 60% sacharidy (5 g/kg hmotnosti), 25% tuky (60-90g/kg hmotnosti), 15% (0,8g/kg hmotnosti) proteiny

Nepřímou kalorimetrií jsme schopni změřit výdej CO₂, nebo příjem O₂. Můžeme měřit dvěma způsoby:

1. a) v otevřeném systému, kdy vyšetřovaná osoba dýchá atmosférický vzduch a vydechuje vzduch přímo do vaků či analyzátoru.
2. b) v uzavřeném systému, kdy vyšetřovaná osoba vdechuje kyslík z určitého rezervoáru a oxid uhličitý vydechuje zpět do rezervoáru, kde je vychytáván (např. natronovým vápnem)

Energetická bilance

- Údaj o denní energetické potřebě je důležitý pro stanovení **energetické bilance organismu**, při které porovnáváme vypočítanou nebo změřenou denní energetickou potřebu organismu s reálným energetickým příjmem, tj. s energetickou hodnotou potravy.

- **Bilanční rovnice:**
- **příjem = výdej ± zásoby organismu**

Energetická bilance může být:

- **rovnovážná** – příjem a výdej energie se rovnají, což je ideální stav
- **negativní** – energetický výdej převažuje nad příjmem (spotřebovávají se vnitřní zásoby, katabolizují se glykogen, proteiny a tuk), např. u podvýživy(hubnutí)
- **pozitivní** energetický příjem je větší než výdej, důsledkem je nadváha až obezita.

NADVÁHA A OBEZITA

Měření obvodu pasu

- Provádí se v nejužším místě nad hřebenem kosti kyčelní a vpředu nad pupkem na konci normálního výdechu
- Normální hodnoty:
- Muži: < 94 cm
- Ženy < 80 cm

- **Brocův index**

- nejjednodušší a nejužívanější

- ideální hmotnost je hodnota v kg získaná odečtením čísla 100 od hodnoty tělesné výšky v cm:

- Muži: tělesná výška v cm – 100
- Ženy: tělesná výška v cm – 100 – 10 %

-10 % nad tyto hodnoty je nadváha, dále pak obezita

Hodnotou, která koreluje s obsahem tuku v těle lépe, je **index tělesné hmotnosti (Body Mass Index, BMI)**, což je tělesná hmotnost (v kilogramech) dělená druhou mocninou výšky(v metrech).

- **Normální hodnota** tohoto indexu je **20–25 kg/m²**.
- **25,1 – 30,0 = nadváha**
- **30,1 – 40,0 = otylost (obezita)**
- **Víc než 40,1 = těžká (zhoubná obezita)**

Poměr pas boky lze velmi dobře použít jako index množství intra-abdominálního tuku.

- U muže nadváha spojená s nadbytkem tuku v oblasti pasu – centrální typ (lidově „sud“ či „jabko“), je podstatně prognosticky nebezpečnější například ve vztahu k výskytu kardiovaskulárních chorob, než nadváha při fyziologickém rozložení tuku u ženy v oblasti hrudní a gluteální – typ gynoidní (lidově „hruška“).

38. Bazálny a klidový metabolismus. Energetický metabolismus pri záťaži.

(nie som si istá, čo všetko treba pri tejto otázke, keďže o tom nebola prednáška, ale radšej je toho viac :D)

Bazálny metabolismus (BM) merríme u pacienta (nepřímá kalorimetrie), který se právě probudil (stále leží), je v psychickém i fyzickém klidu (za „bazálnych podmínek“) a poslední jídlo měl před 12-14 h + 2 dni bez bielkovin. V místnosti musí být pokojová teplota (18-20 stupnov). Přesto i takto změřený BM nebude úplně přesný, protože se již vynaložila energie na probuzení a poté se dále spotřebovává na udržení bdělého stavu. Z toho vyplývá, že nejpřesnější hodnoty BM bychom nejlépe zjistili ve spánku, kdy je nejmenší úroveň metabolismu.

Pro odhad BM jde využít vztah: $BM = 0,1 \times \text{tělesná hmotnost (kg)} = 4,2 \times \text{tělesný povrch (m}^2\text{)}$ – možnost výpočtu s tělesným povrchem je lepší, protože výměna tepla se děje právě na povrchu těla.

BM je závislý na:

1. Pohlaví – muži mají větší BM než ženy, protože mají více svalové tkáně, která je metabolicky aktivnější, a méně tukové
2. Věk – děti mají větší BM než staří lidé
3. Tělesná hmotnost – čím větší hmotnost, tím větší BM
4. Výška – čím větší výška, tím větší BM
5. Teplota okolí – v zimě bude BM větší, protože se tělo bude snažit udržet konstantní vnitřní teplotu tím, že např. dojde k mimovolnímu třesu; za vyšší teploty okolí (a tedy i uvnitř těla) se také bude zvyšovat BM, protože se zvýší rychlost metabolických procesů v těle. Zvýšení vnitřní teploty o 1°C se zvýší BM o cca 10 %.
6. Hormony – trijodthyronin (T₃), thyroxin (T₄) a katecholaminy zvyšují BM
7. Jiné faktory – v těhotenství je zvýšený BM (dítě spotřebovává O₂ a je metabolicky velmi čilý); taktéž kojící žena má zvýšený BM (produkce mléka)

ZAÍMAVOST: V klinické praxi se při delších operacích na srdci využívá navození tělesné hypotermie (podchlazení). V podchlazeném těle jsou tkáně méně aktivní a spotřebují méně O₂ (jsou tedy odolnější vůči nedostatku kyslíku). Snižujeme tím BM.

VÝPOČET BMR

- Normální BMR u dospělého muže je 40 kcal/m²/h (tzn. asi 2000 kcal/24 hod)

Harris-Benediktova rovnice:

- $BMR \text{ muži} = 66 + (13,7 \cdot \text{Hmotnost(kg)}) + (5,0 \cdot \text{Výška(cm)}) - (6,8 \cdot \text{Věk(roky)})$
- $BMR \text{ ženy} = 655 + (9,6 \cdot \text{hmotnost}) + (1,85 \cdot \text{výška}) - (4,7 \cdot \text{věk})$

Bazální metabolismus u člověka koreluje s povrchem těla - k výměně tepla dochází na povrchu těla.

- Vztah mezi hmotností, výškou a povrchem těla lze u člověka vyjádřit následující rovnicí:

$$S = 0,007184 \cdot W^{0,425} \cdot H^{0,725}$$

S = povrch těla v m²

W = tělesná hmotnost v kg

H = tělesná výška v cm

Energetický metabolismus při zátěži

Při fyzické zátěži se v organismu mění mnoho parametrů, které souvisí s homeostázou, či termoregulací. Jedná se většinou o změny souvisejícími s primitivními reflexy (vyvinuly se v souvislosti s mechanismem *fight or flight*). Musíme si uvědomit, že při fyzické zátěži se nezapojují jen kosterní svaly, které práci jako takovou vykonávají, ale musí se zapojit i srdce, jehož výkon je to hlavní, co nás většinou omezuje v našem výkonu a nesmíme zapomenout ani na hladké svaly, které se podílejí kontrakcí v určitých a dilatací v jiných orgánech na redistribuci krve a udržení (případně i zvednutí, či poklesu) krevního tlaku.

Metabolický ekvivalent

- V přepočtu na kg tělesné hmotnosti činí spotřeba kyslíku v klidu přibližně **3,5 – 5 ml O₂/kg/min**. Tato hodnota se označuje jako **metabolický ekvivalent O₂ nebo 1 MET**.
- Úroveň pracovního metabolismu se během pracovního dne pohybuje od 1 – 10 MET v závislosti na náročnosti profese. MET lze tedy použít pro srovnání energetické spotřeby v průběhu různých tělesných aktivit s klidovými hodnotami (lehká intenzita práce méně než 3MET, velmi těžká více než 7 MET).
- **RQ** (respirační kvocient- otázka 37) – je tím nižší, čím méně O₂ živiny obsahují

ZÁTEŽ A SVALY

- Svalovou silou rozumíme sílu potřebnou k natažení kontrahovaného, alebo ku kontrakcii svalu natiahnutého.
- Energetické zdroje (svalový glykogen, v krvi se vyskytují ve fázi tělesného klidu, glukóza, MK, AK)
- Srdeční výdej: zvýšená činnost svalů vede cestou tzv. svalové pumpy ke zvýšenému žilnímu návratu. Ten pak mechanismem Starlingova zákona způsobí zvýšení SV.
- **Tělesná zdatnost**- schopnost reagovat na vonkajšie a vnútorné podnety
 - **Statická práce** (izometrická kontrakce - zvyšuje sa svalové napätie)
Při této práci nejdříve dojde k zvýšení tonu sympatiku (zvýší se svalové napětí, ale délka svalu ne) a snížení parasimpatiku a tím k tachykardii. Poté se zvýší systolický i diastolický tlak. To je způsobené stlačením arterií ve svalech, což nám zvýší periferní odpor -> krvný prierok je znížený. Srdeční výdej se změní poměrně málo.
 - **Dynamická práce** (izotonická- sval sa skrakuje)
Pravidelné striedanie kontrakce a relaxace. Také nejdříve dojde k tachykardii. Výrazně se zvýší srdeční výdej, což způsobí mírný vzestup systolického tlaku. Diastolický tlak se nemění, nebo se mírně sníží, což je způsobené snížením periferního odporu vasodilatací svalových arterií. Protože se ale zvyšuje systolický tlak, bude se nám tím pádem zvyšovat také pulzový tlak. Během statické a dynamické práce se TK prakticky nemění.
 - pozitivní (např. běh- sval působí jako motor)
 - negativní (např. brzdící kontrakce, tj. napínání svalů, při sestupu ze svahu- sval působí jako brzda)
- Kontrahující sval stlačuje své cévy (při 70% maximální tenzi úplně), ale díky zvýšenému průtoku (až o 30 % vzhledem k normálu) to nemá moc velký vliv (pokud nejde o izometrickou kontrakci). Při izotonické kontrakci (auxotonické) budeme pozorovat funkční hyperémii. Kromě vasodilatace udržuje velký průtok také snížený pO₂, zvýšený pCO₂ a vyplavené K⁺ ionty a jiné metabolity (adenosin, laktát). Spotřeba kyslíku se ve svalech zvýší až 100x.

Svalová práce

- Při ľahkej práci a v dobe zotavovania zostáva **RQ** v rozmedzi **0,8- 0,9**
- Pri ťažkom namáhavom výkone zo začiatku stúpa **RQ nad 1,0** a ku koncu pracovného výkonu alebo po jeho skončení môže dosiahnuť **1,5-2,0** (zrejme dôsledok kompenzace acidózy)
- V priebehu **zotavování**, kedy dochádza k metabolickému odbúravaniu kyseliny mliečnej, RQ klesá hlboko pod normál, až na **0,5**

- Rozsah, v akom prekročí RQ hodnotu 1,0 je tiež ukazovateľom intenzity nárastu svalovej únavy pri námahe, ukazuje nepriamo na rýchlosť hromadenia kyseliny mliečnej v organizmu

Svalová únava

- Únava je obranným mechanizmom organizmu; chráni zaťažovaný organizmus pred možným poškodením z preťaženia.
- Bezprostrednou príčinou svalovej únavy je pokles tvorby ATP pri kritickom poklese energetických rezerv alebo nahromadení kyselých metabolitov
- Z hľadiska konkrétnych metabolických zmien rozlišujeme rychlo nastupujúci - anaerobný a pomaly nastupujúcu únavu - aerobný
- Zmeny, ktoré s telesnou záťažou môžeme pozorovať sú jednak **reaktívne** (okamžitá reakcia na pohybové zaťaženie) a jednak **adaptačný** (výsledok dlhodobého zaťaženia -> tréning)

Spôsoby získavania energie:

➤ Anaeróbny spôsob:

Je charakterizovaný množstvom svalových buniek, kt. vykonávajú mechanickú prácu pri využívaní energie uvoľnenej bez účasti kyslíku.

Podľa prevažujúceho zdroja energie poznáme spôsob **anaerobný alaktátový**- energie je uvoľnená z ATP a CP (kreatinfosfát) bez účasti anaerobnej glykolýzy a tvorby laktátu (ATP-CP systém) a spôsob **anaerobne laktátový**, kedy je energie získaná z anaerobnej glykolýzy s tvorbou laktátu

Kyslíkový deficit a kyslíkový dlh:

Bezprostredne po zahájení práce není schopen transportní systém dodat dostatečné množství kyslíku pracujícím tkáním. Existuje **nepoměr mezi jeho nabídkou a poptávkou, rozvíjí se kyslíkový deficit, který se splácí po ukončení zátěže formou kyslíkového dluhu**. Kyslíkový dlh (pozátěžový kyslík) představuje veškerou nadspotřebu kyslíku nad klidovou hodnotu po ukončení zátěže a **je považován za kvantitativní měřítko anaerobního metabolismu**.

Skládá se ze 3 složek:

- první rychlá alaktátová slouží k obnově ATP a CP během prvních 2 – 3 minut po ukončení zátěže
- druhá složka je pomalá laktátová a vede k resyntéze glykogenu
- třetí pomalá alaktátová obnovuje „dolaďuje“ klidové funkčně metabolické podmínky

➤ Aeróbny spôsob:

Tento spôsob získavania ATP je dominantný pri telesných aktivitách vytrvalostného charakteru trvajúceho dlhšie ako 2-3 minúty; $\text{glukóza} + 6 \text{ O}_2 \rightarrow 36 \text{ ATP} + 6 \text{ H}_2\text{O} + 6 \text{ CO}_2$

Meradlom aeróbnej schopnosti organizmu je spotreba kyslíka, ktorá narastá úmerne s rastom fyzickej záťaže až do určitého maxima -**maximálna aeróbna kapacita (VO2 max)** - maximálne množstvo kyslíka za minútu, ktoré môže organizmus využiť pri intenzívnej fyzickej záťaži.

Rýchlostné zaťaženie s dobou trvania výkonu približne **15 s** využíva ako hlavný energetický zdroj systém makroergných (na energiu bohatých) fosfátov **ATP a CP** (ATP - CP systém) s nepatrnou tvorbou laktátu

Zaťaženie od **15 - 50 s** využíva **ATP a CP**, navyše anaeróbnu glykolýzu s tvorbou laktátu.

Zdrojom energie pri vytrvalostnom krátkodobom zaťažení **do 2 min** je anaeróbna glykolýza s veľmi vysokou tvorbou laktátu (glykolytická fosforyláce).

Vytrvalostné zaťaženie **2 - 11 min** využíva predovšetkým **glycidy** so strednou tvorbou laktátu, dlhé vytrvalostné zaťaženie **11- 60 min** využíva **glycidy a lipidy**, tvorba laktátu je malá.

Veľmi dlhá doba zaťaženia dlhšia ako **60 min** využíva ako energetický zdroj prevažne **lipidy a glycidy**, laktát sa tvorí v malej miere

Termoregulácia:

- Telesná záťaž je spojená so zvýšeným látkovým metabolizmom, ktorý sa okrem iného prejavuje zvýšenou produkciou energie. Zatiaľ čo je iba 20% uvoľnenej energie premenené na energiu pohybovú, väčšia časť sa uvoľní v podobe energie tepelnej. Väčšie množstvo tepelnej energie môže poškodzovať svaly aj centrálné orgány, preto musí byť odvádzaná z organizmu.
- Hlavným cieľom termoregulačných mechanizmov je udržanie stálej telesnej teploty vnútorného prostredia, ktorá kolíše v rozmedzí 36 - 37 ° C. Toto kolísanie môže prebiehať až k teplotám nad 39 ° C.
- V prípade zvýšenia teploty vnútorného prostredia je tepelná energia odvádzaná na povrch tela -> sčervenanie kože -> zvýšené prekrvenie salánie tepla preč
- Neskôr sa zapája tiež odparovanie potu, ako účinnejší spôsob odvádzania tepelnej energie. Pri ťažkej telesnej práci alebo vyčerpávajúcich športovom výkone je vylučovaných okolo **1l potu za hodinu**.

Hormonálna regulácia pri fyzickej záťaži:

- **Sympatoadrenálny systém:** uvoľňuje z drene nadledvín adrenalín a v malom množstve aj noradrenalín. Uvoľnený adrenalín mobilizuje zásoby glykogénu a tukov, vo zvýšenej miere podnecuje tvorbu cAMP, stimuluje činnosť srdca a zvyšuje bdelosť.
- Sekrécia adrenalínu u trénovaných športovcov začína už pred záťažou, najneskôr pri začiatku pracovného výkonu.
- Intenzitu tejto regulačnej reakcie lze preukázať podľa vylučovanie kyseliny vanilmandľovej v moči.
- **Sústava hypofýza- nadledviny:** asi 2 min po začiatku pracovného výkonu vylučuje ACTH z predného laloku hypofýzy. ACTH zvyšuje sekréciu glukokortikoidu z kôry nadledvín. Priebeh zvýšenej sekrécie ACTH je zjavný v poklese eozinofilných leukocytu v krvi.
- Význam glukokortikoidov pri fyzickej záťaži - pripravujú k pohotovosti energetické zdroje (urýchľujú rozklad tkanivových bielkovín na aminokyseliny a ich premenu v játrach na glukózu, ktorá prechádza do krvi. V metabolizmu tukov mobilizujú zásobný tuk, takže stúpa hladina tukov v krvi).

39. Termoregulace

- tělesná teplota se mění v závislosti na velkém počtu environmentálních a biologických faktorů, jako je denní doba, místo měření tělesné teploty, úroveň fyzické aktivity, na věku, pohlaví a rase a řady dalších.
- teplota těla je regulována v poměrně konstantním rozsahu, označovaném jako tzv. **bod tepelné rovnováhy** (thermal balance point), procesem nazývaným **termoregulace**

Termoregulace, schopnost regulovat vnitřní teplotu organismu, je jedním ze základních vývojových kroků umožňující nezávislost organismů na prostředí, v kterém žijí. **Poikilotermní** organismy (studenokrevní) jsou do značné míry limitováni ve své aktivitě teplotou okolního prostředí. Oproti tomu **homoiotermní** organismy (teplokrevní) vzhledem ke své schopnosti udržovat stálou tělesnou teplotu a tím i relativně konstantní rychlosti metabolických procesů, jsou svou aktivitou na vnějším prostředí téměř nezávislí.

Termoregulační systém umožňuje udržovat teplotu teplokrevných živočichů v požadovaném rozmezí prostřednictvím souhry řady specializovaných buněk, které tvoří vlastní architekturu celého termoregulačního systému. Jedná se o:

- termoreceptory, aferentní dráhy, termoregulační centrum v CNS eferentní dráhy a efektorové orgány.

Telesná teplota:

- pod 36 ° C subnormalní (znížený metabolismus u starších lidí),
- 37-38 ° C subfebrilia
- 38 ° C febris
- nad 40 ° C hyperpyrexia
- nejnížší mezi 5.- 6. hodinou rannou, nejvyšší mezi 16.-18. hodinou

Produkce tepla v organismu:

- kontinuální, daná metabolismem, svalovou aktivitou
- třesová termogenéza = chladový tras (svalová odpověď na chlad, kontrakce)
- chemická netřesová termogenéza - zvýšení metabolické úrovně nie dôsledkom svalovej činnosti; SY a humorálnej riadenia (adrenalin a noradrenalin, tyroxin pôsobí dlhodobšie)
- horúčka - infekcie alebo mikroorganizmy
- hypotermia - 28-30 ° C - jedinec prežíva iba dodaním tepla, sám si ho už netvorí

Výdaj tepla:

- radiácia - 60%,
- evaporácia - 22%,
- pot - primárny - podobný plazme,
 - sekundárny - spätná resorpcia Na a Cl a voda pri priechode duktom potné žľazy - je tu urea, kyselina mliečna; pri vyššej sekrécii je resorpcia znížená; 1,5-2 l / deň (3-5g soli) - perspiratio sensibilis - 600ml / deň, nesúvisí s termoreguláciou, ale s kontinuálnou difúziou vody cez kožu a povrch dýchacích ciest nezávisle na teplote
- konvekcia - 15%, prúdenie,
- kondukce (vedenie tepla priamym kontaktom), dýchanie, moč a stolica - 3%

Regulácia telesnej teploty:

- predný hypotalamus je termosensitívny, zadný je termoresponsívny
- **zadný hypotalamus a corpora mammillaria + vnútorné termoreceptory** (preoptická oblasť hypotalamu, dolná časť mozgového kmeňa, chrbticevej miecha, zadná stena brušnej dutiny, pozdĺž veľkých ciev) a **vonkajšie termoreceptory** (početnejšie sú chladové)

Termosenzory:

Kožené termosenzory v súhře s vnitřními termosenzory zprostředkovávají termoregulačnímu centru přesný obraz o teplotním stavu tělesného **jádra a povrchu (okolí)** těla. Tato teplotní čidla lze rozdělit podle jejich topiky a způsobu přenosu informací.

- **Periferní termosenzory**

Kůže má dva anatomicky odlišné typy receptorů pro teplo (Ruffiniho) a chlad (Krausseho), které pro hypotalamické centrum regulace tepla zprostředkovávají informaci o teplotě prostředí, v kterém se

organismus nachází. **Teplné receptory** stále zvyšují svou základní aktivitu a to **od 30 °C až do teplot kůže 44 - 46 °C**. Chladové receptory na druhou stranu zvyšují svou základní aktivitu s poklesem teplot od **40 °C až k hodnotám 24 – 28 °C**. Oba typy senzorů reagují jen na **dynamickou komponentu** (změny teploty), v případě ustáleného stavu se rychle adaptují. Taková odpověď umožňuje organismu rychle reagovat na změny prostředí. Vnímání okolní teploty se tak děje v podstatě prostřednictvím primárních aferentních **senzorických neuronů ganglií zadních kořenů míšních a trigeminálních ganglií**.

Chladové signály z periferie jsou zprostředkovány **tenkými myelinizovanými A-δ vlákny**. Méně běžné senzory snímající vyšší teploty jsou umístěny o něco hlouběji do podkoží, jejich signály přenášejí **nemyelinizovaná C vlákna**.

TRP (transient receptor potential)

pokrývají teplotní spektrum od chladu pod 8 °C až po teplo nad 52 °C, kdy už dochází k denaturaci proteinů. Jedná se o 4 receptory z podrodiny TRPV (vanilloid) receptorů, které detekují teplo: TRPV4 >25°C, TRPV3 >31°C, TRPV1 >43°C, TRPV2 >52°C a dva zástupce podrodin TRPM (melastatin) a TRPA (ankyrin), které detekují chlad: TRPM8 <28°C a TRPA1 <18°C.

Přesný mechanismus teplotní aktivace TRP receptorů zůstává stále nejasný (např. produkce a vazba ligandů, které následně otevírají kanál se změnou teploty, teplotně závislé strukturní změně proteinového komplexu iontového kanálu, která by přímo vedla k aktivaci iontového kanálu a aktivace strukturními, teplotně závislými změnami lipidové dvojvrstvy, které by kanál mechanicky otevřely).

