Histologia

z elementami cytofizjologii
i technik histologicznych

Podziękowania dla Pana mgr. Macieja Przemysława Golana
za wykonanie części zdjęć do rozdziału dotyczącego
preparatyki histologicznej i układu nerwowego

Agata Wawrzyniak
Sabina Galiniak

Histologia

z elementami cytofizjologii i technik histologicznych

WYDAWNICTWO
UNIWERSYTETU RZESZOWSKIEGO
RZESZÓW 2022

Recenzowała
dr hab. MAŁGORZATA KAPICA

Opracowanie redakcyjne i korekta
BERNADETA LEKACZ

Opracowanie techniczne i łamanie
AGNIESZKA SZCZEPAŃSKA-PĄCZEK

Korekta techniczna
EWA KUC

Projekt okładki
MICHAŁ ŚWIĘCICKI

© Copyright by
Wydawnictwo Uniwersytetu Rzeszowskiego
Rzeszów 2022

ISBN 978-83-8277-046-9

1977

WYDAWNICTWO UNIWERSYTETU RZESZOWSKIEGO
35-310 Rzeszów, ul. prof. S. Pigonia 6, tel. 17 872 13 69, tel./fax 17 872 14 26
e-mail: wydaw@ur.edu.pl; https://wydawnictwo.ur.edu.pl
wydanie I, format A4, ark. wyd. 41, ark. druk. 48,5, zlec. red. 59/2022
Druk i oprawa: Drukarnia Uniwersytetu Rzeszowskiego

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW ... 9

I. MIKROSKOPY I PRZYGOTOWANIE PREPARATÓW HISTOLOGICZNYCH DO BADAŃ ... 13
Mikroskopia świetlna ... 15
Budowa mikroskopu ... 15
Mikroskop odwrócony ... 18
Mikroskop ciemnego pola ... 19
Mikroskop kontrastowo-fazowy ... 19
Mikroskop interferencyjny ... 19
Mikroskop z optyką (kontrastem) Nomarskiego ... 20
Mikroskop polaryzacyjny ... 20
Mikroskop fluorescencyjny ... 20
Mikroskop konfokalny ... 21
Mikroskopia stereoskopowa ... 21
Systemy do laserowej mikrodysekcji ... 22
Rejestracja obrazu mikroskopowego ... 22
Mikroskopia elektronowa ... 22
Transmisyjny mikroskop elektronowy ... 23
Skaningowy mikroskop elektronowy ... 23
Przygotowanie preparatów histologicznych do badań ... 24
Technika parafinowa ... 24
Pobieranie materiału ... 24
Utrwalanie ... 25
Płukanie ... 26
Odwadnianie ... 26
Przeprowadzanie przez płyny pośrednie (prześwietlanie) ... 26
Przepojenie tkanki płynną parafiną ... 26
Zatopienie tkanki w parafinowe bloczki ... 26
Skrawanie tkanki ... 26
Odparafinowanie w ksylenie, nawodnienie w alkoholach o malejącym stężeniu ... 27
Barwienie preparatów ... 27
Odwodnienie skrawków ... 28
Prześwietlanie skrawków ... 28
Zamykanie ... 28
Technika mrożeniowa ... 28
Krojenie materiału nieutwardzonego ... 29
Autoradiografia ... 29
Metody autoradiograficzne ... 29
Cytochemia i histochemia ... 30
Immunohistochemia ... 31
Interpretacja struktur na preparatach histologicznych ... 33
Hodowle komórkowe i tkankowe ... 33
Automatyzacja procesów w laboratorium histologicznym ... 35

II. CYTOFIZJOLOGIA ... 37
Błony biologiczne ... 37
Lipidy błonowe ... 38
Białka błonowe ... 39
Tratwy lipidowe i kaweole ... 40
Szkielet błonowy ... 40
Glikokaliks ... 41
Transport przez błony ... 41
Transport bezpośredni przez błony ... 41
Transport przez białka transbłonowe błony ... 41
Kanały ... 42
Nośniki ... 42
Pompy ... 43
Transport pęcherzykowy ... 43
Egzocytoza ... 44
Endocytoza ... 44
Połączenia międzykomórkowe ... 45
Strefa zamykająca ... 45
Strefa przylegania ... 46
Desmosom ... 46
Połączenia komunikujące, szczelinowe ... 46
Sygnalizacja międzykomórkowa ... 47
Receptory błonowe ... 49
Cytoplazma ... 51
Cytozol ... 51
Proteasomy ... 52
Rybosomy ... 52
Retikulum endoplazmatyczne ... 53
Aparat Golgiego ... 54
Lizosom ... 55
Peroksysom ... 56
Mitochondrium ... 56
Cytoszkielet ... 58
Mikrotubule ... 58
Centriole ... 59
Mikrofilamenty ... 59
Filamenty pośrednie ... 60
Zróżnicowanie szczytowej powierzchni komórek ... 60
Rzęski ... 61
Mikrokosmki ... 62
Jądro komórkowe ... 63
Otoczka jądrowa ... 63
Blaszka jądrowa ... 64
Chromatyna ... 64
Przestrzenna organizacja chromatyny ... 65
Jąderko ... 66