- Centrální termosenzory

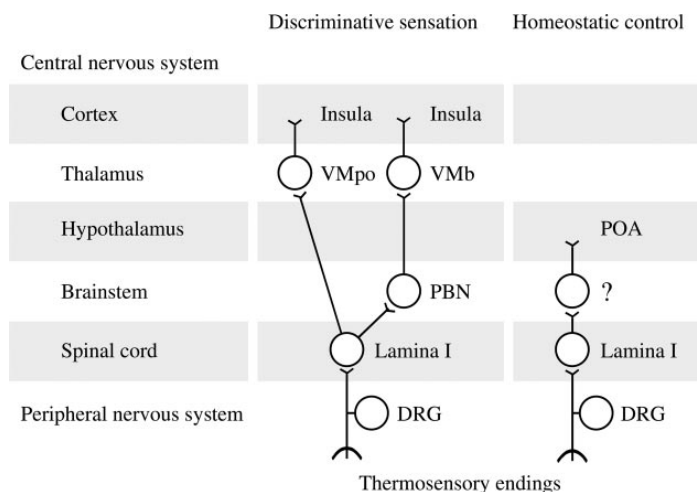
Termoregulační reakce může být iniciována i z oblasti centrálních termoreceptorů, nacházejících se v různých částech **CNS (mozkový kmen, spinální mícha)**, ale zásadní význam mají termoreceptory umístěné v **preoptické oblasti hypotalamu (POA)**, kde byl zjištěn velký počet na teplo reagujících neuronů. Neurony POA jsou považovány za nejdůležitější pro spuštění autonomní termo-efektorní odpovědi. Vnitřní receptory jsou i mimo CNS, v **zadní stěně břišní dutiny a podél velkých cév**.

DRÁHY TERMOREGULACE

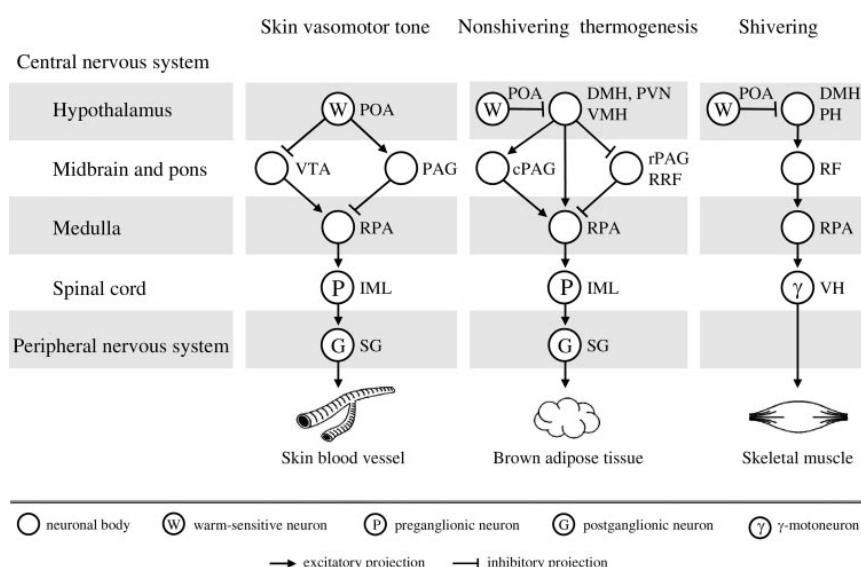
Aferentní dráha termoregulace

Aferentní dráhy začínají primárními thermosensory. Jedná se o **bipolární neurony**, jejichž těla jsou v gangliích v **zadních kořenů míšních**. Centrální axony těchto neuronů vytváří synapse v oblasti zadních rohů míšních (především v lamina I) se sekundárními neurony. **Axony sekundárních neuronů** kříží střední čáru a tvoří **ascendentní část funikulus lateralis** spinální míchy. Dlouhou dobu se přepokládalo, že sekundární neurony projikují přímo ipsilaterální ventrobazální komplex thalamu, z něhož jsou signály třetím neuronem přenášeny do somatosenzorické korové oblasti - gyrus postcentralis. Tato dráha je účastna taktilního cití, ale není drahou termoregulace. Signály o teplotě přenáší do kůry (insula Reil) neurony lamina-I s přepojením v posterolaterálním thalamu (konkrétně zadní části ventromediálního jádra) nebo přes dvojí přepojení v parabrachialích jádrech a bazální části ventromediálního jádra thalamu. Tyto dvě větve **spino-thalamo-kortikální** dráhy se podílejí na diskriminační percepci teploty (zadní insulární korový region) zatímco korelace se subjektivním hodnocením se nachází v orbitofrontální části insulární kůry (Obr. č. 1). Dráha vykazuje topické uspořádání. Odpovědi termoeffektorů jsou trigrovány na podkladě dostatečně silné teplotní expozice, která je schopna způsobit teplotní výměnu mezi organismem a prostředím. Druhá aferentní dráha končí v hypotalamu – zajišťuje homeostatickou regulaci.

Eferentní dráhy termoregulace



Eferentní termoregulační dráhy směřují k periferním **cévám** a **termogenním orgánům** (Obr. č. 2). Vaskulatura hnědé tukové tkáně a kůže je na periférii přímo ovlivněna gangliemi sympatiku (SG). Preganglionové neurony (P) jsou lokalizovány v intermediolaterálním sloupci spinální míchy (IML). Míšní neurony přijímají přímé vstupy z buněk, které se nachází především v raphé /peripyramidální oblasti medully (RPA). Tyto míšní buňky jsou pod kontrolou dorsomediálních a paraventrikulárních jader hypotalamu, středního mozku (oblast periaqueduktální šedé hmoty, retrobulbární oblast a ventrální tegmentální area) a pontinních neuronů z oblasti locus ceruleus se superpozicí nadřazeného preoptického centra (POA). I přes značnou podobu eferentních, směřujících ke kožním vasomotorům a do BAT nejsou tyto dráhy totožné. Významné odlišnosti představuje pak dráha k příčně pruhovalým svalům, zajišťující **třesovou termogenezi**. Třesová termogeneze je mediována cestou α - a γ - ventrálních motoneuronů (VH). Tyto motoneurony přijímají přímé i nepřímé impulzy ze středního mozku a mozkového kmene včetně raphé/peripyramidální arei (RPA) traktem **retikulospinálním** a **rubrospinálním**. Neurony středního mozku jsou pod kontrolou neuronů dorsomediálního (a zadního hypotalamu (DMH, PH) a jsou inhibovány z oblasti termosenzitivních neuronů preoptické oblasti (POA).



Vysvětlivky zkratk: DMH, dorsomedial hypotalamus, IML, intermediolateral column; PAG periaqueductal gray matter; cPAG, caudal PAG; rPAG, rostral PAG; PH, posterior hypotalamus; PVN, paraventricular nucleus; RF, reticular formation; RPA, raphe/peripyramid area; RRF, retrorubral field; SG, sympathetic ganglia; VH, ventral horn; VMH, ventromedial hypotalamus; VTA, ventral tegmental area.

Z výše uvedeného lze tedy shrnout, že centrum termoregulace je v preoptické oblasti předního hypotalamu (POA), kde dochází

k integraci informací z periferních senzorických neuronů a centrálních termoreceptorů s řízením efektorových systémů, které prostřednictvím autonomního nervového systému regulují předávání tepla do okolí a jeho produkci organismem v případě potřeby. Významnou roli v termoregulaci mají i neurony v oblasti dorsomediálního hypotalamu (DMH).

TERMOGENEZE (tvorba tepla v organizme)

Procesy termogeneze mohou v podstatě probíhat různou měrou ve většině tkání, protože tvorba tepla souvisí s tvorbou využíváním ATP. Nicméně cílené termogenní procesy jsou spouštěny obvykle jako odpověď na působení chladu prostředí, pokles teploty jádra, nebo jako odpověď na působení pyrogenních cytokinů ve třech orgánech: a) hnědé tukové tkáni (brown adipose tissue – BAT), b) v srdečním svaly, c) ve svalecth příčně pruhovalých. Integrovanou složkou těchto dějů je i regulace vasomotorická.

Metabolická termogeneze

Tvorba energie spojená s oxidací živin má dvě hlavní složky: produkce ATP a tvorba tepla (zvýšení tělesné teploty = termogeneze). Úplná oxidace energetických substrátů jako je glukosa, mastné kyseliny za vzniku konečných metabolitů – oxidu uhličitého a vody - se odehrává na vnitřní mitochondriální membráně v procesu buněčné respirace. Děje se tak transportem a transferem protonů (H^+) kaskádou přes 4 proteinové komplexy dýchacího řetězce katalyzující redukci kyslíku. V důsledku toho vzniká protonový gradient na vnitřní mitochondriální membráně. Metabolická energie, která se tímto mechanismem tvoří, je ATP-synthasou, inkorporována do ATP, jako zdroje energie pro veškeré energeticky dependentní reakce.

Pokud nedojde k zachycení protonů při přechodu mitochondriální membránou proteinovým komplexem ATP-synthasy, uniká energie se mění v teplo, které zvyšuje tělesnou teplotu (termogeneze) a je vyzařováno do okolí. Říká se tomu rozpojení (uncoupling proces) fosforylace od oxidace. Regulace rozpojovacího procesu se děje pomocí rodiny tzv. uncoupling proteinů, (UCPs, rozpojovací /odpřahovací/ proteiny). Nejlépe je zatím charakterizován rozpojovací protein-1(UCP-1), vyskytující se ve velkém množství v tzv. hnědé tukové tkáni. Hnědá tuková tkáň se vyvinula jako základní termoregulační efektor obrany proti chladu u hlodavců a jiných malých savců, včetně lidských novorozenců. Velký podíl na tělesné hmotnosti u těchto jedinců umožňuje udržení dostatečné tělesné teploty v chladném prostředí metabolickou cestou.

Mechanismus účinku spočívá v tom, že na zvýšenou aktivitu sympatiku navozenou např. chladem, reaguje hnědá tuková tkáň vzestupem lipolýzy a tím uvolněním neesterifikovaných kyselin, které následně stimulují tvorbu UCP-1. Rozpojovací proteiny fungují jako iontové kanály. Jejich otevření snižuje mitochondriální membránový potenciál. Důsledkem je větší únik protonů vnitřní mitochondriální membránou a zvýšený výdej energie ve formě termogeneze. U dospělého člověka bylo nalezeno jen velmi malé množství hnědé tukové tkáně. Musí zde být tedy ještě i jiné rozpojovací proteiny než UCP-1. Bylo prokázáno že „UCP-like“ proteiny jsou evolučně velmi staré a pro život nezbytné; vyskytují se v určité formě už u rostlin, protozoí a pak v evoluci dále až po člověka. U dospělých lidí byly objeveny dva rozpojovací proteiny s označením UCP-2 a UCP-3.

Třesová termogeneze

Při třesové termogenezi je energie uvolňována mimovolními stahy příčně pruhované svaloviny, které nevykonávají žádnou svalovou práci. K těmto dějům řadíme svalový třes a svalový tonus. Takto uvolněná tepelná energie má u většiny živočichů primární termoregulační význam. Zahájení třesové termogeneze vyžaduje chladový podnět, který obvykle pochází z kožních receptorů, případně z jiných míst (orální a urogenitální mukosa, vnitřní orgány, hypothalamus, střední mozek, mozkový kmen nebo mícha).

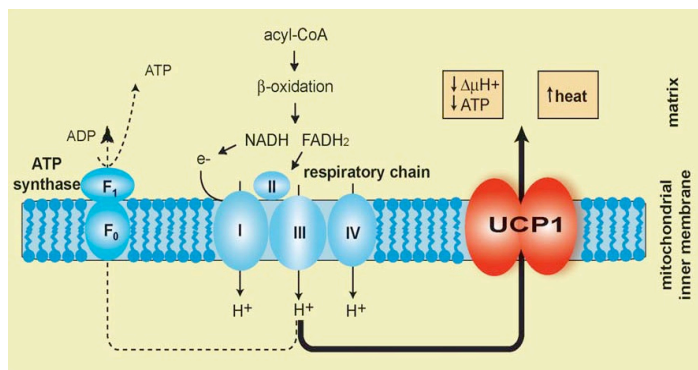
Po vystavení organismu chladu nejprve dochází ke zvýšení svalového tonu a při delším zvětšování chladu nastupuje svalový třes. Zvětšená intenzita ochlazování vede k tomu, že stahy svalů nabývají na intenzitě a že dochází k synchronizaci jednotlivých stahů do tzv. výbuchů o frekvenci 10 – 35 Hz. Mechanismus koordinace různých motorických jednotek během tohoto děje je vyvolán periodickými inhibicemi impulzů v dostředivých nervových vláknech (tj. oscilačními ději v aferentní složce) a ne centrální mozkovou synchronizací těchto podnětů. Třesová termogeneze je tak v podstatě reflexní děj zprostředkovaný somatickými nervy, během něhož kosterní svaly uvolňují značné množství tepla jako vedlejší produkt. Termogeneze ve svalu je zahájena α -motorickou stimulací s následnou depolarizací membrány svalových buněk a uvolňováním iontů vápníku ze sarkoplazmatického retikula. Zvýšená hladina Ca^{2+} vede k aktivaci myosinové ATP-ázy se vznikem ADP, AMP a adenosinu. Nárůst ADP urychluje mitochondriální oxidační fosforylaci a zvyšuje spalování paliv. Postupná degradace makroergních fosfátových vazeb tak vede až ke vzniku adenosinu, v důsledku jehož vasodilatačního účinku dochází k vyššímu prokrvení a zvýšení metabolismu.

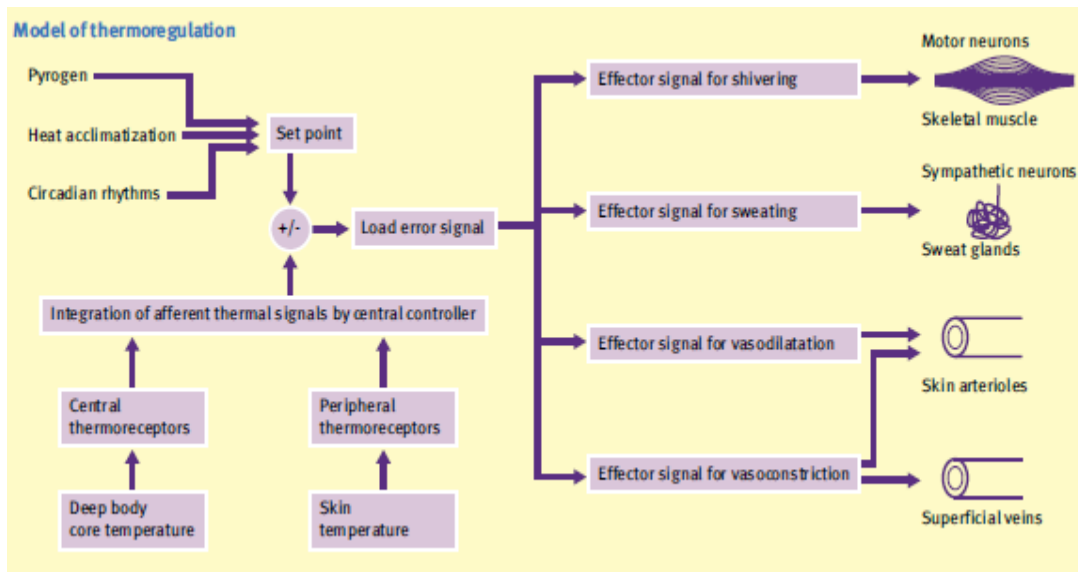
REGULACE PRŮTOKU

Nervová regulace:

Mezi termo-efektorové systémy patří i regulace průtoku krve kůží prostřednictvím **sympatiku** a řízení **vazokonstrikce** hladkého svalstva arteriol a sympatikem regulovaných potních žláz. Vasodilatační a vazokonstrikční nervy sympatiku inervují všechny oblasti **ochlupené kůže**, zatímco oblasti lysé kůže (dlaně, chodidla, rty) jsou inervovány jen sympatickými vazokonstrikčními nervy. Další důležitým rozdílem mezi lysou a ochlupenou kůží je existence **arteriovenózních anastomóz (AVA)**, které jsou silnostěnné, s nízkým odporem vedení, které umožňují vysoké průtoky přímo z tepének do žil. V lysých kožních oblastech jsou anastomózy četné a bohatě inervované o sympatickými vazokonstrikční nervy. Proto v těchto oblastech, otevření nebo zavření těchto anastomóz může způsobit podstatné změny v průtoku krve kůží. V kontrastu s tím **ochlupená kůže** obsahuje málo anastomóz a její cévy jsou inervovány jak vazokonstrikčními tak i vasodilatačními nervy.

Sympatické vazokonstrikční nervy uvolňují noradrenalin, působící prostřednictvím vazby na postsynaptické α_1 a α_2 receptory kožních arteriol a AVA. Kromě toho, noradrenergní vazokonstrikční nervy uvolňují co-transmittery, které také působí vazokonstrikční reakci.





Hormonální ovlivnění termoregulace:

Kromě hormonů jež se podílí na termoregulaci v rámci již popsaných dějů se na termoregulaci podílí i některé další.

Klíčový význam v odpovědi na chlad má **štítná žláza**. Její funkce je při vystavení chladu ovlivňována působením hypothalamických thyrotropin-releasing hormonů, které zvyšují produkci thyroxinu a trijodothyroninu. V experimentu bylo prokázáno, že po odstranění štítné žlázy u laboratorních potkanů docházelo u zvířat vystavených působení chladu k úhynu do šesti dnů, pokud nebyla prováděna suplementace tyroxinem. Přesný mechanismus působení není znám, předpokládá se, že trijodotyronin je schopen zvýšit expresi UCP, což vede k využívání protonů ke tvorbě tepla, nebo působí jako druhý posel a zvyšuje oxidativní fosforylaci v mitochondriích.

Významný v termoregulaci je i **melatonin**, hormon vylučovaný epifýzou, který je zodpovědný za denní kolísání hladin ostatních hormonů. Je prokázáno, že narušení jeho sekrece např. změnou spánkového rytmu se mění i regulace tělesné teploty. Exogenní podání melatoninu v experimentálních podmínkách způsobuje pokles tělesné teploty.

Pohlavní hormon **progesteron** vykazuje termogenní aktivitu, působí teplotní změny během normálního menstruačního cyklu rozsahu cca 0,5°C.

Na termogenních metabolických pochodech se podílí i insulin a glukagon, nemají však primární termogenní regulační efekt

↑ hematoliti = ↑ viskozita = ↓ průtok mikrocirkulace

40. Ventilace plic (mechanismus, tlaky v respiračním systému, plicní objemy a kapacity, distribuce plicní ventilace).

Respirácia

– **zevní respirace** - výmena plynov medzi alveoly a atmosferou, ktorú umožňuje proudění vzduchu v dýchacích cestách v smere tlakových gradientov; příjem O₂, vedení, očištění od nečistot, zvlhčení, ohřátí a následnou difuzi vzduchu přes alveolokapilární membránu

--**vnitřní ventilace**- difuze kyslíku do tkání a oxidu uhličitého z tkání

Difúzia - od terminálních bronchiol až po alveoly, plyny procházejí v smere koncentračních gradientov

Perfuze - regulérny prietok krvi pľúcami, dôležitá pre prekrvenie alveol

horní (ohřátí vzduchu, nasýtenie vodnou parou) a dolné dýchacie cesty

ANATOMIE

EPITEL-řasinkový, cylindrický, kubický, v alveolách **pneumocyty I** (membránová, primární výstelka) a **pneumocyty II** řádu (granulární; produkují surfaktant, který udržuje roztažené alveoly bez ohledu na to, aký sa tam udržuje tlak, brání kolapsu, vytváří prostředí, které mění povrchové napětí, čo umožňuje prechod plynov cez **alveolo-kapilárnu membránu**); ďalej sa tu nachádzajú makrofágy, lymfocyty, plazmatické bunky, bunky typu APUD a žírne bunky (mastocyty)- obsahujú heparín, rôzne lipidy, histamín a iné, účastníci sa alergickej reakcie

ALVEOLO- KAPILÁRNA MEMBRÁNA - vo väčšine oblasti sú vzduch a krv od seba oddelené iba, teda membrána je tvorená **alveolárnym septom** a **endotelom kapilár**, takže sú od seba vzdialené približne **0,5µm**. Človek má asi 300 miliónov alveol a celková plocha alveolárných stien, ktorá je v kontakte s kapilármi, je v oboch pľúcach asi **70 m²**.

STENA DS - priedušnice a bronchy - obsahujú chrupavku, hladkého svalstva málo; riasinkový epitel, mukózne a serózne žliazky. Bronchioly a terminálne bronchioly neobsahujú žliazky ani chrupavku, riasinky sa vytrácajú; majú najviac hladkého svalstva → smerom od bronchu k alveolom **klesá odpor** tkáň a zvyšuje sa poddajnosť

INERVACE- Inervace je sprostředkována autonomním nervovým systémem:

- **PASY** – M₃ – bronchokonstrikce- opačná reakce jako S (v noci)
- **SY** – β₂ bronchodilatace – aktivace (okolo 18h) (β₂ adrenergické receptory zvyšují sekreci hlenu; alfa 1 ju blokuje). *reakcia závisí aj na prítomnosti hladkej svaloviny v cievach, kde sa nachádzajú receptory

K vazokonstrikcii môže dôjsť aj reflexne – vdychovaním dráždivých častíc, chladného vzduchu alebo pri záťaži-netrenovaný jedinec.

Bronchioly sú navyše inervované **noncholinergným spôsobom** → VIP vazomotorný intestinálny peptid) → bronchodilatace

TONUS BRONCHOV - Obecné povedané, hladké svalstvo bronchov ventilácií pomáhajú. Počas vdychu sa bronchy rozširujú a počas výdychu zužujú. Rozšírenie je dôsledkom aktivácie sympatiky, zúženie PASY. Stimulácia senzitivne zakončenie dýchacích ciest dráždivými látkami a chemikáliami, ako je SO₂, vyvoláva reflexnú bronchokonstrikciu. Tá je sprostredkovaná cholinergnými nervy.

Ďalšie dôležité funkcie dýchacích ciest:

- vzduch sa v dých. cestách zbavuje väčšiny mechanických nečistôt zachytávaním vo vrstvičke hlienu, riasinky epitelu dých. ciest svojim kmitaním hlien aj so zachytenými nečistotami neustále posúvajú do hrtana, kde je aj s nečistotami prehĺta alebo vykašľáva.
- lymfatické tkanivo v dých. cestách vytvára bariéru proti vniknutiu infekcie do organizmu.
- teplota vdych. vzduchu sa tu upravuje na telesnú teplotu a vzduch sa zvlhčuje.
- aktivita hl.svaloviny v dých. cestách, riadená autonómnym nervstvom aj humorálne, ovplyvňuje distribúciu pľúcnej ventilácie
- hlasové väzy, ktoré sú rozochvievané prúdom vydychovaného vzduchu, vytvára základný tón, ktorý je nutný pre tvorbu normálneho hlasu.

Obranné reflexy dýchacích majú za úkol zabezpečiť, že nedôjde k poškodeniu pľúc napr. vdechnutím dráždivých látok (počínajúc prachovými časticami, či pouhou potravou, končiac rôznymi toxínami), a že nedôjde k uzavretiu dýchacích ciest (majú teda udržať ich priechodnosť).

1. **Polykací reflex** (n. trigeminus, n. glossopharyngeus, n. vagus) Tento reflex radíme skôr k reflexum, ktoré sa podieľa na spracovaní potravy, avšak i pri polykaní je potreba zvednúť mäkčké patro a uzavrieť epiglottis (a tým ochrániť dolné cesty dýchacích a pľúce). Dokonca je pri polykaní zastaveno dýchanie.
2. **Inflačný a deflačný reflex** (Herring-Breuerovy reflexy)
Bránia pľúce pred prasknutím a kolapsom, ale nejsou životně důležité.
3. **Kratschmerův apnoický reflex** (n. trigeminus)
Jsou-li naše čichové receptory podrážděny vlivem vysoce dráždivé látky, je vyvolána reflexní apnoe, tedy reflexní zastavení dechu (laryngokonstrikce, bronchokonstrikce).
4. **Kýchání** (n. trigeminus)
Drážděním receptorů v nosní sliznici (alergeny, nahromadění hlenu apod.) vyvolá rychlý nádech následovaný silným a prudkým výdechem, který většinou příčinu dráždění odstraní.
Tento reflex má za úkol udržovat průchodnou dutinu nosní.
5. **Kašel** (n. vagus)
V dýchacích cestách se nachází řada tzv. tusigenních (kašel-vyvolávajících) zón, např. v laryngu, v místě bifurkace trachei a jinde. Při jejich podráždění následuje prudký nádech, uzavření hlasivkové štěrbině a prudký výdech proti ní. To vede ke zvýšení intrapleurálního tlaku a po otevření glottis následuje „explozivní“ vypuzení vzduchu rychlostí až 900 km/h. Tento reflex má za úkol udržet průchodnost dýchacích cest.
6. **Škytavka** (n. phrenicus)
Reflexní dráždění bránice nebo chemické dráždění dýchacího centra může vyvolat záchvaty křečovitých stahů bránice, které jsou doprovázeny charakteristickým zvukem – škytáním (způsobeno prudkým nasáváním vzduchu do plic, který uzavře záklonku hrtanovou).

7. Zívání

Zívání je odpověď mozku na hypoxii, což vyvolává dlouhý prodloužený a hluboký nádech následovaný krátkým výdechem. Teoreticky se objevuje i při snížení krevního tlaku (předpokládá se, že zvyšuje žilní návrat).

Čo ešte potrebujeme vedieť na začiatok:

Tlak plynu je úměrný jeho teplotě a počtu molekul v daném objemu

$$P = nRT/V$$

P = tlak; n = počet molekul; R = plynová konstanta; T = absolutní teplota; V = objem

- Barometrický tlak (P_B) při hladině moře = **760 mmHg** (1 Atm)
- Tedy parciální tlak O_2 (PO_2) = $0,21 \times 760 = 160$ mmHg
- Plyny difundují z oblastí vyššího do oblastí nižšího tlaku.** (platí jako při cievach)
- Rychlost difúze závisí na koncentračním (tlakovém) gradientu a na vlastnostech bariéry.
- Plyny se rozpínají a tak vždy naplní celý objem, v němž se nacházejí.
- Tlak, kterým působí daný plyn ve směsi – **parciální tlak** – je roven součinu celkového tlaku směsi plynů a podílu tohoto plynu na složení směsi. (ak pozname zloženie vzduchu a hodnotu barometrického tlaku, môžeme vypočítať hodnotu čiastočného tlak jednotlivých zložiek = parciálny tlak)
- Složení suchého vzduchu: 20,98 % O_2 ; 0,04 % CO_2 ; 78,06 % N; 0,92 % ostatní plyny

*A proudí tlak v
aktuálně v
 $P_{CO_2} = 40$ mmHg
nedostatkem perfúze je
ústežná broncho konstrikce*

MECHANIKA VENTILACE PLIC

Plicní ventilaci (dýcháním plicemi) rozumíme proudění vzduchu v plicích.

Hrudník a plíce jsou elastické, ale zatímco hrudník má tendenci se rozpínat (zvětšovat svůj objem), plíce se raději následkem své elasticity a povrchového napětí v alveolech smršťují (tzv. **retrakční síla plic**). Plíce jsou pokryty viscerální pleurou, která přechází na hrudník jako pleura parietalis. Mezi pleurami vzniká interpleurální štěrbina, vyplněna tekutinou.

Při ventilaci dochází ke kontrakci dýchacích svalů:

- Klidové dýchání
 - nádech:** bránice (75 % změn objemu hrudníku), zevní mezižeberní svaly (25 %) -> táhnou žebra nahoru a zvětšují hrudný koš
 - výdech:** pasivní děj (žiadny sval)
- Hluboké (usilovné dýchání)
 - nádech:** mm. scaleni, mm. sternocleidomastoidei
 - výdech:** vnitřní mezižeberní svaly, svaly přední stěny břišní (aktivný děj)

vzduch proudí do plic ten ale v krvi už v atmosféře

Inspirium: Kontrakcia dýchacích svalov -> hrudník se nám začne rozšiřovat ->

interpleurální tlak začne klesat -> objem plic roste -> **intraalveolární tlak (intrapulmonální)** klesá -> právě teraz je alveolární tlak **nižší** ako atmosférický tlak -> vzduch začne proudit do plic (proudí z místa s vyšším tlakem do místa s nižším tlakem) -> keď sa hrudník přestane dál rozšiřovat, síly svalů rozpínající hrudník a retrakční síla sú v rovnováze a v alveolech se vyrovná tlak s okolním vzduchem.

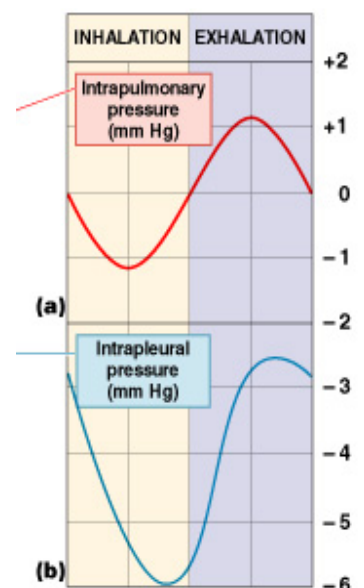
Expirium: relaxace dýchacích svalů -> rozměry hrudníku sa zmenšujú -> intrapleurální tlak stúpa -> objem plic klesá -> alveolární tlak stúpa -> alveolární tlak je vyšší než atmosférický tlak -> vzduch prúdi z plic ven

Intrapleurální tlak (tlak mezi parietálním a viscerálním listem plic)

- fyziologicky je jemne negativny: **-2 mmHg**
- nádech: stáva sa viac negativny: **-6 mmHg**
- výdech: vzrastá, vracia sa do normálu -2 mmHg pri usilovnom dýchaní môže vzrásť až na aj na 20

Intraalveolární tlak (=intrapulmonální)

- pri nádechu je jemne negativny: **-1 mmHg**
- výdech: tlak sa stáva pozitivny, CO_2 tak môže na základe tlak. gradientu prúdiť preč



!! Z toho vyplýva, že ventilace je dôsledok rozdiľu tlakov medzi alveolami a atmosférou => tlakový gradient !!

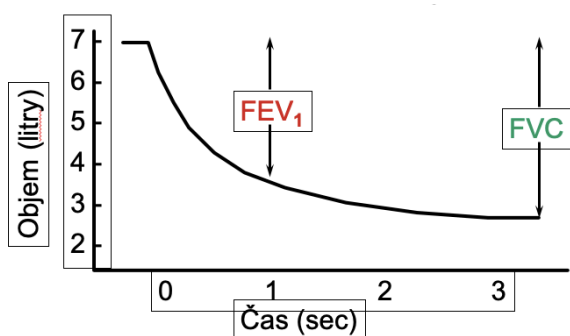
PLICNÉ OBJEMY:

- dechová frekvencia v klidu: **12-16/min** (20-30 novorodenci)
- dechový objem: **500 ml** (rozdiel v pohlaví)
- minútová ventilácia: **6-8 l/min**
- anatomický mŕtvý priestor: (nie celý objem 500ml je využitý, pretože vo vyšších etapách DS je konduktívna zóna, bez alveol -> dead space) **cca 150 ml**
- funkčný mŕtvý priestor: za ideálnych podmienok **0,8-1**
- **statické plicné objemy:**
 - **VT = dechový objem (tidal volume): 500 ml** *väčšinou sa meria z polohy kľudového expira
 - **IRV = inspiračný rezervný objem:** cca 3l
 - **ERV = expiračný rezervný objem: 1,1l**
 - **RV = reziduálny objem = 1,2l** *konca expira*
- **Statické plicné kapacity:** bez časovej jednotky, súčet 2 a viac plicných objemov
 - **VC = vitálna kapacita pľúc:** ($V_t + IRV + ERV$) = **4,6l**
 - **IC = inspiračná kapacita:** ($V_t + IRV$) = **3,5l**
 - **FRC = funkčný reziduálny objem** ($ERV + RV$) = cca **2,3l** (ostáva v pľúcach po max výdechu)
 - **TLC = celková plicná kapacita** ($RV + V_t + IRV + ERV$) = **5,8l**
- **Dynamické plicné objemy:** stanovené za časovú jednotku
 - **VE = minútová ventilácia pľúc** = $V_t \times f$ (l/min) cca **6l**, ale nie všetko ide k difúzií, preto sa udáva **4,2l**
 - **MVV = maximum voluntary ventilation** (max voľná ventilácia, ktorá môže byť v pľúcach vymenená za jednu minútu) cca **125-170 l/min**
 - **FEV1 = jedosekundová vitálna kapacita** (zosílený expiračný objem - za 1. sekundu až 80% je vzduchu vydychnuto)

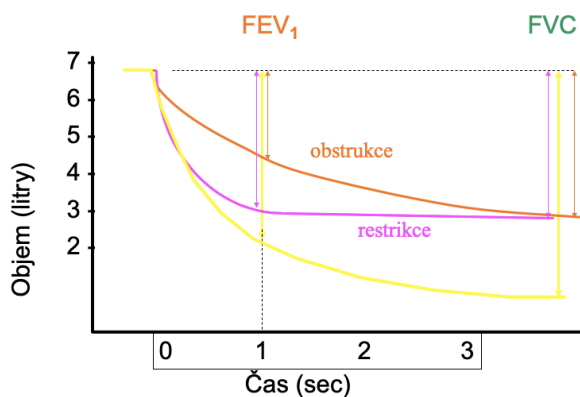
K posúdeniu ventilácie slúži meranie niektorých plicných kapacít a statických a dynamických plicných objemov metódou **spirometrie**.

Nejběžnejším záznamom zmien plicných kapacít a objemů je **spirogram**.

*(poměr výše zmíněných dynamických objemů – **Tiffeneauův poměr** – pomáhá rozlišit, zda pacient trpí obstrukční či restriční poruchou):



Zdravý jedinec



Niečo je zle

Usilovný výdech vitálnej kapacity FEV1 slúži:

- Služí k rozlíšeniu obštrukčnej a restriktívnej choroby.
- **Restriktívne pľúcne ochorenie** – anatomická alebo funkčná ztráta plochy pre výmenu plynů
- *Dôsledky:* obmedzenie ventilácie (napr. pri **cystickej fibróze**)

- **Obstrukční plicní onemocnění** – na podkladě zvýšení rezistence (odporu) proudění vzduchu v DC (je určen především průsvitem středních bronchů). - **bronchiální astma, emfyzém, bronchitída**
- Intratorakální vzestup rezistence
- Extratorakální vzestup rezistence
- *Důsledky*: omezení ventilace

*PODDAJNOST PLIC

- Poddajnost (compliance) je míra roztažnosti neboli ochota plic přizpůsobit se změnám hrudního koše.
- Při objemu plic, který odpovídá konci klidového výdechu, je tlak v dýchacích cestách roven 0 (relaxační objem odpovídající FRC).
- Při větších objemech je tlak pozitivní, při objemech menších negativní.
- (snaha plic přizpůsobit sa změnám hrudního koše)
- Změna objemu na jednotku tlakové změny v dýchacích cestách je poddajnost (compliance)

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta p}$$

Jednotka je l . kPa₋₁

Faktory, ktoré ju ovplyvňujú:

- **Elasticita plicní tkáně** (ve stárí sa patolog. Klesá)
- **Povrchové napětí alveolů na rozhraní mezi alveolárním vzduchem a alveolární výstelkou.**

Povrchové napětí je síla na povrchu tekutiny, která vede ke snižování povrchu na minimum, tzn. do tvaru koule.

P = tlak uvnitř alveolu; ST = povrchové napětí; r = poloměr alveolu

$$p = \frac{2 ST}{r}$$

Laplaceův zákon

- Kdyby nebylo ve stěně alveolů, které při výdechu zmenšují svůj objem, udržováno nízké povrchové napětí (surfaktant – otázka 41), v souladu s Laplaceovým zákonem, tak by kolabovaly.

DISTRIBUCE PLICNÍ VENTILACE

- Vedení vzduchu systémem dýchacích cest až k alveolum
- Dochází k promíchání vdychnutého vzduchu, kt zostal v dýchacích cestách a pľúcach po predchádzajúcom výdychu

CO₂ - predstavuje vys. pľúcnicu - hemu + malé krvné plazmy

zkratka	význam	orientační hodnota*
STATICKÉ PARAMETRY		
OBJEMY		
RV	reziduální objem (<i>Residual Volume</i>)	1,2 l
ERV	expirační rezervní objem (<i>Expiratory Reserve Volume</i>)	1,2 l
V _T	dechový objem (<i>Tidal Volume</i>)	0,5 l
IRV	inspirační rezervní objem (<i>Inspiratory Reserve Volume</i>)	3,0 l
KAPACITY		
FRC	funkční reziduální kapacita (<i>Functional Residual Capacity</i>)	2,5 l
IC	inspirační kapacita (<i>Inspiration Capacity</i>)	3,5 l
VC	vitální kapacita (<i>Vital Capacity</i>)	5 l
TLC	celková plicní kapacita (<i>Total Lung Capacity</i>)	6 l
DYNAMICKÉ PARAMETRY		
MV	minutová ventilace (<i>Minute Ventilation</i>)	8 l/min
MMV	maximální minutová ventilace (<i>Maximal Minute Ventilation</i>)	200 l/min
FVC	usilovná vitální kapacita (<i>Forced Vital Capacity</i>)	5 l
FEV ₁	jednovteřinová vitální kapacita (<i>Forced Expiratory Volume in 1 s</i>)	4 l
PEF	maximální výdechový proud vzduchu (<i>Peak Expiratory Flow</i>)	12 l/s

→ před nádechem
→ tlak intrapľučný

41. Difúze plynů , surfaktant a jeho fyziologický význam

Výměna kyslíku a oxidu uhličitého mezi alveolárním vzduchem a krví protékající plicními kapilárami probíhá na respirační (alveolokapilární) membráně procesem **difuze**. Respirační membrána je tvořena pouze třemi vrstvami - alveolárním epitelem, intersticiem a kapilárním endotelem, její tloušťka činí 0,6 – 2 μm a celková plocha 50 – 100 m^2

DIFUZE PLYNŮ

- výměna plynů mezi alveolami a kapilárami - dochází k ní v úseku plic nazývaném **respirační jednotka**
- Prebieha iba tam, kde sú alveoly, (to znamená že nie v konduktívnej zóne) čiže začíná respiračným bronchiolem, ktorý prechází v alveolární chodbičku, atria, aleveolární váčky a nakonec plicní sklípky
- Cílem je zabezpečit syčení krve kyslíkem a odvod oxidu uhličitého, předejít hypoxii a odvod CO_2

$$D = (dP \times k \times S)/l$$

- Fickův vzorec** – (udává rychlost difuze) závisí na gradientu tlaku (parciálního tlaku plynu v alveolech a kapilárách), koeficientu difuze (difuzní konstanta) a ploše přes kterou se difuze uskutečňuje a nepřímo na tloušťce membrány
- ! Plyn vždy proudí z místa vyššího tlaku do nižšího !
- Rozpustnost oxidu uhličitého je 23krát větší než rozpustnost kyslíku. Takisto oxid uhličitý difunduje z krve do alveolů asi 20krát ($23 \times 0,86$) snadněji než kyslík ve směru opačném.

DIFUZE ZÁVISÍ NA:

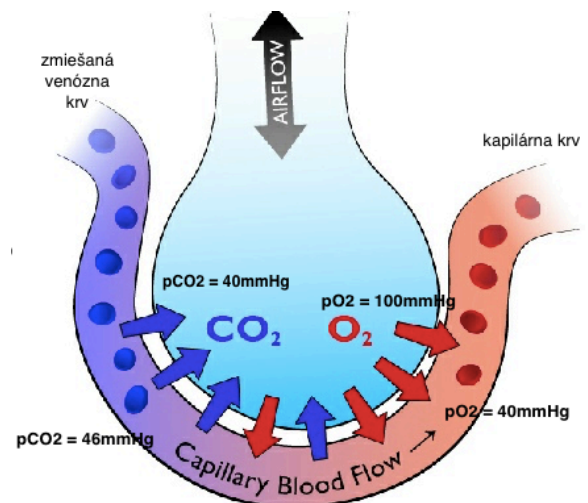
Tlakový gradient

- Je dán rozdílem parciálních tlaků plynů na obou stranách alveolo-kapilární membrány.
- Počáteční difuzní gradient (TG) pro O_2 činí **60 mmHg** (velká síla) pro CO_2 **6 mmHg** (stačí)

Tlakový gradient pro difuzi plynů je hodnota velice těžko stanovitelná, neboť se liší na začátku a na konci kapilár.

$p\text{O}_2$ je v alveolech vždy vyšší než ve smíšené žilní krvi přitékající do plicních kapilár, a proto molekuly kyslíku difundují z alveolů do kapilární krve. $p\text{O}_2$ v krvi odtékající z plicních vén do levé síně není zcela shodný s $p\text{O}_2$ v alveolech. Příčinou je příměs venózní krve z žil nutritivního oběhu a také nerovnoměrnost ventilace a perfuze v různých částech plic.

Naopak $p\text{CO}_2$ ve smíšené venózní krvi přitékající do plicních kapilár je vždy vyšší než $p\text{CO}_2$ v alveolárním vzduchu. Proto molekuly oxidu uhličitého difundují z krve do alveolů. Na začátku kapilár je tlakový gradient pro oxid uhličitý největší, na konci kapilár se zmenšuje až vymizí.



!!!!Tie čísla sú smrteľne dôležité!!!!

Difúzní koeficient (difuzní konstanta)

- závisí přímo úměrně na **rozpustnosti** plynu
- Jak snadno prochádza daná látka -> takže kyslík je horšie rozustný -> potrebuje väčší gradient (CO_2 prechádza ľahšie a rýchlejšie)

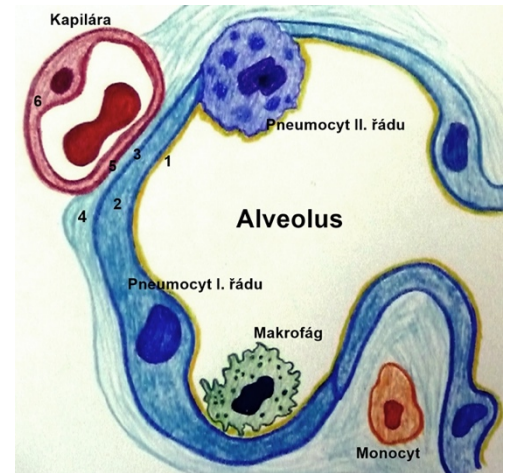
Difuzní plocha

- Difuzní plocha není stálou veličinou. Za fyziologických podmínek závisí na průtoku krve 2 kapilárami a na celkové ploše funkčních alveolů.
- Plocha alveolokapilární membrány u dospělého je 70 – 100 m^2

- Patologicky se zmenšuje při destrukci alveolárních sept, při poruše ventilace (např. při ucpání – obstrukci dýchacích cest) nebo při uzávěru cév (plicní embolie). Velikost difuzní plochy závisí tedy na přiměřené ventilaci i perfuzi
- **Tloušťka alveolokapilární membrány** (vzdálenost, kterou musí plyn překonat) **1 – 2 μm** (změny tloušťky vedou ke změnám rychlosti difuze).

ALVEOLO - KAPILÁRNÍ MEMBRÁNA

1. Vrstva tekutiny obsahující surfaktant na vnitřním povrchu alveolů
2. Alveolární epitel
3. Bazální membrána epitelu
4. Interstitium mezi bazální membránou epitelu a endotelu
5. Bazální membrána endotelu
6. Endotel kapiláry



Difuzní kapacita plic

- Pro daný plyn je přímo úměrná velikosti plochy alveolokapilární membrány a nepřímo úměrná její tloušťce.
- pro O_2 v klidu = **25 ml/min/mmHg**
- pro CO_2 = **400 ml/min/mmHg**

SURFAKTANT

Povrchové napětí představuje sílu na povrchu tekutiny, která se snaží **snížit povrch** (určitého objemu kapaliny) na minimum – z fyziky pak víme, že nejmenší povrch pro určitý objem zaujímá koule. Plicní alveoly proto mají kulový tvar.

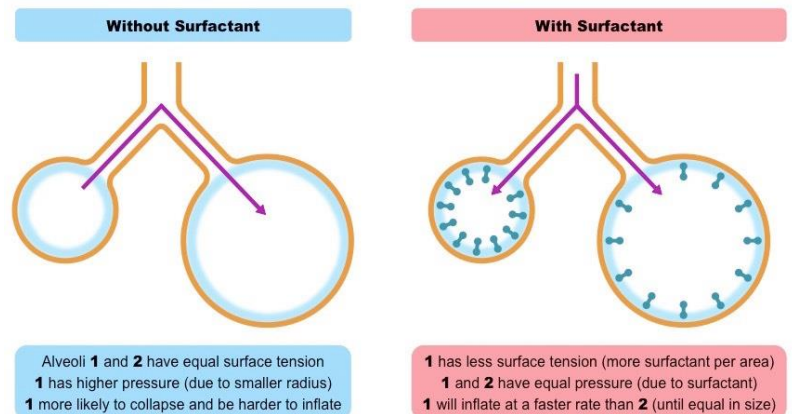
Povrchovým napětím můžeme rozumět tenzi T . Dostáváme se tak k Laplaceovu zákonu, který dává do vzájemného vztahu tenzi, poloměr a tlak uvnitř bubliny (alveolu): $P = 2T/r$

Tlak se tedy zvětšuje se stoupající tenzí a snižujícím se poloměrem. Podíváme-li se na tento vzorec z jiného úhlu pohledu, můžeme říci, že čím větší je bublina (čím větší je r), tím menší tlak je potřeba k tomu, aby tato bublina nekolabovala.