Cykl komórkowy ... 66
Mitoza ... 67
Profaza ... 67
Metafaza ... 68
Anafaza ... 68
Telofaza ... 68
Mejoza ... 68
Cytokineza ... 69
Regulacja cyklu komórkowego ... 69
Starzenie się i śmierć komórki ... 70
Nekroza ... 71
Apoptoza ... 71

III. HISTOLOGIA OGÓLNA ... 74
Tkanki nabłonkowe (nabłonek) ... 74
Histogeneza ... 75
Blaszka podstawna ... 75
Klasyfikacja nabłonków ... 75
Regeneracja nabłonków ... 76
Nabłonki jednowarstwowe ... 76
Nabłonki wielowarstwowe ... 79
Gruczoły egzokrynowe ... 82
Tkanki łączne ... 83
Klasyfikacja tkanek łącznych ... 83
Substancja międzykomórkowa ... 84
Włókna tkanki łącznej ... 86
Komórki tkanki łącznej ... 89
Tkanki łączne embrionalne ... 96
Tkanki łączne właściwe ... 96
Tkanki podporowe ... 106
Tkanka chrzęstna ... 106
Tkanka kostna ... 110
Tkanki mięśniowe ... 135
Mięsień szkieletowy ... 136
Tkanka mięśniowa sercowa ... 140
Tkanka mięśniowa gładka ... 142
Inne komórki mięśniowe mające zdolności kurczliwe i stanowiące odrębne jednostki ... 143
Tkanka nerwowa ... 145
Neuron ... 145
Wypustki protoplazmatyczne ... 146
Dendryty ... 146
Wypustka osiowa (akson, neuryt) ... 147
Wzrost i kształtowanie neuronów ... 148
Polimorfizm neuronów ... 148
Włókna nerwowe ... 149
Tkanka glejowa ... 151
Glej PNS ... 151
Glej OUN ... 151
Astrocyty/astroglej, makroglej ... 152
Oligodendroglej (glej skąpowypustkowy) ... 154
Mikroglej (mezoglej) ... 154
Zakończenia nerwowe ... 155

IV. HISTOLOGIA SZCZEGÓŁOWA – ANATOMIA MIKROSKOPOWA NARZĄDÓW ... 161
Układ nerwowy ... 161
Ośrodkowy układ nerwowy ... 162
Bariera krew–mózg ... 163
Opony mózgowo-rdzeniowe ... 163
Płyn mózgowo-rdzeniowy i splot naczyniówkowy ... 164
Bariera krew–płyn mózgowo-rdzeniowy ... 165
Międzymózgowie ... 165
Kresomózgowie ... 166
Kora mózgu ... 166
Istota biała ... 168
Spoidło wielkie – ciało modzelowate ... 169
Jądra podstawy ... 170
Układ limbiczny ... 172
Hipokamp ... 173
Ciało migdałowate ... 175
Pień mózgu ... 177
Śródmózgowie ... 178
Most ... 180
Twór siatkowaty ... 180
Rdzeń przedłużony ... 181
Móżdżek ... 181
Rdzeń kręgowy ... 184
Opony rdzenia kręgowego ... 187
Obwodowy układ nerwowy (PNS) ... 187
Narządy zmysłów ... 188
Narząd wzroku ... 189
Narząd słuchu i równowagi ... 195
Układ krążenia ... 200
Ogólna budowa i funkcja układu krążenia ... 200
Krążenie ... 200
Serce ... 201
Charakterystyka naczyń krwionośnych ... 202
Tętnice ... 205
Żyły ... 208
Tętnice i żyły krążenia płucnego ... 210
Naczynia krwionośne włosowate ... 210
Anastomozy ... 211
Struktury sensoryczne układu krążenia ... 212
Naczyniowy układ limfatyczny ... 212
Układ chłonny (limfatyczny) ... 214
Ogólna histofizjologia układu limfatycznego ... 214
Pamięć immunologiczna ... 215
Odporność organizmu ... 215
Etapy odpowiedzi humoralnej ... 216
Etapy odpowiedzi komórkowej ... 217
Główne komórki układu limfatycznego ... 217