Pokud bychom spojili dvě různě velké bubliny, tak, aby mezi nimi mohl volně proudit vzduch, došlo by k následující situaci: menší bublina má menší poloměr, tudíž v ní panuje vyšší tlak – tlak ve větší bublině je menší, a jelikož vzduch má tendenci proudit z místa o vyšším tlaku do místa o nižším tlaku, došlo by k tomu, že velká bublina by do sebe malou „včucla“:

Povrchové napětí v alveolech je vytvořené na **rozhraní vzduch-tekutina**. Pokud bychom plíce naplnili fyziologickým roztokem, zmizí rozhraní vzduch-tekutina a plíce se stanou poddajnějšími (jejich tendence kolabovat se zmenší). Povrchové napětí v alveolech také zvyšuje filtraci tekutiny z plasmy do alveolů (vznikají edémy plic).

Naše plíce jsou ovšem vybaveny **surfaktantem**. Jedná se o směs převážně **fosfolipidů** (hlavně dipalmitoylfosfatidylcholinu a sfingomyelinu) a **proteinů**, která je produkována **pneumocyty II. řádu** (granulární pneumocyty) v 6.-8. měsíci **fetálního** vývoje. Protože je tvořen fosfolipidy, má surfaktant **amfibolickou povahu** – má hydrofilní a hydrofobní část. Mastné kyseliny navázané na glycerol (hydrofobní část) jsou orientované směrem do alveolu.



Surfaktant:

1. a) **snižuje** povrchové napětí v **závislosti na velikosti alveolů**
2. b) **zabraňuje** filtraci tekutiny do alveolů
3. c) **zvyšuje** **poddajnost plic** (a tím snižuje dechovou práci)

Surfaktant je zpětně vychytáván granulárními pneumocyty a **recyklován**. Jeho tvorbu zvyšují **glukokortikoidy** (důležité v těhotenství, kdy se v těle matky a plodu zvyšuje ke konci těhotenství koncentrace glukokortikoidů a dochází k větší tvorbě surfaktantu v plicích plodu). Syndrom respirační tísně novorozenců (IRDS; Infant Respiratory Distress Syndrom) se vyskytuje u novorozenců, jejichž plíce nemají surfaktant (narodily se moc brzo).

42. Charakteristika a vlastnosti plicního cévního řečiště, distribuce plicní cirkulace u jedince ve vzpřímené poloze, poměr ventilace-perfúze. (pozri otázku 44 - tlaky a otázku 30 – prietok pľúcami)

KREVNÍ OBĚH V PLICÍCH

1. Funkční začínající plicnicí (**truncus pulmonalis**), kterou protéká smíšená žilní (venózní) krev vypuzená pravou komorou. Rozdělením plicnice vznikají dvě plicní tepny (**aa. pulmonales**), které vstupují do pravé a levé plice. Zde se větví stejně jako bronchy, které doprovázejí až k respiračním bronchiolům, kde se rozpadají na hustou síť plicních kapilár opřádajících alveoly. Z nich krev odtéká do plicních žil, které probíhají v septech oddělujících lalůčky a segmenty plic, nezávisle na tepnách. Čtyři plicní žíly (**vv. pulmonales**), 2 z pravé a 2 z levé plice ústí do levé síně. Jedná se o tzv. **malý plicní oběh**, který se účastní výměny dýchacích plynů. Nejmenší arterie a žíly funkčního oběhu jsou propojeny arteriovenózními anastomózami. Pomocí těchto spojek mohou být určité okruhy plicní tkáně vyřazeny z funkčního oběhu.

2. Nutritivní oběh je součástí systémového oběhu a zajišťuje výživu bronchů, veškerého vaziva plic a viscerální pleury. Jeho tepny (**rr. bronchiales**), přímé větve hrudní aorty, zásobují **okysličenou** (oxygenovanou) krví bronchy v celém průběhu až do konce konduktivní zóny. Na periférii bronchiálního stromu tvoří bronchiální arterioly drobné anastomózy s nejmenšími větvemi a. pulmonalis. Tyto **arterioarteriální anastomózy** se uplatňují především při ucpání (embolii) některé z větví a. pulmonalis. Vv. bronchiales nesbírají všechnu odkysličenou (deoxygenovanou) krev, neboť začínají až v oblasti středních a větších bronchů. Vlévají se do **v. azygos, v. hemiazygos accessoria a vv. intercostales**. Tyto žíly ústí do horní duté žíly (**vena cava superior**). Odtok žilní krve z bronchiálního řečiště periferie plic zajišťují bronchiální žíly, které se vlévají do plicních žil, arterioarteriálních a arteriovenózních anastomóz. Tímto způsobem je **zajištěno propojení funkčního a nutritivního oběhu** s možností vyrovnávat změny průtoku v obou řečištích, eventuálně i případné nerovnoměrnosti v objemu krve malého a velkého krevního oběhu. Propojení obou oběhů však přispívá k tomu, že se koxigenované krve, která odtéká z plicních kapilár, přidává malý objem krve deoxygenované. Tento fyziologický zkrat mírně snižuje pO₂ arteriální krve přitékající do levé síně.

OBJEM KRVE V PLICÍCH

Plicní oběh obsahuje asi 9 % celkového objemu krve (~150 ml). Množství krve v plicích se může za fyziologických nebo patofyziologických podmínek měnit v poměrně velkém rozsahu. Může klesnout na polovinu, např. při vzestupu p_{alv} (při hře na dechový nástroj) nebo po ztrátě krve při úrazu, kdy se část krve z plicního oběhu přesune do cév systémové cirkulace. Naopak, v případě selhávání levé komory nebo vzestupu odporu proudění krve při zúžení mitrální chlopně, může objem krve v malém oběhu stoupnout až na dvojnásobek.

PLICNÍ CÍRKULACE, PRŮTOK PLICNÍM ŘEČIŠTEM

- Funkcia výměny dýchacích plynů v pľúcnej mikrocirkulácii funkčného obehu
- **Nízkotlakým** plicním krevním oběhem **proteče 100 % srdečního výdeje** = rovnaký objem/minúta
- Plicní oběh se anatomicky liší od jiných částí na úrovni mikrocirkulace, protože arterioly a venuly jsou kratší, mají větší průměr a **bohatě anastomozují**. Drobné artérie sú len trubice pokryté endotelom s relatívne malým množstvom hladkej svaloviny v stene. Malé množstvo hladkého svalu je aj v stene postkapilárnych ciev
- Tlouška steny **pľúcnice** a jej hlavných vetve dosahuje len 30% hrúbky steny aorty
- **Tlak** v pľúcnom řečišti (otázka 44) je výrazne menší ako v systémovom. Nízka hodnota TK v pľúcnych kapilárach má význam vzhľadom k ich osmotickému tlaku plazmatických bielkovín (v systémovom obehu - pozitívny filtračný tlak umožňuje výživu tkanív - v pľúcnom riečišti je tlak krvi menší ako onkotický tlak - bráni tak filtrácii tekutiny do alveol)
- **gravitácia** - najväčší prútok krvi u sediacej či stojace osoby je v bazálnej časti pľúc, pri telesnej záťaži sa rozdiel znižuje (obrázok)
- pomer medzi **intraalveolárnym** a **intra kapilárnym tlakom** - pri vyšších alveol. tlaku dojde k uzavretiu kapilár, pri umelej ventilácii
- **Střední tlak** v *a. pulmonalis* činí asi **15 mmHg** – tlak v plicním oběhu je tedy výrazně nižší, než v systémovém řečišti.
- Krevní tlak v plicních kapilárach je velmi nízký na arteriálním konci 12mmHg na venózním konci 8mmHg

Regulace průtoku:

- Řízení krevního oběhu zprostředkovávají **lokální metabolity**, zejména **kyslík a oxid uhličitý**, případně **pH**
 - o Zde však navozují **opačný účinek než v jiných tkáních**=> reaktivita ciev je opačná ako v systémovom obehu

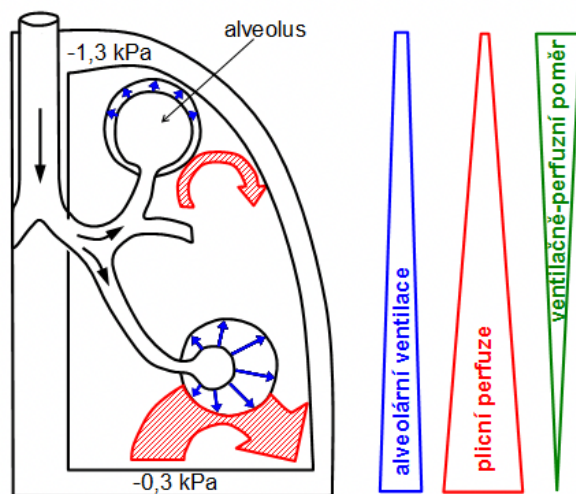
- **Hypoxie** či **vzestup parciálního tlaku oxidu uhličitého** vyvolávají **vazokonstrikci**.
- Díky tomu je **při hypoventilaci určité oblasti** krev redistribuována tak, aby dosáhla **lépe ventilovanou část plic** (sycení krve je tak normální), **pretože iba alveolus, ktorý je perfundován, môže byť správne ventilován!** ☺
- V pľúcach prebiehajú opačné zmeny ako v systémovom obehú: Na zvýšení TK pľíce reagujú vazodilataci a sú nejakým rezervoárom krve (inhibície NO) pokles pO₂ a vzostup pCO₂ -> pľúcne cévy podľhajú vazokonstrikci → redistribúcie krvného prúdu
- Směrem k plicní bázi se tlak krve zvyšuje – vyšší hydrostatický tlak krve. To způsobuje **rozdílnou perfúzi v různých etážích plic**.

Perfuze:

- **Perfuze** je plicní cirkulace, špecificky uspořádaná na systém průtoku krvnými cestami pre prenos plynov (O₂ a CO₂)
- Príetok krvi je asi 5l/min, z toho 45% je privádzané do levé časti, 55% do pravej
- **Distribúcie toku krve** v plicích je nerovnomerná, a ovplyvniteľná faktormi ako pľúcna cirkulace, pomer ventilace-perfuze,...

VENTILACE A PERFUZE (regionální rozdíly)

U stojícího člověka je ventilace apikální částí plic menší než částí bazálních. Tento jev je způsoben gravitací, která působí, že ve vzpřímené poloze jsou oblasti horních částí plic více rozepjaté (mají větší FRC) než oblasti dolních částí plic. To odpovídá měřením, která ukázala, že p_{ip} (intrapleurální tlak) u stojícího člověka má v apexu plic vyšší negativní hodnotu než při bázi. Proto se při stejné změně p_{ip} během vdechu alveoly v horních částech plic rozpínají méně než alveoly při bázi. Alveolární ventilace se tedy směrem od apexu k bázi plic zvyšuje (obrázek). Stejně tak perfuze apikálních částí plic je menší ve srovnání s perfúzí částí bazálních.



Nečas:

Perfuze: apexy plic sú perfundované najmenej, stredná časť dobre a perfuze v báze je najlepšia!

Ventilace: apexy plic sú najviac ventilované, báze sú najmenej (nie je to pravda, ale pán docent to tak chce počuť ☺)

B povedala na prednáške, že je to diskutabilné, preto musíme uviesť pomer perfuze vs ventilace radšej.

Číslo vyjadřují hodnoty intrapleurálního tlaku.

Nepoměr mezi ventilací a perfúzí vzniká při některých chorobných stavech, kdy určité oblasti plic mohou být dobře ventilovány a nedostatečně perfundovány, nebo naopak méně ventilovány a dobře perfundovány. Podmínkou účinné výměny plynů je tedy přiměřená ventilace i perfuze respirační membrány. K posouzení vztahu těchto dvou parametrů byl zaveden tzv. ventilačně-perfúzní poměr neboli kvocient. U zdravého člověka činí průměrně 0,8 a vypočte se jako podíl alveolární ventilace a průtoku krve plicními řečištěm:

$$\frac{V_A}{Q} = \frac{4,2 \text{ l/min}}{5,3 \text{ l/min}} = 0,8$$

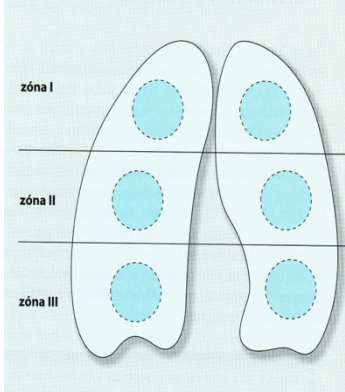
V_A – alveolární ventilace

Q – průtok plicními kapilárami

Nepoměr ventilace a perfuze mírně snižuje účinnost výměny dýchacích plynů, čímž přispívá k již zmíněnému rozdílu mezi pO_2 v alveolárním vzduchu a pO_2 v arteriální krvi. Ideální situace nastává při svalové práci, kdy se průtok plicemi a alveolární ventilace zvyšuje a výměna dýchacích plynů probíhá téměř optimálně. Důležitá je skutečnost, že organismus je schopen změny ventilačně-perfuzního poměru částečně kompenzovat dvěma lokálními reflexy. Při uzavěru bronchů vzniká v hypoventilované oblasti lokální hypoxie a hyperkapnie, která vyvolá vazokonstrikci arteriol a venul s následným snížením perfuze. Tím dojde ke kompenzačnímu přesunu krve do lépe ventilovaných alveolů. Naopak, v oblasti málo perfundovaných alveolů, hypokapnie způsobí bronchokonstrikci, čímž dochází k přesunu vzduchu z málo perfundovaných částí plic do partií lépe perfundovaných.

ZHRNUTIE POMER VENTILACE – PERFUZE

- Intrapleurální tlak je při bazi plic méně negativní než u hrotů plic (shora dolů se snižuje).
- V cievach pod úrovňou chlopní sa (smerom k pľúcnej báze) sa tlak krvi zvyšuje (intrapulmonárny)
- Vztah mezi velikostí ventilace (V) a průtokem krve plicními kapilárami (Q) se popisuje **poměrem ventilace a perfuze (V/Q)**
- V klidu je alveolární ventilace asi 4 L/min, průtok krve plicemi asi 5 l/min. Poměr ventilace a perfuze = 0,8.
- Pri kľudovom dýchaní je **0,85**, pri telesnej záťaži stúpa na **1,7** a viac = $\downarrow pCO_2$ a $\uparrow pH$ (vedie k vzostupu napätia hladkej svaloviny a presunutiu ventilácie s nižším pomerom ventilácie -perfúze)
- V průběhu fyzické námahy jsou hroty plic značně ventilovány a zónové rozdíly se vyrovnávají.
- Pokud by byly ventilace a perfuze alveolů rozděleny rovnoměrně, byl by poměr V/Q vždy 0,8.
- Ve střední zóně existuje „optimální poměr ventilace a perfuze“.
- **Westovy zony** (obrázek)



	obj. %	$\dot{V}$ (l/min)	$\dot{Q}$ (l/min)	$\dot{V}/\dot{Q}$
zóna I	33,3	1,37	0,95	1,44
zóna II	33,3	1,73	2,08	0,83
zóna III	33,3	1,98	2,97	0,67
	100	5,08	6,00	0,85

43. Regulace dýchání

Nervová regulace

Ventilace je řízena z dechového centra v **prodloužené míše** (tak ako kardiovaskulárny systém) a **Varolovom moste**. Neurony môžeme rozdeliť:

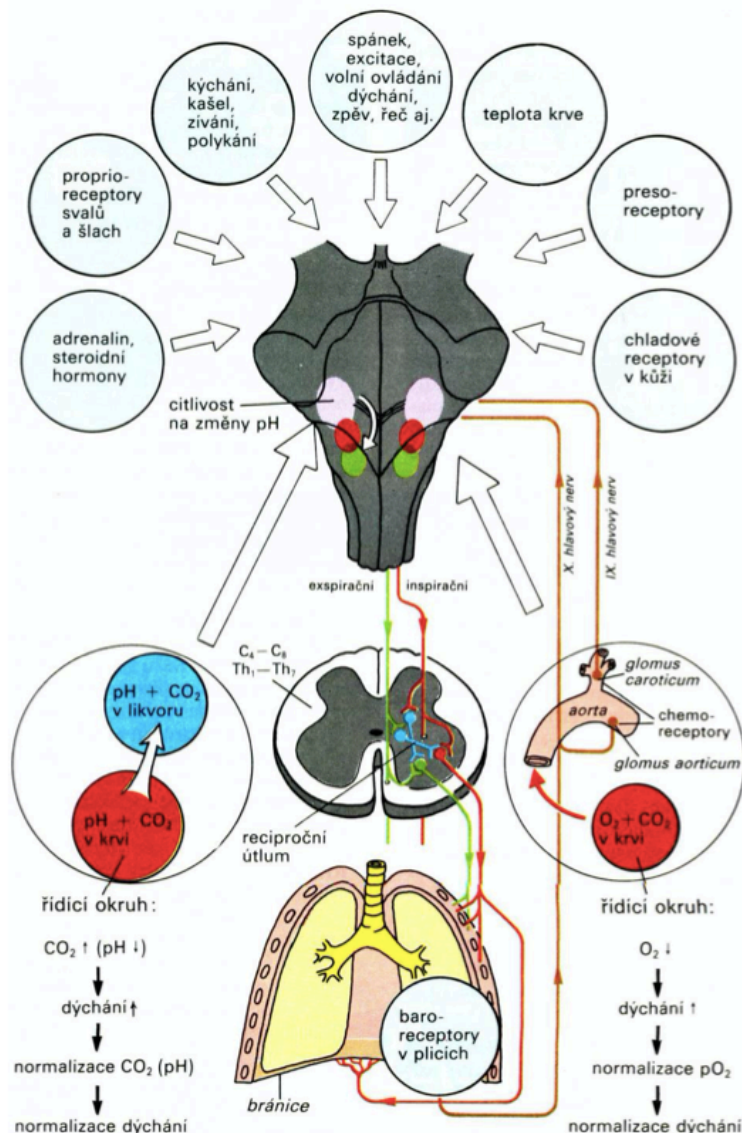
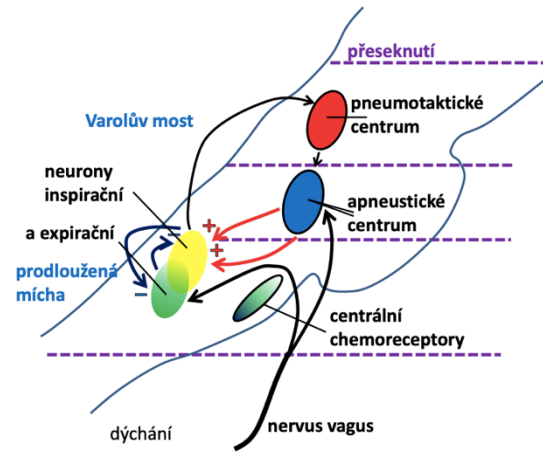
- **In = inspiračné**- sú aktivované pri nádychu
- **Ex = expiračné**- sú aktivované, ak telo chce vydychnúť
- **Ap = apneustické**- sú aktivované, ak telo chce regulovať zadržanie dechu
- **Pt = pneumotaktické**- riadi frekvenciu dýchání

Podľa polohy ich môžeme rozdeliť na **dorzálne** v tractus ncl. solitarii (hlavne inspiračné neurony) a **ventrálne**, ktoré zaujímajú ncl. ambiguus a ncl. retroambiguus (prítomné sú inhibičné aj excitačné neurony).

Okrem vlastného dechového centra se v pontu nachádzajú ďalšie dve dôležité centra spojené s dýcháním:

→ **pneumotaxické centrum** (inhibuje apneustické centrum; zajišťuje rytmické dýchání)

→ **apneustické centrum** na hranici pontu a prodloužené míchy (stimuluje In-neurony; podílí se na některých reflexech; např. diving reflexu, kdy podrážděním receptorů nervus trigeminus v okolí očí a nosu, dojde reflexně k zástavě dechu)



Eferenty jsou:

- K bránici: cestou n. phrenicus (segmenty C3-C5)
- K interkostálním svalům (segmenty Th1-Th7) na alfa motoneuronech zevních interkostálních svalů (vdech), vnitřních (výdech).

TRACTUS BULBO-SPINALIS

- Centrum volní kontroly dýchání se nachází v **mozkové kůře**.
- Volní dýchání je řízeno z mozkové kůry.
- Pomocí descendentních drah vedou impulsy k jednotlivým částem respiračního centra (In, Ex, Ap, Pt).
- Vůlí můžeme na určitou dobu dýchání zastavit.
- Bod zlomu – okamžik, při kterém již déle nemůžeme zadržet dech.

TRACTUS CORTICO-SPINALIS

- **Heringův-Breuerův reflex**
- Výdech-> na základě překročení objemu v plicích -> mechanoreceptory, stretchreceptory, které monitorují napětí a cestou n X je informace vedena do centra n X -> jsou aktivovány expirační neurony -> je zahájen výdech

Chemická regulace

Detekuje hodnoty pO_2 , pCO_2 a především H^+ v krvi a na jejich základě zvyšují nebo snižují ventilaci. Chemoreceptory reagují na změny složení likvoru nebo krve, především na parciální tlaky O_2 , CO_2 a pH. Při zvýšení pCO_2 a snížení pH krve dochází k hyperventilaci. Pokud se ještě zvýší pCO_2 dochází k útlmu dechového centra, kvůli narkotickému působení CO_2 na CNS. Naopak při volní usilovné hyperventilaci způsobí hypokapnie hypoventilaci až zástavu dýchání (apnoe).

Rozlišujeme:

- **Centrální chemoreceptory** na ventrolaterální straně prodloužené míchy, **reagují na vzestup pCO_2** , respektive na pokles pH (!!ne reagují na pO_2 !!)
Jsou uloženy za hematoencefalickou bariérou a reagují tedy na změny složení mozkomíšního moku nikoliv krve. CO_2 ľahko prechádza cez hematoencefalickú bariéru, ostatne kroky už poznáme:
-> $CO_2 + H_2O \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow$ disociuje -> HCO_3^- a H^+ -> zásadný stimul (znižování pH) -> hyperventilace alebo zvýšenie objemu nádechu
Ve spánku je citlivost receptorů pro pCO_2 snižována.
Centrální receptory jsou schopné se adaptovat na zvýšený pCO_2 . Lidé s adaptovanými receptory (např. plavci) jsou schopni zadržet dech na delší dobu.
- **Periferní chemoreceptory** (glomus aorticum a caroticum), které **reagují především na změny pO_2 arteriální krve**, méně na zvýšení pCO_2 nebo snížení pH. Glomus aorticum se nachází okolo oblouku aorty, glomus caroticum v bifurkaci karotidy. Cestou n IX a n X aferentují do centra a ovlivňují jednotlivé části.

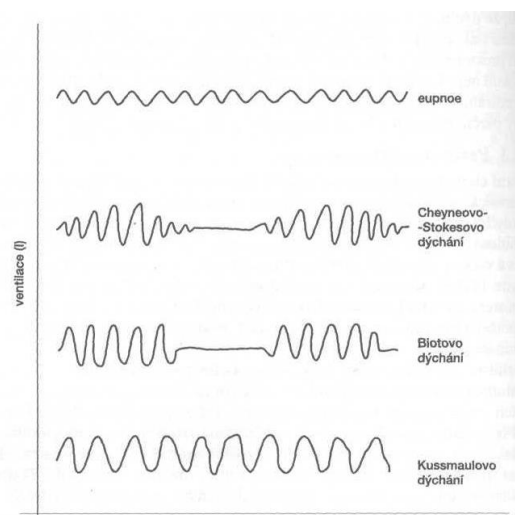
Glomus caroticum (1-2 mm) je složeno ze dvou typů buněk. Glomické buňky (buňky I. typu) jsou v kontaktu se senzoryčným zakončením n. glossopharyngeus. Obsahují granula s dopaminem a při jejich stimulaci tato granula sekretují. Glie (buňky II. typu) mají podpůrnou funkci.
Přetok krve je cca 2l/min na 100 g tkáňe, což je ohromné množství. Sníženou koncentrací fyzikálně rozpuštěného kyslíku jsou také stimulovány (nikoliv kyslíkem navázaným na Hb!). Proto nejsou stimulovány při anémiích nebo otravách CO.
Při poklesu pO_2 jsou informace vedeny přes n. glossopharyngeus a vagus, následně je způsobena hyperventilace; kritický je pokles pod 60 mmHg (8 kPa)

Mechanická regulace

Mechanoreceptory reagují na protažení plic (**stretch receptory** = receptory reagující na protažení) a omezují **hloubku dechů** (Herring-Breurovy reflexy) a takisto reagují **svalová vřeténka** dýchacích svalů (reagují na protažení)

Poruchy dýchání:

- **Eupnoe:** normální rytmické dýchání
- **Cheyneovo-Stokesovo dýchání:** Plynulé zvyšování a snižování ventilace s apnoickými pauzami
- **Biotovo dýchání:** Normální rytmická ventilace s apnoickými pauzami
- **Kussmaulovo dýchání:** Hyperventilace způsobená metabolickou acidózou



Fyziologické hodnoty pO_2 a pCO_2 v alveolárním vzduchu nebo tělesných tekutinách označujeme jako **normoxii** a **normokapnii**. Zvýšení hodnot pO_2 a pCO_2 v alveolárním vzduchu či tělesných tekutinách označujeme jako **hyperoxii** a **hyperkapnii**, snížení těchto hodnot jako **hypoxii** a **hypokapnii**. Jestliže se z nějakých příčin alveolární ventilace zvýší více, než to vyžaduje metabolická situace organismu, obsah oxidu uhličitého v alveolárním vzduchu se sníží. Například volní hyperventilace způsobuje hypokapnii nejen v alveolárním vzduchu, ale i v arteriální krvi. Hypokapnie vede k posunu pH na alkalickou stranu, vzniká **respirační alkalóza**. Naopak, hypoventilace (např. při úmyslné apnoe) způsobuje alveolární a arteriální hyperkapnii, která posouvá pH na kyselou stranu, čímž vzniká **respirační acidóza**.

44. Transport O₂ z atmosféry do alveolů a z alveolů k bunkám tkání. Transport CO₂ z tkání do plic a z plic do okolní atmosféry.

Zdravý jedinec spotřebuje v klidu asi 250 ml kyslíku za minutu (a vyprodukuje asi 200 ml CO₂). Přečerpá-li srdce za minutu pět litrů krve, musí se v jednom **1 litru krve** nacházet minimálně **50 ml** kyslíku, což arteriální krev obsahuje a obsahuje jej i více (viz dále).

Transport O₂ z atmosféry do alveolů a z alveolů k bunkám tkání

Kyslík je transportován v krvi ve dvou formách:

- Fyzikálně rozpuštěný**
Pouze malé množství – v 1 l krve jsou rozpuštěny při atmosférickém tlaku pouhopouhé 3 ml O₂. Přesto je rozpuštěný O₂ velmi důležitý. Periferní chemoreceptory (glomus caroticum, glomus aorticum) jsou citlivé právě na pokles v krvi rozpuštěného kyslíku (také jsou tímto kyslíkem vyživovány). Od pO₂ v krvi je závislá také saturace Hb
- Vázaný na hemoglobin**
Tomuto dominantnímu způsobu přenosu kyslíku se budeme věnovat podrobněji.

HEMOGLOBIN

Jedna molekula hemoglobinu se skládá ze čtyř podjednotek. Každá podjednotka je složená z porfyrinového kruhu, zvaného hem a bílkovinné části, zvané globin (u dospělého dva řetězce alfa a dva beta). Porfyrinový kruh hemu obsahuje ve svém středu koordinačně vázaný atom železa Fe²⁺, který umožňuje vazbu kyslíku. Každá podjednotka je schopná vázat jeden atom kyslíku (1 mol hemoglobinu tedy váže 4 moly kyslíku).

Syntéza Hb probíhá v mitochondriích a cytoplazme ERY (retikulocytech) a je podmíněná 3 procesy: adekvátní suplementace a dodávka železa (ferritin), adekvátní syntéza protoporfyrinu a syntéza globinových řetězců.

Funkce Hb: 4 vazebná místa pro 4 molekuly O₂; schopnost navázání O₂ a strata CO₂ je úměrná parciálnímu tlakem plynů

T-konformace: tzv. tension stav, je schopná vázat kyslík, charakteristická pro tetramer

R-konformace: je úplně nasycený stav Hb (relaxed)

V jednom litru krve je průměrně 150 g hemoglobinu (závisí na jedinci). **1 gram Hb** váže při normální atmosférickém tlaku **1,34 ml kyslíku**. Máme-li gramů 150, vidíme, že jeden litr krve váže 200 ml kyslíku => 1l kyslíka v tele při plné saturaci (čo nie je nikdy :D)

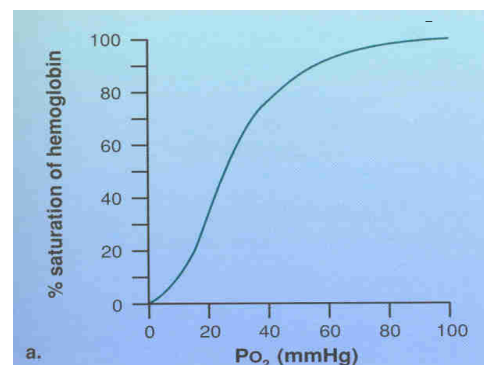
Fetální hemoglobin:

Má větší afinitu ku kyslíku ako Hb dospělých jedinců; vyšší afinita je daná přítomností gama řetězců. Ešte k tomu, gama řetězce nie sú schopné viazať 2,3-BFG (ktorý znižuje vazebnú schopnosť Hb- vid' ďalej)

Hb A	$\alpha_2\beta_2$	hlavní adultní Hb
Hb B	$\alpha_2\sigma_2$	adultní, 2.5% Hb
Hb F	$\alpha_2\gamma_2$	fetální, vyšší afinita k O ₂

Disociační křivka kyslíku (saturační křivka hemoglobinu)

- Saturace** - (nasycení) je oxygenovaný podíl Hb z celkového obsahu hemoglobinu v krvi; udává se v %
- Saturace hemoglobinu kyslíkem nevykazuje lineární závislost na parciálním tlaku O₂, což souvisí se strukturou molekuly hemoglobinu. Podjednotky nenavazují O₂ společně, ale první molekula usnadní vazbu dalším molekulám kyslíku. Křivka tak získává typický **sigmoidní tvar**
- Směrem zleva doprava vyjadřuje křivka vazbu kyslíku na hemoglobin – saturační křivka Hb
- Směrem zprava doleva vyjadřuje křivka uvolňování kyslíku z hemoglobinu – disociační křivka Hb
- Saturační křivka** demonštruje schopnost Hb vázat kyslík při změnách jeho parciálního tlaku
- Myoglobin** má hyperbickou křivku, protože viaže iba jednu molekulu kyslíka, ktorá sa rada uvoľňuje.



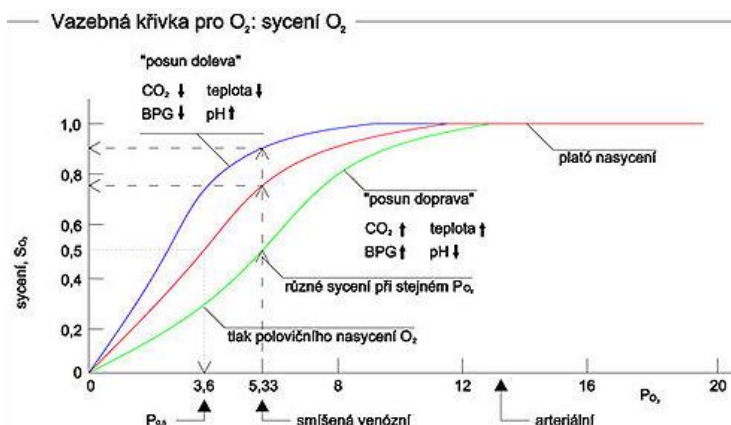
Kooperační efekt má při vazbě a uvolňování kyslíku velký význam – díky tomu, že v plicních kapilárách je parciální tlak kyslíku vysoký, dochází pod jeho vlivem k vazbě prvních molekul kyslíku na hemoglobin a poslední molekula se naváže velice snadno (afinita ke kyslíku je vysoká). V tkáních se projevuje opačný jev – parciální tlak kyslíku je nízký, proto dochází k uvolnění prvních molekul, čímž poklesne afinita ke kyslíku a poslední molekuly kyslíku (třetí a čtvrtá) se uvolňují velice snadno.

Súbor faktorov, ktoré ovplyvňujú **saturaci Hb** zahrňujeme pod tzv. **Bohrův efekt**. (Bohrův efekt vychádza z toho, že oxyhemoglobín je silnejšia kysline (pKa= 6,2) ako deoxyhemoglobín (pKa= 7,8). Kromě parciálního tlaku kyslíku je saturační krivka ovlivňována i dalšími faktory:

	PLÍCE	TKÁNE
pO ₂	vysoký- 100 mmHg	nižší- 40mmHg
pCO ₂	↓ CO ₂	↑ CO ₂
pH	↑ pH (zásadité)	↓ pH (kyselé)
teplota	↓ klesá	↑ stúpa
2,3-BPG	↓ Neviaže sa na Hb	↑ Viaže sa na Hb
	„posun doleva“	„posun doprava“

„posun doleva“ - kyslík na navazuje

„posun doprava“ - kyslík je z vazby uvolňován



- pH a CO₂**

Vyšší pCO₂ vede ke snížení pH krve ($\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$) což posouvá křivku rovněž doprava (usnadňuje se uvolňování kyslíku).

Platí, že oxyhemoglobin je silnější kyselinou (snáze odštěpuje proton). Ve tkáních je vysoký pCO₂, tedy nižší pH, což usnadní uvolnění kyslíku z hemoglobinu (a čím více tkáň kyslík potřebuje, tím nižší pH v ní je, tím více kyslíku se jí uvolní). V plicích je tomu naopak (nízký pCO₂, vyšší pH).

- teplota**

Zvýšení teploty posouvá disociační křivku doprava (snižuje afinitu Hb ke kyslíku, usnadňuje uvolňování). Zvýšení teploty se uplatňuje především v pracujících svaích -> metabolicky aktivna tkáň -> vyššia teplota.

- 2,3-BPG**

2,3-bisfosfoglycerát je molekula, která stabilizuje deoxy formu molekuly hemoglobinu (váže se na beta řetězce) – zvýšení jeho koncentrace v erytrocytech tedy snižuje afinitu hemoglobinu ke kyslíku a usnadňuje jeho uvolňování (opět hovoříme o posunu doprava)

2,3-BPG vzniká v erytrocytech během anaerobní glykolýzy a jeho koncentrace se zvyšuje při výstupu do vysokohorských oblastech.

- Oxid uhelnatý**

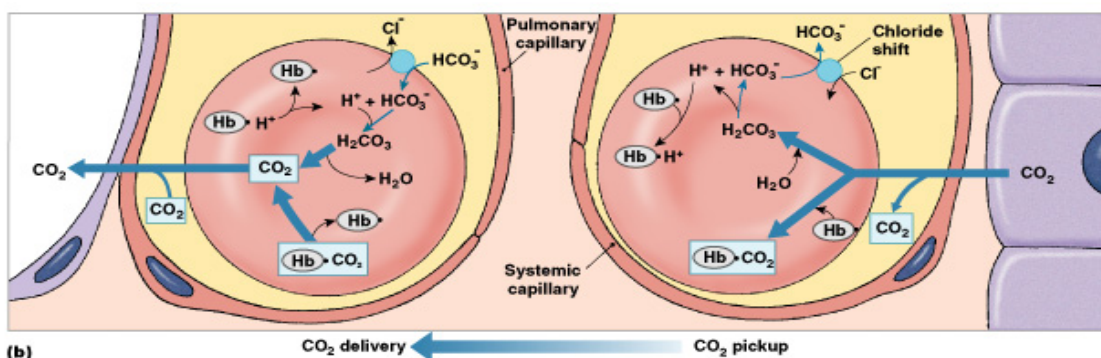
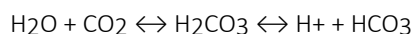
CO se váže na stejné místo hemoglobinu jako kyslík, avšak jeho afinita je 200-300x vyšší – to je příčinou otrav oxidem uhelnatým při jeho zvýšené koncentraci v okolním vzduchu

Oxygenovaný hemoglobin z plic putuje do tkání, kde je nucen odevzdat kyslík, což je způsobeno faktem, že deoxyhemoglobin (zásaditější) lépe váže tkáňové vodíkové protony než nasycený oxyhemoglobin. V plicích proces probíhá obráceně: deoxyhemoglobin ztrácí vodíkový ion (oxygenace Hb), který zpětně reaguje s hydrogenukarbonátovým ionem na kyselinu uhličitou, jež je zpětně rozkládána na oxid uhličitý a vodu.

Transport CO₂ z tkání do plic a z plic do okolní atmosféry

Oxid uhličitý je krví transportován ve třech formách:

- Fyzikálně rozpuštěný v plazmě** (7 %- intracelulární tekutina ERY)
- Vázány na hemoglobin** (23%) (případně další **plazmatické bílkoviny** → **karbaminoprotein**):
Oxid uhličitý se váže na N-konec globulinové molekuly – vzniká tak karbaminohemoglobin (karb proto, že se váže oxid uhelnatý (uhlík = carbon); amino proto, že se váže na N-konec).
- V podobě **bikarbonátu** (70 %):
Oxid uhličitý reaguje s vodou za vzniku kyseliny uhličité, která spontánně disociuje na proton a hydrogenuhličitanový anion (tímto směrem reakce probíhá ve tkáních!):



Tato reakce v plazmě neprobíhá dostatečně rychle. Proto je podpořena působením enzymu karboanhydrázy (karbonátdehydratasy), který se nachází v erythrocytech.

- ⇒ **HCO₃⁻** vzniklý v erythrocytu je pak pomocí bílkoviny přenášející anionty (jedná se o **HCO₃⁻/Cl⁻ antiport**) v membráně erythrocytu vyměněn za chloridové anionty z plazmy – hovoříme o chloridovém, též **Hamburgerově efektu** (Hamburgerově shiftu). HCO₃ sa nachádza v plazme.

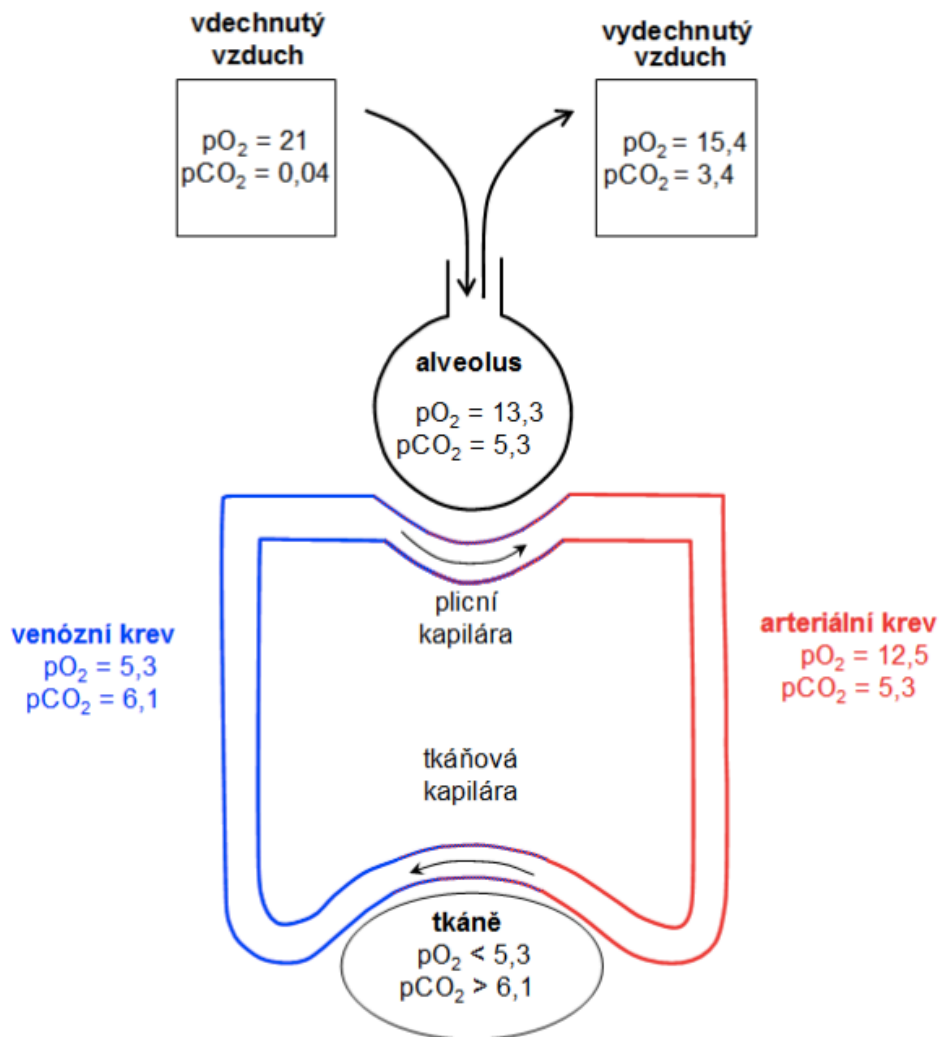
Důvodem antiportu je, že membrána erythrocytu je pro HCO₃ propustná a bikarbonát se akumuluje v erythrocytech, vzniká koncentrační gradient mezi plazmou a erythrocytem, což by vedlo k narušení elektroneutality. Výměnou za Cl je elektroneutralita zachována. Nesmíme zapomenout, že Cl je osmoticky aktivní částice. Erythrocyty nasávají vodu a zvětšují svůj objem.

- ⇒ Vznikající **H⁺**, pak ovlivňuje afinitu hemoglobinu ke kyslíku – je-li parciální tlak oxidu uhličitého příliš vysoký, vzniká velké množství protonů a pH se snižuje. Afinita hemoglobinu ke kyslíku klesá a **v tkáních** (kde je vysoký parciální tlak oxidu uhličitého) se uvolňuje kyslík (Bohrův efekt).

V plicích probíhá uvedená reakce přesně naopak → HCO₃ je z plazmy přenášán Cl antiportem → hydrogenuhličitan reaguje s protony za vzniku kyseliny uhličité → tá je rozložena karboanhydrázou na vodu a **oxid uhličitý** → ten je difundovaný přeč vplyvom tlakového gradientu 😊

Jako **Haldaneův efekt** označujeme vztah mezi navázáním/uvolněním O₂ a uvolněním/navázáním CO₂ z hemoglobinu. Platí, že při navázání O₂ na hemoglobin se snižuje jeho afinita k CO₂ a naopak, v okamžiku kdy se uvolní O₂, se zvýší jeho afinita k CO₂.

Ešte přehľad tlakov ☺



45. Kardiovaskulární a respirační funkce při fyzické zátěži.

Při fyzické zátěži se v organismu mění mnoho parametrů, které souvisí s homeostázou, či termoregulací. Jedná se většinou o změny souvisejícími s primitivními reflexy (vyvinuly se v souvislosti s mechanismem fight or flight). Musíme si uvědomit, že při fyzické zátěži se nezapojují jen kosterní svaly, které práci jako takovou vykonávají, ale musí se zapojit i srdce, jehož výkon je to hlavní, co nás většinou omezuje v našem výkonu a nesmíme zapomenout ani na hladké svaly, které se podílejí kontrakcí v určitých a dilatací v jiných orgánech na redistribuci krve a udržení (případně i zvednutí, či poklesu) krevního tlaku.

ZÁTEŽ A SRDCE

Mizí tonus parasympatiku a zvyšuje se tonus sympatiku, což způsobí:

- **Vzestup minutového srdečního výdeje** je závislý na intenzitě konané práce a je přímo úměrný spotřebě kyslíku ve tkáních. Deje se to kvůli:
 - **zvýšené srdeční frekvenci** (pozitivní chronotropie; chronos=čas); do **200 tepů/min** (uděť se může zvýšit i přes 200 tepů/min)
 - **zvýšení síly kontrakce** (pozitivní inotropie; inos = vlákno)

Zvýšení SV se děje především zvýšeným **žilním návratem**. Kontrakce a následné relaxace svalů působí na žíly a napomáhají tím návratu krve do srdce (**svalová pumpa**). V inspiriu se **snižuje nitrohrudní tlak**, což také zlepší žilní návrat. Zvýšený tonus sympatiku způsobí **venokonstrikci** a dojde k vytlačení krve z vén (především z dolních končetin) do srdce. Konstrikce cév ve vnitřních orgánech také navýší krevní objem.