Limfocyty 217
Komórki prezentujące antygen (APC) 218
Makrofagi 219
Komórki dendrytyczne 219
Tkanka limfoidalna 219
Grudka chłonna 220
Migdałki 221
Węzły chłonne 222
Śledziona 224
Grasica 226
Szpik kostny 229
Układ pokarmowy 230
Ogólna budowa układu pokarmowego 230
Jama ustna 231
Błona śluzowa 232
Błona podśluzowa 233
Błona mięśniowa 233
Warga 233
Język 234
Policzki 238
Dno jamy ustnej 238
Podniebienie twarde 238
Podniebienie miękkie 239
Gardło 239
Ząb 239
Ślinianki 245
Przełyk 252
Żołądek właściwy 253
Jelito cienkie 259
Jelito grube 265
Bariera ochronna błony śluzowej przewodu pokarmowego 269
Układ dokrewny żołądkowo-jelitowy 269
Gruczoły związane z układem pokarmowym 270
Wątroba 270
Pęcherzyk żółciowy 274
Trzustka 276
Układ oddechowy 279
Rozwój płuc 279
Jama nosowa 279
Krtań 282
Narząd przylemieszowy (Jacobsena) 283
Tchawica 283
Drzewo oskrzelowe 284
Płuca 286
Bariera powietrze–krew 289
Układ wydalniczy 290
Nerki 290
Moczowody 300
Pęcherz moczowy 300
Cewka moczowa 301
Układ rozrodczy 302
Rozwój układu rozrodczego 302
Układ rozrodczy męski 303
Układ rozrodczy żeński 318
Układ dokrewny 336
Przysadka mózgowa 337
Podwzgórze 341
Szyszynka 342
Tarczyca 344
Przytarczyce 347
Nadnercza 349
Kora nadnercza 350
Trzustka 354
Układ rozrodczy 354
Komórki układu APUD (DNES) 354
Powłoka wspólna ciała 355
Skóra 355
Regeneracja naskórka 362
Regionalne różnice skóry 366
Unaczynienie skóry 367
Unerwienie skóry 367
Naprawa i regeneracja skóry 368
Rodzaje skóry 369
Tkanka podskórna 369
Starzenie się skóry 370
Przydatki skóry 370
Włosy 370
Cykl życia włosa 373
Funkcje włosów 374
Paznokcie 374
Gruczoły skóry 375
Gruczoły łojowe 375
Gruczoły potowe 377
Gruczoł potowy mały (ekrynowy) 377
Gruczoły potowe duże (zapachowe, apokrynowe) 377
Gruczoł mlekowy 378
Regulacja hormonalna 380
Gruczoł mlekowy nieaktywny 380