- **Z klidových 5 l/min objem stoupá při zátěži na 10-15 l/min**. U nejvýkonnějších sportovců může dosáhnout hodnot i přes 35 litrů.
- **zvýšení koronárního průtoku** (srdce potřebuje větší přísun krve; dojde k dilataci koronárních tepen, která je způsobená větším nahromaděním metabolitů v myokardu)
- **přechod srdečního metabolismu z metabolismu lipidů na zvýšenou spotřebu laktátu** (pochází se svalů)

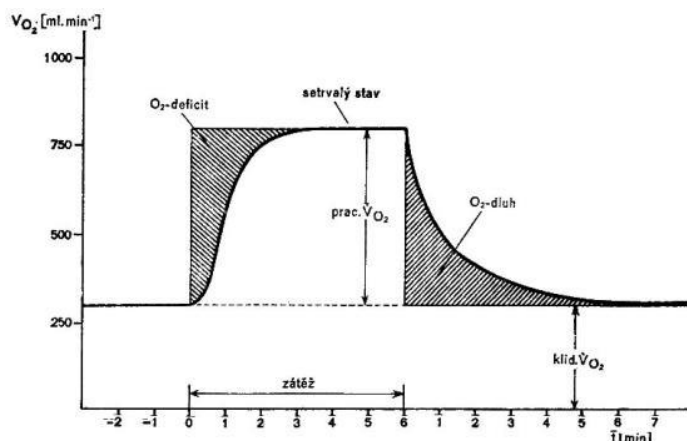
ZÁTEŽ A CÉVY

To, co se děje v cévním řečišti je výrazně ovlivněno ději, které se odehrály v srdci:

- **redistribuuje sa krv po celom tele (průtok mozkom sa nemení!!!)**
 - **kontrakce** v GIT, ledvinách, pohlavních žlázách zajišťuje, že se do svalů tím to způsobem přesouvá zhruba 0,5 litru krve
Aby nedošlo v méně prokrvených oblastech k nekrotizaci, či jiným poškozením buněk, uplatňuje se metabolická autoregulace průtoku – tam, kde se nahromadí mnoho katabolitů, dojde k dilataci krevních cév a odvedení těchto látek, což opět způsobí kontrakci.
 - **hyperémie v plicním oběhu** (větší prokrvení zajistí prokrvení více alveolů a větší přísun potřebného kyslíku, stejně tak větší odvod oxidu uhličitého)
 - **hyperémie ve svalech** (svaly potřebují dostatečné krevní zásobení, aby měly dostatek kyslíku pro tvorbu energie a dostatek krve pro odvod zplodin metabolismu; dostatek kyslíku kromě vazodilatace zajišťuje i zvýšení teploty a snížení pH, které usnadňují uvolnění kyslíku z hemoglobinu)
 - **kůže** nejprve dochází k **vazokonstrikci**, která se spolu s vasokonstrikcí ve splanchnickém oběhu podílí na dostatečném přísunu krve do svalů. Avšak pracující svaly vydávají mnoho tepla a dochází k ohřívání tělesného jádra. Zvýšená teplota snižuje citlivost α -adrenergních receptorů k noradrenalinu a dochází k **vazodilataci** (což zvyšuje nároky na srdeční výdej, neboť je potřeba stejné množství krve „prohnat“ větším objemem cévního řečiště). Hlavní cíl této vazodilatace je termoregulace.
Pro termoregulaci je také důležitá stimulace **pocení**.
- **zrychluje se přísun kyslíku a metabolitů a odvod oxidu uhličitého a katabolitů ve svalech** (způsobené zvětšením kapilárního řečiště a zvýšeným průtokem)

ZÁTEŽ A PLÍCE

- Plíce musí pokrýt zvýšené nároky organismu na přívod kyslíku a odsun CO_2 . Nejdříve dochází především k prohlubování dýchání, které je způsobené anticipací výkonu a stimuly z proprioreceptorů ve svalcích a kloubech. Frekvence dýchání se ze začátku zvyšuje málo. Jak se zátěž postupně zvyšuje, hloubka dýchání již dál neroste a zvyšuje se pouze frekvence. Hyperémie v plicním oběhu zajistí dostatečné prokrvení většího množství alveolů, které začaly být ventilovány. Do plic přitéká více krve a kvůli vyššímu metabolismu ve tkáních obsahuje více CO_2 a méně O_2 – zvyšuje se gradient mezi alveoly a krví a výměna plynů se zefektivňuje. Také se zvyšuje krevní tlak v plicním řečišti z důvodu zvýšeného SV.
- Při tělesné zátěži se zvyšuje metabolismus, který úzce souvisí s výměnou dýchacích plynů.
- Hlavními ukazateli zvýšené činnosti dýchací soustavy při zátěži jsou: (viz tabulka)
 - **minutová ventilace,**
 - **dechový objem**
 - **dechová frekvence**
- Hyperventilaci dokážeme zajistit dostatek kyslíku pouze do určitého stupně zátěže. Poté svaly začínají produkovat větší množství laktátu a začínají pracovat na tzv. **kyslíkový dluh**. (otázka 38)
Po skončení zátěže tento dluh splácíme přetrvávající hyperventilací (resyntéza kreatinfosfátu, ATP, glykogenu, odbourání laktátu). Kyslíkový dluh je **objem O_2 , který se spotřebuje po skončení fyzické zátěže a který převyšuje spotřebu O_2 za klidových podmínek** (až 20 l).

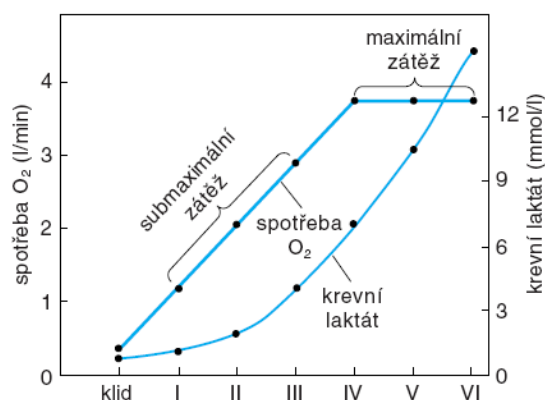


Mrtvý bod a druhý dych:

- Soubor nepříjemných subjektivních příznaků (dýchová tíseň, bolestí noh, pichanie pod pravým rebrom a pod.).
- Vzniká hlavne u netrénovaných jedinců v okamihu, keď u nich asi po 40s namáhavej práce dôjde k vyčerpaniu anaeróbných zdrojov energie a aeróbne zdroje ešte (alebo vôbec) nestačí potrebnú energiu poskytnúť.
- Športujúci musí znížiť výkon. Po vyrovnaní energetickej potreby a možnosti športovca dojde k pocitu tzv. **druhého dychu**. Nepříjemné pocity vymiznú a práca je vykonávaná už naďalej v zotrúvajúcom stave, teda aeróbne.

* Hormonálna regulace a fyzická zátěž otázka 38 ☺

- Při tělesném cvičení je množství O_2 , které vstupuje v plicích do krve zvýšeno, neboť množství O_2 dodané do každé jednotky objemu krve i sám průtok krve plicemi jsou zvýšeny.
- Až po určité maximum je zvýšení spotřeby kyslíku úměrné velikosti tělesné zátěže. Nad tímto maximem se již spotřeba kyslíku nezvyšuje, ale stoupá hladina laktátu v krvi.
- Je to tzv. **ventilační zlom** (Je to totéž co „**laktátový práh**“ (iniciální bod kumulace laktátu v krvi při postupném zvyšování intenzity zatížení)



Tabulka kardiovaskulárních a plicních rezerv:

Rezerva je poměr mezi hodnotou nějakého parametru při zátěži, tedy jeho maximální hodnotou, a hodnotou v klidu. Jinými slovy: Je to číslo, které nám říká, kolikrát se může daný parametr ještě zvýšit.

PARAMETR	V KLIDU	PŘI ZÁTĚŽI	ZVÝŠENÍ (xkrát)
Minutový výdej (l/min)	5-6	25 sportovec 35	5-7 Srdeční rezerva
Srdeční frekvence (t/min)	70 sportovec 50	210 věkově závislé (220 - věk)	3 (4) Frekvenční rezerva
Systolický objem (ml)	70 sportovec 100	115 sportovec až 200	1,5 (2) Objemová rezerva
Koronární průtok (ml/min)	250	875	3,5 Koronární rezerva
Perfuze svalů (ml/min/100g)	2-4	60-120	30
Minutová ventilace (l/min)	6-8	90-160	15-20
Dechová frekvence (d/min)	12-16	40-60	4-5
Dechový objem (ml)	0,5	2	4
Příjem O₂ (ml/min)	250	3000	12
Vydechnutý CO₂ (ml/min)	200	8000	40

46. ABR- přehled mechanismu

- Jednou z podmínek udržení homeostázy organismu je stálý stav v koncentraci vodíkových iontů, tzv. isohydrie (pH).
- koncentrace H^+ iontů má zásadní vliv na integritu buněčných membrán a na funkci většiny enzymových systému.
- pH vyjadřujeme jako záporný dekadický logaritmus koncentrace vodíkových iontů $\rightarrow$ Z toho vyplývá, že změna pH o 1,0 se rovná změně v absolutním počtu H^+ iontů desetinásobku.
- jestliže se zvyšuje počet H^+ iontů, klesá pH a naopak. $(-\log)$!
- acidobazická rovnováha pojednává o tom, akým spôsobom je udržiavané pH v organizme
- důležitým faktorem pro efektivní pufrovací činnost je hodnota **pK**, která nám říká, za jakého pH je přesná polovina pufrovacího páru ve formě disociované a polovina ve formě nedisociované (zjednodušeně udává, jako látky disociují v prostředí $\rightarrow$ napr. v žaludku je kyselé prostředí $\rightarrow$ kyselé látky sa nedisociují $\rightarrow$ vstrebávanie cez membránu (alkohol))
- pK je termín používaný k výpočtu pH, vztahy mezi množstvím (velikostí) pK a pH a množstvím bikarbonátů/kyselinou ukazuje

Henderson – Hasselbalchova rovnice (v praxi pre nás nevyužiteľná)

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{H_2CO_3}$$

Přitom v organismu jsou místa s výrazně se lišícím pH.

Gastrická šťáva	1,0 – 3,0
Moč	5,0 – 6,0 (exkrece látek)
Arteriální krev	7,35 - 7,45
Venózní krev	7,37
Cerebrospinální mok	7,32
Pankreatická šťáva	7,8 – 8,0

- Ľudský organizmus sa neustále prekysľuje, to znamená, že väčšina metabolizmov sa uvoľňuje H^+ (málo potravín je zásaditých)
- Reakcie, ktoré produkujú pri metabolizme protón nazývame **proton produkčné** a ktoré ho spotrebúvajú sú označované ako **proton konsumpční** reakcie.

Proton produkční reakce – hlavní metabolické zdroje vodíkových iontů

- anaeróbná glykolýza, lipolýza, ketogeneze, ureogeneze,...

Proton konsumpční reakce – hlavní metabolické spotřeby vodíkových iontů

- glukoneogeneze z laktátu, oxidace laktátu, utilizace organických iontu (citrát), utilizace ketoláték, oxidace neutrálních a dikarboxylových AMK, ...

Tyto změny musí být kompenzovány neutralizací (**pufrováním**) vznikajících látek nebo jejich vylučováním.

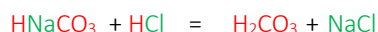
Tělesné kyseliny jsou ve dvou formách:

1. těkavé: **slabé** H_2CO_3 mohou být eliminovány plícemi v podobě CO_2
2. netěkavé: **silné** sulfo – kyseliny, fosfo – kyseliny, mohou být vylučovány v ledvinách (renální tubuly)

Plíce a ledviny ve spolupráci tělesných pufrů jsou hlavní regulátory ABR systému!!!

PUFRY

- Pufrovací systém startuje jako odpověď na změny v ABR. Slouží k okamžitému modulování výchylky pH tělesných tekutin chemickou reakcí.
- Pufry jsou látky, které mohou absorbovat přebývající H^+ (kyseliny) nebo OH^- (base), bez signifikantní změny v hodnotě pH.
- Za normálních okolností se do organismu dostává denně velké množství látek pH odlišných od vnitřního prostředí organismu (kyseliny, base) a pufrovací systém je schopen udržovat pH v normálních mezích (7,35 – 7,45).
- je lokalizován v ICT (buňky – ery = proteinový, fosfátový, hemoglobinový) a ECT (plasma + intersticiem = hydrogenuhlíčitánový, proteinový, fosfátový) a za normálních okolností je tvořen páry slabé kyseliny a její konjugované base.
- je složen ze slabé kyseliny a její soli, kdy slabá kyselina disociuje v roztoku nepatrně, zatímco její sůl disociuje zcela.
- Fungují tak, že ak do tohoto systému vstoupí silná kyselina, výchylka pH se minimalizuje vznikem **slabé kyseliny** a **soli aniontu silné kyseliny s kationtem soli slabé kyseliny pufru**.
- Pokud do systému vstoupí látka se silným alkalizujícím účinkem, vznikne sůl slabé kyseliny s kationtem louhu a voda (s aniontem louhu). Výchylka pH se opět minimalizuje.



bikarbonáty	53%	24 ± 2 mmol/l
hemoglobin	35%	140 – 160 g/l
bílkoviny	7%	60 – 80 g/l
anorganické fosfáty	3%	
organické fosfáty	2%	} 2 mmol/l

Pufrovací pár	pufrovací systém pK		reakce	rychlost
HCO_3^-/H_2CO_3	bicarbonátový	6.1	$H^+ + HCO_3^- = H_2O + CO_2$	okamžitá
Hb-/HHb	hemoglobin	7.3	$H^+ + Hb^- = Hb$	okamžitá
$HPO_4^{2-}/H_2PO_4^-$	fosfátový	6.8	$H^+ + HPO_4^{2-} = H_2PO_4^-$	okamžitá
Pr-/HPr	plasmat. prot.	6.7	$H^+ + Pr^- = HPr$	okamžitá

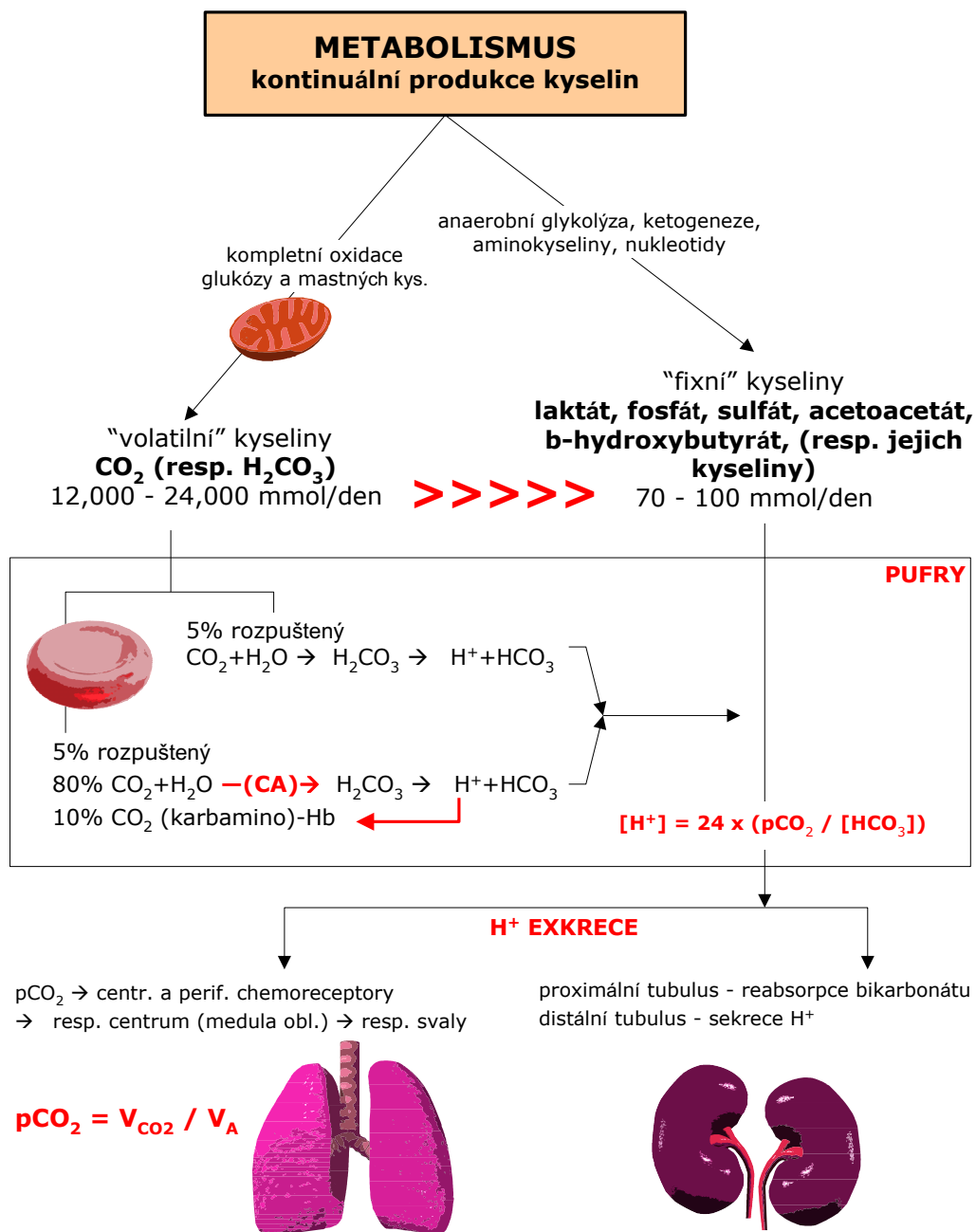
Pořadí systémů zodpovídajících za udržování ABR

1. **Pufry** – (regulují výkyvy pH při běžném metabolismu)
2. **Plíce** – (CO_2) (**otázka 47**)
3. **Ledviny** – (H^+ , HCO_3^-) (**otázka 20, 48**)
4. **Játra** – (syntéza urei, přeměna laktátu na pyruvát) (**otázka 47**)
5. **Myokard** – (oxidace ketolátek) (**otázka 47**)

jednotlivé systémy v otázkách

Reakce na změny ABR:

- a) **nárazníková** – změna 1 složky vyvolá změnu 2. složky z nárazníkové dvojice
- b) **kompenzační** – metabolické poruchy kompenzují plíce za 12-24 hod respirační poruchy kompenzují ledviny za 3-7 dnů
- c) **korekční** – metabolické poruchy korigují ledviny „(respirační poruchy korigují plíce)“



Sledované hodnoty ABR (vyšetření dle Astrupa)

***Smrtelně důležité hodnoty pre nás!!!!**

- pH:** 7,4 ± 0,04
- pCO₂:** 5,3 ± 0,5 kPa (40 ± 4 mmHg)
- HCO₃⁻:** standardní (v 1 litru krve nasycené O₂ při pCO₂ = 5,3 kPa a teplotě 37°C)
24 ± 2 mmol/l
aktuální (při aktuální hodnotě pCO₂)
- NBB (normal buffer base):** součet všech sdružených silných nárazníkových zásad v 1 litru krve nasycené O₂ při pCO₂ = 5,3 kPa a teplotě 37°C
48 ± 2 mmol/l
- BB (buffer base):** součet všech sdružených silných nárazníkových zásad v 1 litru krve nasycené O₂ při teplotě 37°C a naměřeném pCO₂
- BE (base excess):** kolik bazí se nedostává (přibývá) na 1 litr krve nasycené O₂ při pCO₂ = 5,3 kPa a teplotě 37°C
0 ± 2 mmol/l
- TCO₂(total CO₂):** celkový CO₂ (vázaný i volný) 23 – 27 mmol/l (muži)
21 – 25 mmol/l (ženy)



PORUCHY ACIDOBÁZICKEJ ROVNOVÁHY

Metabolické poruchy:

-odráža zmeny v ECF koncentrácii HCO_3^-

Metabolická acidóza ($\downarrow \text{HCO}_3^-$)

- Poškodenie ledvín (porušené vylučovanie H^+ iontu ledvinami)
- Zvýšená produkcia H^+ -> diabetická ketoacidóza, otrava (kyselinami, metanol,...)
- Strata HCO_3^- -> pri prŕjmu

Metabolická alkalóza ($\uparrow \text{HCO}_3^-$)

- Strata silných kyselín (zvracanie, odsávaní žalúdočného obsahu)
- Vysoký príjem HCO_3^- alebo iných alkalizujúcich látok
- Vysoký príjem organických solí (Na-laktát, Na-citrát) => aniont organické povahy je metabolicky spracovaný na CO_2 a vodu (pri dostatku O_2)

Respiračné poruchy:

-primárnou príčinou sú zmeny v pCO_2 v arteriálnej krvi

Respiračná acidóza ($\uparrow \text{pCO}_2$)

- Ztížené vydychovanie, hypoventilace obstrukce (bronchitis, nádor, záněty..)
- Príčinou môže byť aj extrapulmonálne poškodení (pneumotorax)

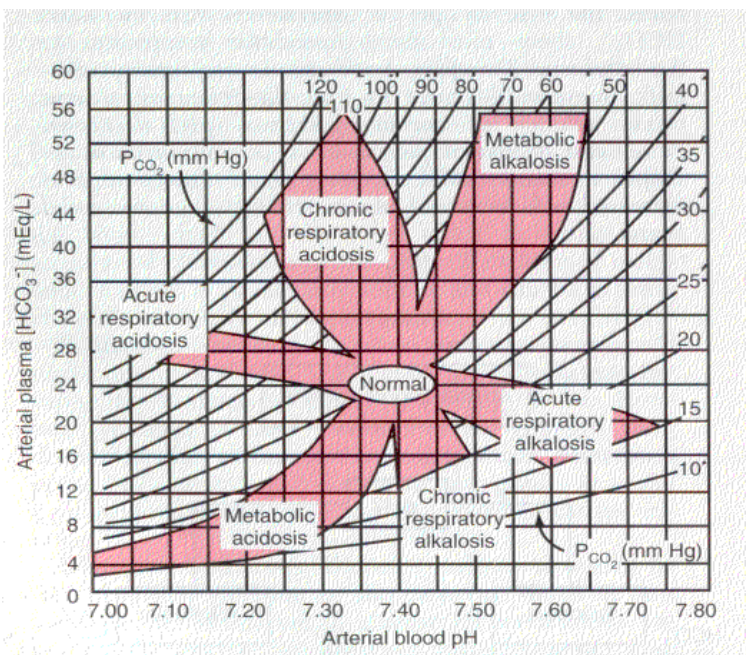
Respiračná alkalóza ($\downarrow \text{pCO}_2$)

- Zväčšený výdej CO_2 organizmom -> príčinou býva hyperventilace
- Priame dráždení dýchacího centra (emoce, infekce)
- Reflexní dráždení dých. centra z chemoreceptoru (nedostatok O_2 -> hypoxia -> hypoxémie)
- Stimulace H^+ ionty

ABR- normograf

(treba z neho vedieť čítať, prípadne respiračné choroby)

Napr. metabolická alkalóza- povedať pH krvi , pCO_2 a koncentraciu HCO_3^-



47. Orgány podílející se na regulaci ABR (plíce, játra, srdce)

Acidobazická rovnováha pojednává o tom, akým spôsobom je udržiavané pH v organizme. Stálosť prostredia a pH musia byť udržiavané, aby fungovali jednotlivé systémy. (viac mechanizmy ABR otázka)

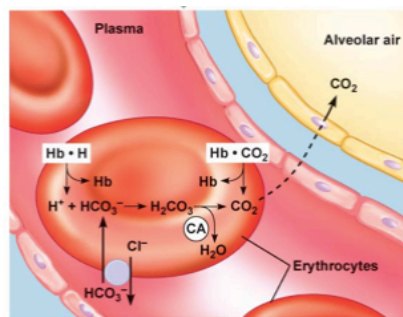
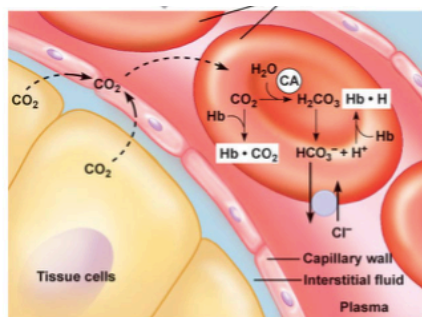
Pořadí systémů zodpovídajících za udržování ABR: (poradie je určené mierou, jako prispievajú k rovnováhe)

6. Pufrý – (regulujú výkyvy pH při běžném metabolismu)
7. **Plíce** – (CO_2)
8. Ledviny – (H^+ , HCO_3^-)
9. **Játra** – (syntéza urei, přeměna laktátu na pyruvát)
10. **Myokard** – (oxidace ketolátek)

PLÍCE (otázka 44)

- Uvádame tzv. **hemoglobínový pufr** (cca 35 %), ktorý pôsobí v návaznosti na činnosť plic; spája metabolické a respiračné pochody v ľudskom organizme
- **V pracujících tkáni pohlcuje protony a pomáhá zvládnout kyselou nálož i produkci HCO_3^- .**
- **V plicích naopak protony uvolňuje a ty spolu s HCO_3^- umožňují produkci CO_2 .**
- Plíce:
 - nádychn -> inspirace O_2 -> Hb váže O_2 a uvolní H^+ -> vzniká oxyhemoglobin -> transport
 - afinita O_2 ku Hb v plicích je vysoká; menšia teplota, vyššie pH a vyššia c zvyšujú afinitu -> to znamená naviazanie kyslíka na Hb v plicích => **Bohrův efekt**
- Tkáne:
 - afinita O_2 ku Hb je opačná- níзка; vyššia teplota, nižšie pH vedú k menšej afinitě -> to znamená uvolňovanie O_2 do tkání
 - Bohruv efekt tu pôsobí opačne
 - Naviazanie CO_2 na ERY -> prioritne sa transportuje v podobe HCO_3^-
 - $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$
 - Vznikajúci H^+ , pak ovlivňuje afinitu hemoglobinu ke kyslíku – pCO_2 sa zvyšuje -> vznik H^+ iontu -> pH se snižuje -> afinita klesá -> uvolňovanie O_2 do tkání
 - Vznikajúci HCO_3^- vzniklý v erythrocytu je pak pomocí bílkoviny přenášející anionty (jedná se o **$\text{HCO}_3^-/\text{Cl}^-$ antiport**) v membráně ERY vymeneý za chloridové anionty z plazmy. **Výměna HCO_3^- za Cl^- sa nazýva Hamburgerův efekt.** HCO_3^- sa nachádza v plazme.
- Plíce:
 - V plicích probíhá uvedená reakce přesně naopak -> HCO_3^- je z plazmy přenášen -> hydrogenuhličitán reaguje s protony za vzniku kyseliny uhličitě -> tá je rozložena karboanhydrázou na vodu a **oxid uhličitý** -> ten je difundovaný preč vplyvom tlakového gradientu ☺
 - Jako **Haldaneův efekt** označujeme vztah mezi navázáním/uvolněním O_2 a uvolněním/navázáním CO_2 z hemoglobinu. Platí, že při navázání O_2 na hemoglobin se snižuje jeho afinita k CO_2 a naopak, v okamžiku kdy se uvolní O_2 , se zvýší jeho afinita k CO_2 .

	PLÍCE	TKÁNE
pO ₂	vysoký- 100 mmHg	nižší- 40mmHg
pCO ₂	↓ CO ₂	↑ CO ₂
pH	↑ pH (zásadité)	↓ pH (kyselé)
teplota	↓ klesá	↑ stúpa
2,3-BFG	↓ Neviaže sa na Hb	↑ Viaže sa na Hb
	„posun doleva“	„posun doprava“

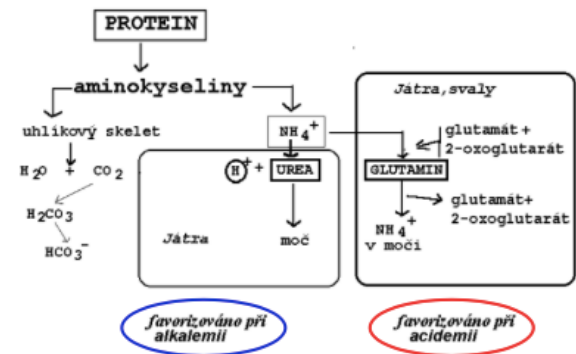


*Afinita O_2

k hemoglobinu je determinovaná hodnotami **pH, parciálním tlakem, teplotou a množstvom 2,3 DPG** v ERY (**Bohrův efekt**) -> otázka 44

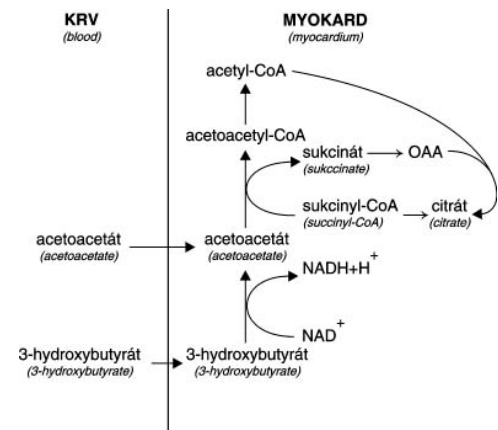
JÁTRA

- na regulácii pH sa podieľajú:
 - obsahujú pH dependentný enzým – ureogénny enzým -> **karbamoylfosfát syntáza** (odpovedá na alkalózu alebo acidózu)
 - ⇒ **alkalémia**: tvorí sa **urea**, pri ktorej syntéze sa uvoľňuje H^+ ; urea odchádza v moči a H^+ ióny sú vstrebané naspäť do systému v ledvinnom systéme (to znamená, že v tele bolo príliš veľa HCO_3^- , ktoré sa musí vyplaviť a málo H^+ , ktoré sa musí spätne vstrebať)
 - ⇒ **acidémia**: v organizme sa nachádza nadbytok H^+ iónov, ktoré treba dostať do moči; jatra preto tvoria **glutamát**, počas ktorého syntézy sa tvorí NH_3 , ktorý naviaže H^+ -> v podobe NH_4 sa vylučuje močom
 - premena **laktátu** na pyruvát -> glukoneogeneza -> Glu-6-fosfatáza -> glukóza (laktát vedie k acidémií -> jatra tým regulujú aciditu krvi)



SRDCE

- srdcový sval a jeho metabolizmus má tiež podiel na udržaní ABR:
 - z hľadiska metabolizmu myokard v klude spracováva glukózu, avšak pri strese alebo námahe glukózu prenecháva svalom a využíva **laktát**
 - vysoká hladina laktátu vedie k acidémií, prekysleniu organizmu až k smrti
 - laktát -> **laktátdehydrogenáza** -> pyruvát -> **energia** (nedochádza ku glukoneogeneze ako v prípade jater, pretože svaly neobsahujú G-6-fosfatázu)
 - bunky myokardu dokážu efektívne získavať energiu i **oxidáciou ketolátok** – **acetoacetát a 3-hydroxybutyrát**. Acetoacetát sa v kardiomyocytoch katalytickým účinkom mení na acetoacetyl-CoA, ten pôsobením tiolázy na acetyl-CoA, ktorý sa potom oxiduje v citrátovom cykle (**energia**)
 - Ketolátky sa kumulujú v organizme pri hladovaní, DM I, alkoholizme, .. atď. Pri ich nadbytku spôsobujú **acidózu** -> zvracanie, hypotenzie, hyperventilácie, ketonurie,...



48. Orgány podílející se na regulaci ABR (ledviny)

- Ledviny mají okrem svojej exkreknej funkcie a udržiavania ECT aj funkci homeostatickú a to aj prostredníctvom regulácie ABR
- jsou orgánem, kde se uskutečňuje úprava acidobazické rovnováhy vyloučením (popř. zadržením) H^+ . V glomerulárním filtrátu je pH stejné jako v plazmě. Při průchodu renálním tubulárním systémem nastává acidifikace moči.
- Funkci pufrálních systémů obstarávají v ledvinách HCO_3^- , NH_3 a HPO_4
- ovlivňují plasmatickou koncentraci HCO_3^- a tím samozřejmě aj H^+

Pořadí systémů zodpovídajících za udržování ABR: (poradie je určené mierou, jako prispievajú k rovnováhe)

11. Pufrý – (regulujú výkyvy pH pri bežnom metabolizmu)
12. Plíce – (CO_2)
13. **Ledviny – (H^+ , HCO_3^-)**
14. Játra – (syntéza urei, přeměna laktátu na pyruvát)
15. Myokard – (oxidace ketolátek)

Dojde-li k acidóze: (keď dôjde k acidóze, musíme sa zbaviť H^+ iontov)

- Zvýší se sekrece H^+
 - v proximálním tubulu je sekrece H^+ sprostředkována **Na/H antiportom**
 - v sběrném kanálku se nachází α -vmezeřené buňky, které kromě Na/H antiportu obsahují H^+ -ATPasu (která pumpuje H^+ do lumina tubulu), potom sa využívajú ako pufrý **fosfátové kyseliny** nebo **amoniak** -> prispievajú k acidifikaci moči -> vylúčenie v moči
 - je zvýšeno vylučování NH_4^+ , ktoré vzniká reakci H^+ a NH_3 v lumen tubulu (zvýšenou koncentraci NH_4^+ najdeme proto, že ledviny odstraňují NH_3 z glutamátu a glutaminu, který je jim posílán z ostatních orgánů, především z jater, která kvůli acidóze zastavila tvorbu močoviny a zvýšila syntézu glutaminu)
 - H^+ jsou transportovány do tubulu pouze do pH 4,5. Při pH 4,5 je již koncentrace H^+ v tubulu příliš velká a koncentrační gradient nedovolí další transport protonů do lumina.
- Zefektivní se vstřebávání HCO_3^-
 - v proximálním tubulu, což je zajištěno zvýšenou sekrecí H^+ do lumina tubulu (více H^+ může reagovat s více HCO_3^- za vzniku H_2CO_3)
 - v priebehu sekrece H^+ dochádza zároveň k vstrebávaniu HCO_3^- ; tubuly dokážu HCO_3^- produkovať „de novo“ a to napríklad v sberném kanálku -> tento bikarbonát snižuje aciditu

Dojde-li k alkalóze: (keď dôjde k alkalóze, potrebujeme zadržať a spätne resorbovať čo najviac H^+)

1. Zvýší se vylučování OH^- (v podobě HCO_3^-), což je zajištěno:
 - sníženou sekrecí H^+ (v lumen se nachází málo H^+ a přítomné HCO_3^- se nemá jak přeměnit na H_2CO_3 a na CO_2)
 2. Zvýšenou zpětnou resorpci H^+
 - zajišťují především β -vmezeřené buňky sběracího kanálku. CO_2 z krve přestupuje do těchto buněk a reaguje s vodou za vzniku H_2CO_3 , které disociuje na H^+ a HCO_3^- . Bikarbonát je secernován do kanálku antiportem s Cl^- a H^+ je resorbováno do krve buď H^+ ATPasou nebo antiportem za K^+ .
- !! pozri otázku 20 - mechanizmy resorpce a sekrece !!**

49. Krevní oběh plodu.

- vývoj koncom 2. mesiaca prenatalne
- **krvný oběh plodu je modifikovaný tak, aby:**
 - dochádzalo k výmene krví medzi telom plodu a placentou
 - krv obchádzala pľíce, ktoré sú u plodu v maternici nefunkčné
- **okysličená krv:** difúzia z ciev matky cez placentárnu bariéru → vena umbilicalis → porta hepatis + **ductus venosus** do jater → vena cava inferior → atrium dextrum → atrium sinistrum cez foramen ovale → aortou do krvného oběhu a hlavy
- **neokysličená krv:** vena cava superior → atrium dextrum → ventriculus dexter → spojkou truncus pulmonalis s aortou = **ductus arteriosus** → aorta a telný oběh
- vv. iliacae communes → vv. umbilicales → choriové klky
- **Placenta:**

Její mateřská část je v podstatě velký krevní sinus, slouží jako „střevo“ - příjem živin „Ledviny“ - odstraňování produktů metabolismu „Plíce“ – příjem O₂ a výdej CO₂ (výměna látek - protiproudový výměnný systém, tlakový /koncentrační/ rozdíly) výměna je méně účinná (buněčné vrstvy kryjící klky, jsou méně prostupné než alveokapilární membrána plic). Krev plodu nikde nepřichází do přímého styku s krví matky a nemůže se s ní mísit!!!
- **fetální krevní oběh se od postnatálního oběhu se liší dvěma hlavními znaky:**
 - Obohacení kyslíkem a živinami v placentě
 - Průtok plicemi plodu je nepatrný. Krev, která se vrací z těla a z placenty do pravé předsíně, pľíce obchází a přidává se k velkému oběhu.

Před porodem:

Krv z těla plodu je odváděná párovými **aa. umbilicales** (vetvy a. iliaca interna, po pôrode ich väčšia časť zaniká - tzv. chordae arteriae umbilicales seu ligg. umbilicalia medialis), tieto tepny vstupujú do pupočníka (spojenie medzi plodom a placentou), po okysličení a výmene metabolitov je krv z placenty vedená do tela plodu opäť pupočníkom vo **v. umbilicalis** - ta je nepárová (pupočník teda obsahuje jednu umbilikálnu žilu a dve umbilikálne tepny), v. umbilicalis prebieha v tele plodu ako dolný okraj lig. falciforme hepatis od pupka k jätrom (po pôrode sa v. umbilicalis mení v lig. falciforme hepatis).

Väčšina krvi z v. umbilicalis jätro obchádza spojkou do v. cava inferior - **ductus venosus Arantii** (po pôrode sa mení v lig. venosum Arantii) - okysličená krv z placenty teda priteká do srdca dolnou dutou žilou a jej tok je v pravej sieni smerovaný proti foramen ovale do ľavej siene pomocou ťasy - **valva venae cavae inferioris Eustachi** - okysličená krv sa potom z ľavého srdca dostáva aorty a jeho vetvami predovšetkým do ciev hlavy, krku a horných končatín.

Odkysličená krv z hlavy, krku a horných končatín priteká do v. cava superior a ňou do pravej siene, kde je jej prúd smerovaný proti pravému atrioventrikulárnemu ústí prostredníctvom priečneho valu - **torus intervenosus**, ďalej pokračuje z pravého srdca do truncus pulmonalis až neho spojkou do aorty - **ductus arteriosus Botalli** (touto spojkou sú obchádzané pľúca, ktoré sú u plodu zkolabované a nefunkčné), ale až za odstupom vetví pre hlavu, krk a horné končatiny. Krv zo zostupnej aorty potom zčasti zásobuje dolnú polovicu trupu a dolné končatiny, čiastočne tečie do aa. umbilicales a nimi opäť do placenty.

Pravé a ľavé srdce jsou tak zapojeny paralelně !!!

Porod:

Příjem a výdej látek pomocí placenty náhle ukončen. Odpor v systémovém oběhu stoupá. Tlak v aortě stoupá, až převýší tlak v plicnici. V krvi stoupá PCO₂ - stimulace chemoreceptorů – stimulace dýchání Inspirační pohyb je příčinou podtlaku v dutině hrudní: -30 – -50 mm Hg

Plíce se rozpínají – snížen odpor plicního oběhu – průtok plicemi stoupá. Krev z plic zvyšuje tlak v levé síni – uzavření foramen ovale.

Změna toku v ductus arteriosus

Krev z aorty teče zčásti do plicního oběhu (několik dní po narození)
Pokles vazodilatačních prostaglandinů, prostacyklinu; působení bradykininu – uzavření ductus arteriosus - nejpозději do dvou týdnů po narození.

Systémový oběh zapojen do série !!!

Po porodu:

Změny fetálního oběhu po porodu – oddělení velkého a malého oběhu (u fétu spojeny pomocí foramen ovale mezi pravou a levou síní a ductus arteriosus mezi a. pulmonalis sinistra a aortou)

Vazivová obliterace:

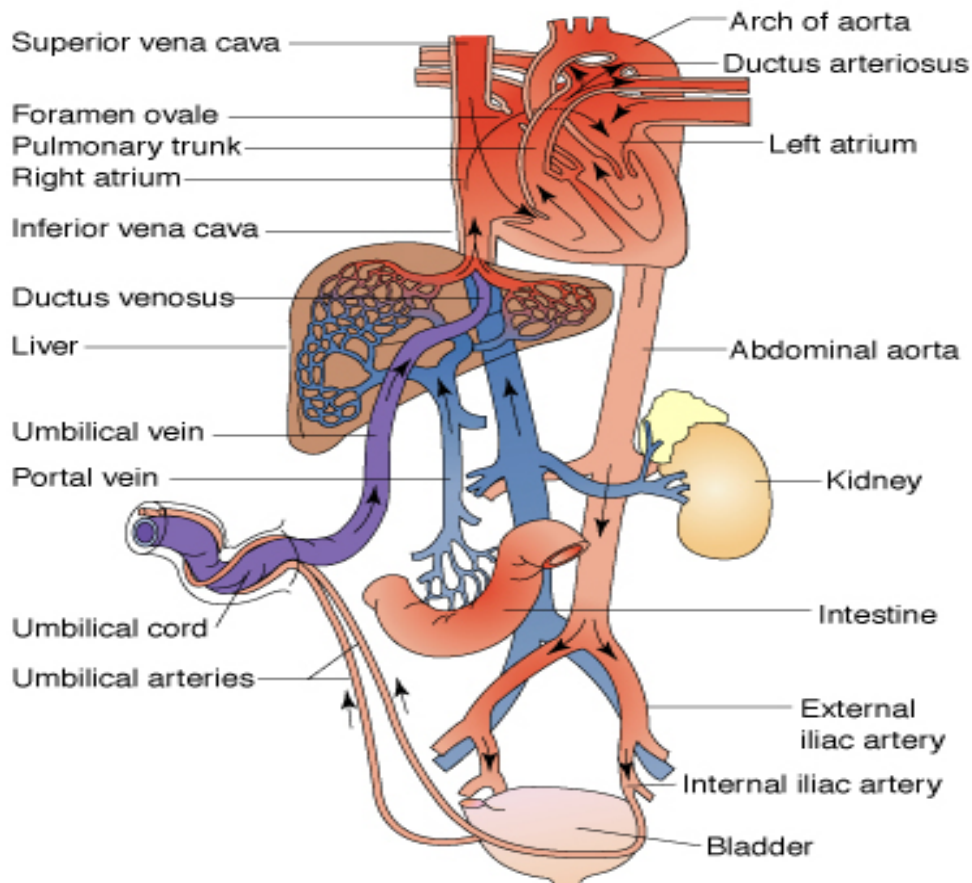
ductus venosus Arantii – **lig. venosum**

ductus arteriosus Botalli – **lig. arteriosum**

aa. umbilicales – **ligg. umbilicalia medialis**

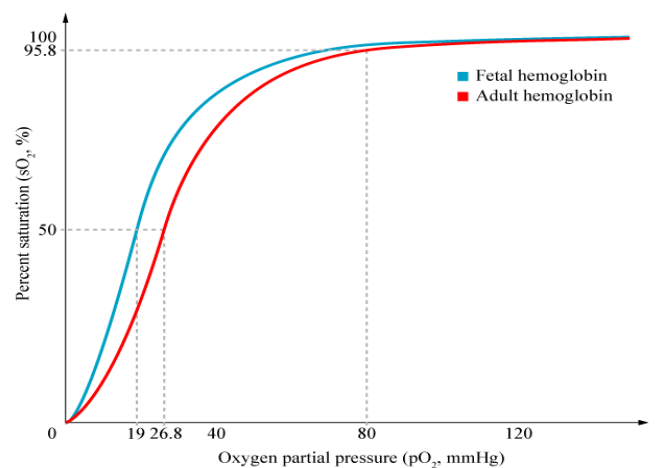
v. umbilicalis – **lig. teres hepatis**

uzávěr foramen ovale – **fossa ovalis** (rozopnutí plic vyvolá podtlak v pravej komore a tým sa uzavrie)



Fetální respirace

- Vysoká odolnost plodu proti hypoxii
- **Saturace O₂** v placentě malá – asi 80%; plíce dospělého člověka 98%
- **SATURACE** = podíl oxy-Hb z [Hb]celk
- Červené krvinky plodu vykazují větší afinitu k O₂
- Fetální hemoglobin – **hemoglobin F** (po narození nahrazen hemoglobinem A)
- Příčinou rozdílné afinity **2,3 DPG** – menší účinnost při vazbě na Hb F
- 2,3 DPG způsobuje pokles afinity k Hb – jeho navázáním dochází k snazšímu uvolnění O₂



*ÚVOD DO FYZIOLOGIE NOVORODENCA (viď otázka 12)

50. Základní fyziologické hodnoty tlaku a jejich význam (TK, CŽT, OT, filtrační)

TLAK KRVĚ

- tlak, kterým působí protékající krev na stěnu cévy
- hodnota tlaku krve je různá v různých částech krevního řečiště (nejvyšší ve velkých arteriích, klesá směrem do periferie)
- arteriální krevní tlak je nejčastěji udáváný
- **Srdce**

Pravé atrium (Vena cava)	5 / 3
Levé atrium (Pulmonální vény)	10 / 3
Pravá komora	28 / 3
Levá komora	125 / 8
Aorta	120 / 70

- Cévy

- **Systolický tlak** = nejvyšší dosažená hodnota tlaku během systoly (**120 mm Hg** = 16 kPa)
- **Diastolický tlak** = nejnižší hodnota na níž tlak klesne v průběhu diastoly (**80 mm Hg** = 12 kPa)
- **Pulzový tlak** (tlaková amplituda) = rozdíl mezi systolickým a diastolickým tlakem (závisí na tepovém objemu a poddajnosti tepen), (**50 mm Hg** = 6,6 kPa)
- **Střední (perfuzní) tlak** = průměrná hodnota tlaku za celou srdeční akci (diastola je delší než systola) (**90 mm Hg** = 12 kPa (cca = 2/3 D + 1/3 S))

Přepočet torr ↔ kPa

1 mm Hg = 1 torr (Hustota Hg = 13,6 g·cm⁻³)