INDEKS FOTOGRAFII 382

INDEKS RYCIN 385

INDEKS TABEL 386

WYKAZ SKRÓTÓW

ABC transporter – transporter wiążący ATP (ang. *ATP--binding cassette transporter*)
ABP – białko wiążące androgeny (ang. *androgen binding protein*)
ABP – białko wiążące aktynę (ang. *actin-binding proteins*)
ACC – agenezja ciałka modzelowatego (ang. *agenesis of corpus callosum*)
Ach – acetylocholina, ester kwasu octowego i choliny (ang. *acetylcholine*)
ACTH – hormon adrenokortykotropowy (ang. *adrenal corticotrophin*)
ADD – zespół zaburzeń uwagi (ang. *attention deficit disorder*)
ADH – hormon antydiuretyczny, wazopresyna, adiuretyna (ang. *antidiuretic hormone*)
ADHD – zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, zespół nadpobudliwości psychoruchowej z brakiem koncentracji uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*)
ADP – adenozyno-5′-difosforan (ang. *adenosine-5′-diphosphate*)
AG – aparat Golgiego (ang. *Golgi apparatus*)
AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności (ang. *acquired immunodeficiency syndrome* lub *acquired immune deficiency syndrome*)
AMP – adenozyno-5′-monofosforan (ang. *adenosine-5′-monophosphate*)
APC – profesjonalne komórki prezentujące antygen (ang. *antigen-presenting cells*)
ApoE – apolipoproteina E (ang. *apolipoprotein E*)
APUD – układ komórkowy (ang. *amine prekursor uptake and decarboxylation*)
ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *acute respiratory distress syndrome*)
ASP – białka układu dopełniacza (ang. *acylation stimulating protein*)
ATP – adenozyno-5′-trifosforan (ang. *adenosine-5′-triphosphate*)
BALT – tkanka limfoidalna związana z oskrzelami i oskrzelikami (ang. *bronchus-associated lymphoid tissue*)
BAT – tkanka tłuszczowa brunatna (ang. *brown adipose tissue*)
BBB – bariera krew–mózg (ang. *blood–brain barrier*)
BCSFB – bariera krew–płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. *blood–cerebrospinal fluid barrier*)
BMP – białka morfogenetyczne kości (ang. *bone morphogenetic proteins*)
BRCA – geny człowieka, których mutacje mogą stać się przyczyną dziedzicznych form raka piersi i jajnika (ang. *breast cancer genes*)
CALT – tkanka limfoidalna związana ze spojówką w ludzkim oku (ang. *conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye*)
cAMP – cykliczny adenozyno-3′,5′-monofosforan (ang. *cyclic adenosine-3′,5′-monophosphate*)
CCK – cholecystokinina, pankreozymina (ang. *cholecystokinin*)
CD – antygen różnicowania komórkowego (ang. *cluster of differentiation*)
CDK – kinazy zależne od cyklin (ang. *cyclin-dependent kinases*)
CETP – białko transportujące estry cholesterolu (ang. *cholesteryl ester transport protein*)
c-Fos – komórkowy protoonkogen
CFTR – błonowy regulator przewodnictwa (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)
CFU-F – krwiotwórcze komórki macierzyste (ang. *colony forming units-fibroblast*)
cGMP – cykliczny guanozyno-3′,5′-monofosforan (ang. *cyclic guanosine-3′5′-monophosphate*)
ChLC – choroba Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn's disease*)
CRH – kortykoliberyna (ang. *corticotropin-releasing hormone*)
CRP – białko C-reaktywne, białko ostrej fazy (ang. *C-reactive protein*)
CSF – płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. *cerebrospinal fluid*)
CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. *cardiovascular disease*)
DAG – diacyloglicerol (ang. *diacyloglicerol*)
DHEA – dehydroepiandrosteron (ang. *dehydroepiandrosteron*)
DHT – dihydrotestosteron (ang. *dihydrotestosterone*)
D-MALT – rozproszona tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową (ang. *diffuse mucosa-associated lymphoid tissue*)
DNA – kwas deoksyrybonukleinowy (ang. *deoxyribonucleic acid*)
DNES – system rozsianych komórek endokrynnych (ang. *diffuse neuroendocrine system*)
E – eozyna (ang. *eosin*)
ECP – białko kationowe eozynofilów (ang. *cation protein of eosinophils*)
EDHF – czynnik hiperpolaryzujący pochodzenia śródbłonkowego (ang. *endothelium-derived hyperpolarizing factor*)
EDN – neurotoksyna eozynofilowa (ang. *eosinophil-derived neurotoxin*)
EGF – czynnik stymulujący regenerację nabłonka (ang. *epidermal growth factor*)
EPO – erytropoetyna (ang. *erythropoietin*)
ERCs – komórka siateczkowo-nabłonkowa (ang. *epithelial reticular cells, or epithelioreticular cells*)
FGF – czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*)
FNDC5 – iryzyna (ang. *fibronectin type III domain-containing protein 5*)
FSH – hormon folikulotropowy (ang. *follicle-stimulating hormone*)
GABA – kwas gamma-aminomasłowy (ang. *gamma-aminobutyric acid*)
GAG – glikozaminoglikany (ang. *glycosaminoglycans*)
GALT – całość tkanki limfatycznej występującej w obrębie przewodu pokarmowego (ang. *gut-associated lymphoid tissue*)
GAP – białka przyspieszające GTPazę (ang. *GTPase-activating proteins*)
GDP – guanozyno-5′-difosforan (ang. *guanosine-5′-diphosphate*)
GEF – czynnik wymiany nukleotydów (ang. *guanine nucleotide exchange factors*)