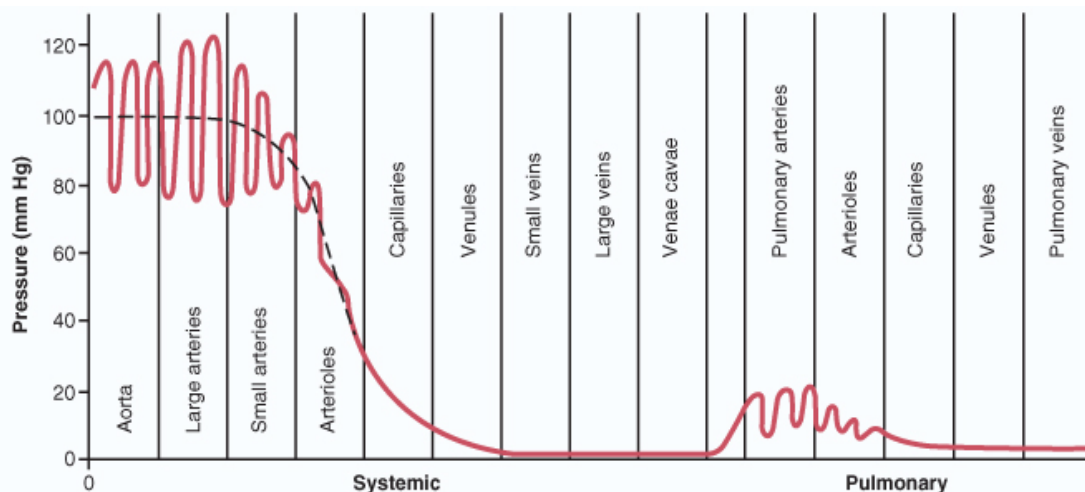
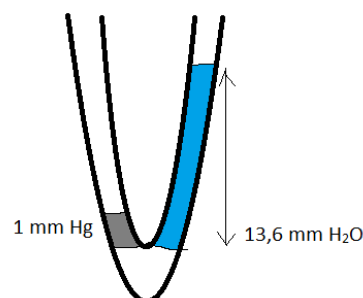
1 kPa → 100 mm H₂O (Hustota vody = 1 g·cm⁻³)

Torr → kPa: 13,6/100 = 0,136

120 torr · 0,136 = 16 kPa

kPa → torr: 100/13,6 = 7,5

16 kPa · 7,5 = 120 torr



Normální systolický:
110-139 mm Hg

Normální diastolický :
60-89 mm Hg

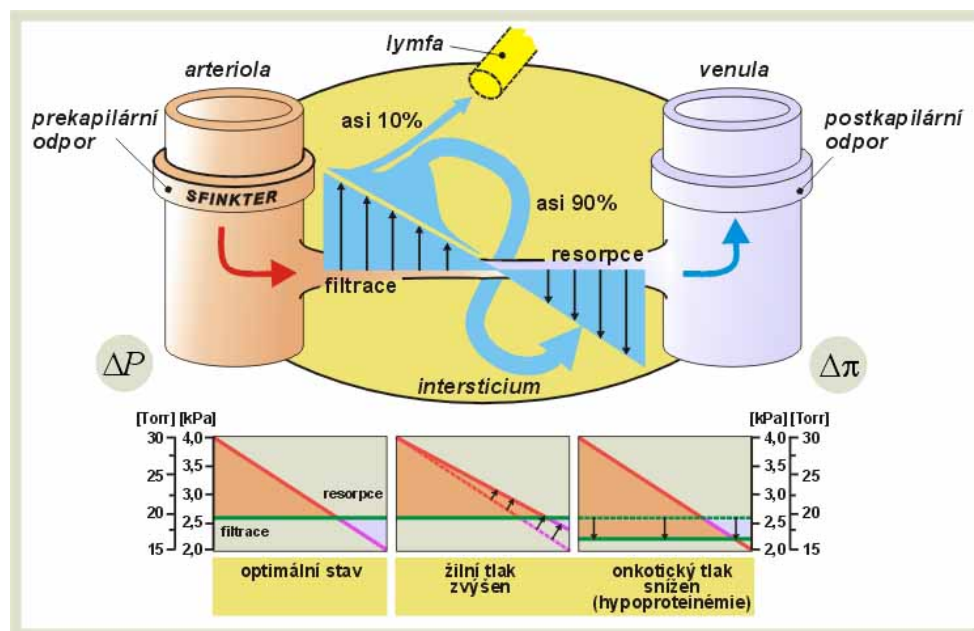
(na DKK je TK o
20-40 torrů
vyšší)

**Centrální žilní
tlak**

- Tlak krve ve velkých žilách v blízkosti jejich vstupu do pravé síně
- Průměrná hodnota je **4,5 mm Hg** (závisí na dechovém a srdečním cyklu)
- Orientační zjištění podle žilní náplně vv. jugulares
- Invazivně pomocí CŽK
- Snížený CŽT
 - o Hypovolémie (snížený objem krve)
- Zvýšený CŽT
 - o Hypervolémie (zvýšený objem krve)
 - o Selhávání pravé komory
 - o Plicní embolie
- souvislosti s žilním návratem, preloadem ... (předpokládám, že čím vyšší žilní návrat, tím vyšší CŽT, ale nikde jsem to nenašla... (a preload se může měnit dle žilního návratu)

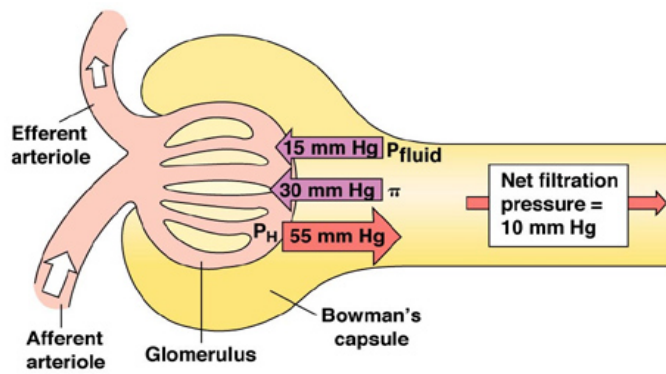
Onkotický tlak

- Osmotický tlak způsobený bílkoviny v krevní plazmě
- **25 torr**
- Je pořád stejný, bílkoviny se nedostanou kvůli své velikosti nikam jinam
- Tento tlak brání krevní tekutině unikat mimo cévy (při jeho snížení proto vznikají otoky tkání)
- V plicním řečišti je onkotický tlak mnohem větší než krevní → vnitřek alveolu je permanentně suchý
- Glomerulární kapiláry jsou vysokotlaké řečiště (50-60 mm Hg), peritubulární jsou nízkotlaké (15 mm Hg)
- Poznámky od Nečase: zohlednit jeho význam ve výpočtu GF, význam v plicním řečišti, význam v mikrocirkulaci v procesu filtrace a resorpce tekutin.



Efektivní filtrační tlak

- GF je proces ultrafiltrace plazmy do Bowmanova pouzdra. Je dána filtrační plochou, permeabilitou filtru a filtračním tlakem.
- Filtračním tlakem zde vzniká z krevní plazmy glomerulární filtrát (GF) neboli primární moč.
- Filtrační tlak – rozdíl tlaku mezi vas afferens a vas efferens.
- Efektivní filtrační tlak = Krevní tlak v kapilárách Malpighiho tělíska (50-60 torr) – (Tlak v Bowmanově pouzdře (10 torr) + Onkotický tlak (25-30 torr))
- Hodnota efektivního filtračního tlaku dosahuje v průměru 10-15 mmHg



$$P_H - \pi - P_{\text{fluid}} = \text{net filtration pressure}$$

$$55 \text{ mm Hg} - 30 \text{ mm Hg} - 15 \text{ mm Hg} = 10 \text{ mm Hg}$$

KEY

P_H = Hydrostatic pressure (blood pressure)

π = Colloid osmotic pressure gradient due to proteins in plasma but not in Bowman's capsule

P_{fluid} = Fluid pressure created by fluid in Bowman's capsule

Fig. 19-6

51. Základní fyziologické hodnoty objemů a jejich význam (tělních tekutin, respirační)

TELNÍ TEKUTINY

Celková tělesná voda se dělí na: **na intracelulární** (Intracellular Water – ICW) a **extracelulární** tekutinu (Extracellular Water - ECW) v poměru přibližně 2:1.

Intracelulární tekutina: Je tekutina uložená uvnitř buněk. Množství intracelulární tekutiny je přímo úměrné množství kosterního svalu (představuje 40% tělesné hmotnosti, 60% tělesné vody, celkem 30L)

Extracelulární tekutina: Přibližně čtvrtinu ECW najdeme v cévách – je to tekutina intravaskulární neboli plazma. Zbytek ECW se nachází v mezibuněčném prostoru jako tzv. intersticiální tekutina neboli tkáňový mok. Setkáváme se i s pojmem transcelulární tekutina. Intravaskulární tekutina (= plazma): je ohraničena endotelovými buňkami a vytváří prostředí pro krevní elementy (představuje 20% tělesné hmotnosti, 40% tělesné vody, celkem 15L)

Intersticiální tekutina (= tkáňový mok) a lymfa: tvoří největší část ECW

Transcelulární tekutina = sekrety GIT, moč, likvor, nitrooční tekutina, pot v potních žlázách aj tekutina vazivové tkáně, chrupavek a kostí.

Hlavní funkce vody: transportní prostředí, rozpouštědlo, vylučování toxinů, zvlhčuje a chrání sliznici, ovlivňuje průchodnost střev, udržuje pružnost a odolnost kůže, tlumí nárazy v kloubech, stálost vnitřního prostředí - homeostázu

Množství vody v těle závisí na:

- **Věku**
 - Obsah vody v procentech klesá s přibývajícím věkem:
 - 70 – 80 % u čerstvě narozených
 - kolem 60 % u dospělých mužů s normální váhou
 - 50 – 55 procent u dospělých žen s normální váhou
 - kolem 50 procent u starších lidí
- **Pohlaví**
 - Ženy mají o něco méně vody v těle než muži, protože mají více tukové tkáně, která je na vodu chudá. Muži za to mají více svalové hmoty, jenž je tvořena až 76 % vody.

Bilance vody

<i>Příjem vody:</i>	<i>v ml</i>
- jako tekutina (nápoje, polévky)	1000-1500
- jako kašovitě nebo pevná strava	700
- metabolická voda*	300
<i>Celkem</i>	<i>2000-2500</i>
<i>Výdej vody:</i>	
- močí	1000-1500
- kůží (pocení)	500
- plícemi	400
- stolicí	100
<i>Celkem</i>	<i>2000-2500</i>

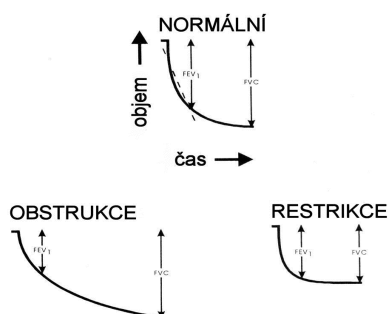
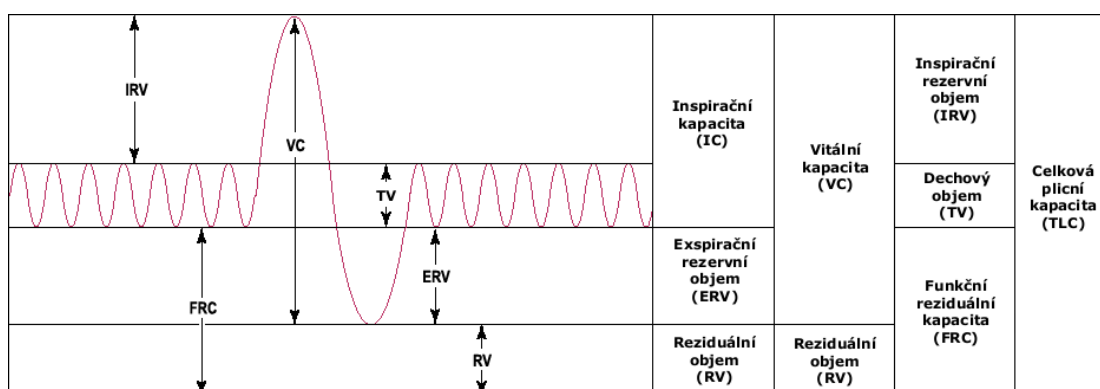
CVT 42 litrů 60% tělesné hmotnosti	ECT 14litrů 20% hm.	Plazma 3,5 litru 5 % hm.
		Tkáňový mok 10,5 litru 15% hm.
	ICT 28 litrů 40%	

*Metabolická voda (získaná po úplné oxidaci substrátu)

Substrát	Množství substrátu	Metabolická voda
Tuky	100 g	107 ml
Sacharidy	100 g	55 ml
Proteiny	100 g	41 ml

RESPIRAČNÉ HODNOTY:

- **statické plicní objemy:**
 - TV (Vt)= dechový objem (tidal volume): 500 ml *väčšinou sa meria z polohy kľudoveho expiracia
 - IRV = inspiračný rezervný objem: cca 3l (objem, kt usilovne vdýchneme po kľudnom nádychu)
 - ERV = expiračný rezervný objem: 1,1l (usilovný výdech po kľudnom výdychu)
 - RV = reziduálny objem: 1,2l (objem, kt v plicích zostáva po ERV)
 - Vd = anatomický mŕtvý priestor: 150-200 ml
- **Statické plicní kapacity:** bez časovej jednotky, součet 2 a více plicních objemu
 - VC = vitálna kapacita plic: (Vt + IRV + ERV)= 4,6l
 - IC = inspirační kapacita: (Vt + IRV) = 3,5l
 - FRC = funkční reziduální kapacita (ERV + RV) = cca 2,3l (ostáva v plicích po max výdechu)
 - TLC = celková plicní kapacita (RV + Vt + IRV + ERV) = 5,8l
- **Dynamické plicní objemy:** stanovení za časovou jednotku
 - VE = minutová ventilace plic = Vt x f (l/min) cca 6l, ale nie všetko ide k difúzií, preto sa udáva 4,2l
 - MVV = maximum voluntary ventilation (max volní ventilace, ktorá môže byť v plicích vymenená za jednu minutu) cca 125-170 l/min
 - FVC = usilovná vitálna kapacita: 5l (max výdech po max nádechu- usilovne)
 - FEV1 = jednoosekundová vitálna kapacita: 4l (zosílený expiračný objem- za 1. sekundu až 80% je vzduchu vydýchnuto)
 - Tiffeneau index (FEV1/VC): normální hodnota je 80 %
 - FEF = průměrná rychlost toku ve střední polovině FVC : 25-75%
 - PEF = (maximální výdechová rychlost): 12 m/s
 - V_{max} 50%, V_{max} 25% (maximální tok po vydechnutí 50% resp. 75% vitální kapacity)



Křivka objem – čas (popis – vid' otázka 40)

52. Základní fyziologické hodnoty iontů (Na, K, Ca..), hodnoty ABR (pH, PO₂, PCO₂, standardní bikarbonáty), osmotické hodnoty

Látka	Plasma (mmol/l)	Intersticiium (mmol/l)	ICT (mmol/l)
Na ⁺	141	143	10
K ⁺	4	4	155
Ca ⁺⁺	2,5	1,3	< 0,001
Cl ⁻	103	115	8
HCO ₃ ⁻	25	28	10

ABR

- pH = 7,40 ± 0,04
- pCO₂ = 5,3 ± 0,5 kPa (40 ± 4 mmHg)
- SB - HCO₃⁻: standardní bikarbonáty (v 1 litru krve nasycené kyslíkem při pCO₂ = 5.3 kPa a teplotě 37 st. C, mají hodnotu 24 ± 2 mmol/litr

Přítom v organismu jsou místa s výrazně se lišícím pH.

Gastrická šťáva	1,0 – 3,0
Moč	5,0 – 6,0 (exkrece látek)
Arteriální krev	7,35 - 7,45
Venózní krev	7,37
Cerebrospinální mok	7,32
Pankreatická šťáva	7,8 – 8,0

Osmotické hodnoty:

- Na⁺ je hlavní faktor určující osmolaritu
- Obsah celkového tělového Na⁺ → velikost ECT
- Plasmatická osmolarita může být teoreticky regulována přísunem nebo vylučováním Na⁺⁺ z organismu, je-li obsah vody konstatní.
- osmolaritu ovlivňuje přísun nebo ztráta vody (teoreticky: obsah vody je konstantní, plasmatická osmolarita by byla regulována přísunem/vylučováním Na⁺ z organismu)

Normální osmolarita

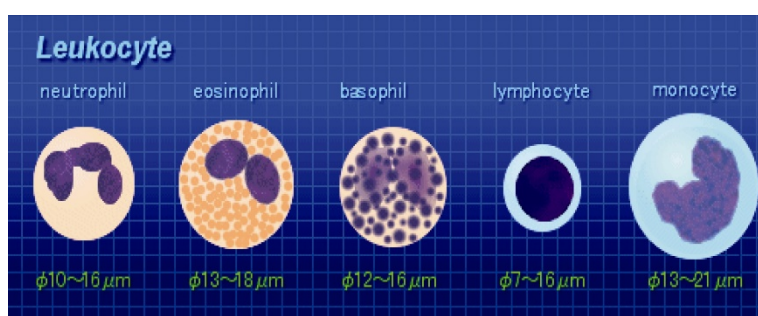
- 280-290 mmol/kg (průměrná fyziologická hodnota je 286 mmol/kg při hodnotě ADH v plazmě 2-3 ng/l a močové osmolaritě 300-400 mmol/kg)
- regulace pomocí sekrece ADH ze zadního laloku hypofýzy (osmotický práh pro začátek sekrece ADH je kolem 282 mmol/kg)
- změna osmolarity o 2 % → koncentrace nebo naopak diluce (zředění) vylučované moče na základě změn v sekreci ADH.
- osmolarita plasmy je určována vyvážením příjmu a výdaje vody v organismu
- dřeň ledviny – významné změny osmolarity

(pozri otázky na ledviny)

53. Základní hematologické hodnoty (Ery, Leu, hematokrit, sedimentace, koagulace)

ERYTROCITY

- **Muž 4,3–5,3 · 10¹² ery/l; Žena 3,8–4,8 · 10¹² ery/l**
- Hypererytrocytoza (polycytemie) - ↑ hladina ery
- Erytrocytopenie - ↓ hladina ery
- Počet závisí na: pohlaví, věku (dětí ↑), složení stravy, nadmořská výška
- 7,5 x 2 mikrometry
- Osmotická rezistence erytrocytů
 - schopnost ery odolávat změnám osmotického tlaku
 - min. rezistence je 0,5% NaCl
 - max. rezistence je 0,3% NaCl
 - rozdíl min. a max. osmotické rezistence = osmotická rezistenční šíře
- Hemoglobin
 - ženy - 120-160 g/l
 - muži – 135-170 g/l
- Retikulocyty – 0,5-1,5 %
- Barvení – formalin citrátový roztok



LEUKOCYTY

- **Počet 4-9·10⁹/l**
- Novorozenec má 9 000-30 000·10⁹ /l
- Dítě do 3 let do 18 000·10⁹ /l
- Zvýšení leukocytů nad 10 000 v 1 μl u dospělého se nazývá leukocytóza (zánětlivé onemocnění, leukémie, stres, hypoxie, horko, fyzická zátěž)
- Snížení pod 3 000 v 1 μl – leukopenie (plastická anemie, záření, chem. látky, drogy, fyziologicky hladovění a chladné prostředí)
- Počet výrazně se zvyšuje při infekčních onemocněních
- Granulocyty 60-80 % a agranulocyty 20-40 %
- Barvení Tűurkovým roztokem
- Diferenciální rozpočet bílých krvinek

Neutrofilní segmenty	57-67 %	
Eozinofilní segmenty	1-3 %	Alergie, paraziti
Bazofilní segmenty	0-1 %	
Lymfocyty	24-40 %	
Monocyty	3-8 %	↑ hladina - mononukleóza

HEMATOKRIT

- = podíl erytrocytů v plazmě
- **muž 39-49 %; žena 35-43 %**
- U novorozenců je o 10 % vyšší
- Pokles: gravidita, anemie, hyperhydratace, krvácení
- Vzestup: dehydratace, popáleniny, polyglobulie, pobyt ve vyšší nadmořské výšce

SEDIMENTACE

= rychlost usazování erytrocytů nesrážlivé krve v sedimentační kapiláře

- **Muž: 3-6 mm/hod; Žena: 8-10 mm/hod**
- závisí na:
 - vzájemné odpuzování ery shodným elektrickým nábojem
 - plazmatické koncentraci fibrinogenu, Ig a dalších bílkovin akutní fáze
 - vlastnostech plazmy
 - snížené množství ery ve vyšetřované krvi usnadňuje sedimentaci

- Rychlost je hodnocena jako FW a stanovuje se ve venózní krvi, míchání s protisrážlivým činidlem v poměru 1:4 (citrát:krev)
- Faktory ovlivňující FW:
 - se při všech procesech, kdy je jiné spektrum globulinů (zánět, nádor, anemie, renální insuficience, revmatická choroba)
 - ↑ se věkem
 - muži mají ↓ než ženy
- Provedení: hodina v kolmé poloze, 7 min v úhlu 45°

KOAGULACE

- **Test primární hemostázy** (metoda dle Duke, Ivyho...)
 - Ke zjištění poruchy fce destiček
 - Měření doby, za kterou dojde na kůži v místě standardního vpichu či řezu ke spontánní zástavě krvácení
 - Fyziologická krvácivost 3-5 min
 - Prodloužená doba krvácení (nad 10 min) může být u řady poruch cévní stěny a destiček, také při koagulačních poruchách, při urémii a selhání jater. Je nutno zohlednit antiagregační a antikoagulační terapii
- **Aktivovaný parciální tromboplastinový čas (APTT)**
 - Testuje vnitřní dráhu koagulace
 - Plazma + kaolin – kefalínové reagens + CaCl₂ → háčkem protahujeme směs ve zkumavce
 - Koagulační čas je 28-40 s (u hemofiliků 150-180 s)
 - Prodloužení aPTT může způsobit deficit některého z vnitřních faktorů (VIII, IX, XI, XII), deficit více faktorů vnitřní cesty (např. při diseminované intravaskulární koagulaci) nebo deficit faktorů V, X, protrombinu a fibrinogenu (kdy je ovšem současně prodloužený PT). Dále může prodloužení způsobit přítomnost inhibitorů zmíněných koagulačních faktorů, a to jak specifických (např. inhibitor faktoru VIII u hemofiliků), tak i nespecifických (antifosfolipidové protilátky).
 - Nejčastěji se aPTT používá k monitoraci účinku antikoagulační léčby heparinem, kdy se za terapeutické pokládá 2-3 násobné prodloužení aPTT oproti kontrole.
- **Quickův protrombinový test (INR)**
 - Testuje vnější dráhu koagulace
 - Principem dané metody je měření koagulačního času citrátové plasmy po přidání tromboplastinu s chloridem vápenatým.
 - Normální hodnota protrombinového času je 12-15 s
 - Nad 15 s – jaterní choroby, obstrukční žloutenka
 - Pomocí Quickova testu sledujeme funkční aktivitu srážecích faktorů uplatňujících se při srážení krve v zevním systému. Zjišťujeme snížení a pokles aktivity faktorů I,II,V,VII,X. Toto vyšetření se provádí u pacientů léčených antivitaminem K (např. deriváty kumarinu) a je také jedním ze základních předoperačních vyšetření. Podle prodloužení doby potřebné k vytvoření fibrinových vláken usuzujeme na účinnost prováděné terapie.
- **Rumpell-Leedův test**
 - Vyšetření fragility kapilár
 - Tonometr → tlak v manžetě vyšší než diastolický → 5 minut → počítáme petechie
 - U zdravého člověka do 10 petechií na 16 cm²

*Počítání krevních elementů v Bürkerově komůrce