GERD – choroba refluksowa przełyku (ang. *gastroesophageal reflux disease*)
GFAP – glejowe włókienkowe kwaśne białko (ang. *glial fibrillary acidic protein*)
GH, STH – hormon wzrostu, somatotropina (ang. *growth hormone, somatotropic hormone*)
GH-RH – somatoliberyna (ang. *the hypothalamic growth hormone-releasing hormone*)
GIP – glukozozależny peptyd insulinotropowy (ang. *glucose-dependent insulinotropic peptide*)
GM-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (ang. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*)
GnRH – hormon uwalniający gonadotropiny (ang. *gonadotropin-releasing hormone*)
GOALT – tkanka limfoidalna narządów płciowych (ang. *genital organ-associated lymphoid tissues*)
GTP – guanozyno-5′-trifosforan (ang. *guanosine-5′-triphosphate*)
H – hematoksylina (ang. *hematoxylin*)
Hb – hemoglobina (ang. *hemoglobin*)
HCG – ludzka gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*)
hCS – somatomammotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic somatomammotropin*)
HDL – lipoproteiny o dużej gęstości (ang. *high-density lipoproteins*)
HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *human immunodeficiency virus*)
HLA – antygeny zgodności tkankowej (ang. *histocompatibility antigen*)
HPA – oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (ang. *hypothalamic–pituitary–adrenal axis*)
HPV – wirus brodawczaka ludzkiego (ang. *human papillomavirus*)
ICC-IM – śródmięśniowe komórki Cajala (ang. *interstitial cells of Cajal*)
IFNs – interferony (ang. *interferons*)
IGF – insulinopodobny czynnik wzrostu (ang. *insulin-like growth factor*)
IgG – immunoglobuliny G (ang. *immunoglobulin G*)
IH – statyny podwzgórzowe hormony hamujące (ang. *inhibiting hormone*)
IL – interleukina (ang. *interleukin*)
IP_3 – 1,4,5-trifosforan inozytolu (ang. *inositol 1,4,5-trisphosphate*)
IPS, IPSC – indukowane pluripotencjalne komórki macierzyste (ang. *induced pluripotent stem cells*)
IRR – względna częstość epizodów (ang. *incidence rate ratio*)
JAK-STAT – kinaza tyrozynowa Janus, sygnał transdukcji i aktywacji transkrypcji (ang. *Janus kinases [JAK], signal transducer and activator of transcription protein [STAT]*)
JAM – łącząca cząsteczka adhezyjna (ang. *junctional adhesion molecule*)
LALT – tkanka limfoidalna związana z krtanią (ang. *larynx-associated lymphoid tissue*)
LDL – lipoproteiny o małej gęstości (ang. *low densityty lipoproteins*)
LH – hormon luteinizujący, lutropina (ang. *luteinizing hormone*)
LHRH – hormon uwalniający, hormon luteinizujący (ang. *luteinizing-hormone-releasing hormone*)
LM – mikroskop świetlny (ang. *light microscope*)
LPH – lipotropina (ang. *lipotropin*)
LPL – lipaza lipoproteinowa (ang. *lipoprotein lipase*)
LPS – lipopolisacharyd (ang. *lipopolysaccharide*)
MALT – tkanka limfoidalna związana z błonami śluzowymi (ang. *mucosa-associated lymphatic tissue*)
MAO – monoaminooksydaza (ang. *monoamine oxidase*)
MAP – białka towarzyszące mikrotubulom (ang. *microtubule-associated proteins*)
MAPK – kinaza aktywowana mitogenem (ang. *mitogen-activated protein kinase*)
MBP – główne białko zasadowe (ang. *major basic protein*)
MCP-1 – białko chemotaktyczne dla monocytów (ang. *chemotactical protein for monocytes*)
M-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów (ang. *macrophage-colony stimulating factor*)
MDR – wielooporność, wielolekooporność (ang. *multidrug resistance*)
ME – mikroskop elektronowy (ang. *electron microscope*)
MELAS – miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, występowanie incydentów podobnych do udarów (ang. *mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes*)
MGF – czynnik wzrostu komórek tucznych (ang. *mast cells growth factor*)
MHC – główny układ antygenów zgodności tkankowej (ang. *major histocompatibility complex*)
MIS, AMH – substancja hamująca przewody Müllera (ang. *anti-Müllerian hormone, Müllerian inhibiting factor, MIF*)
mRNA – informacyjny, matrycowy, przekaźnikowy RNA (ang. *messenger RNA*)
MS – stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*)
MSC – mezenchymalne komórki macierzyste (ang. *mesenchymal stem cells*)
MSH – melanotropina (hormon melanotropowy, intermedyna) (ang. *melanocyte-stimulating hormone*)
NA – noradrenalina, norepinefryna (ang. *norepinephrine*)
NALT – tkanka limfoidalna związana z nosem i gardłem (ang. *nose-associated lymphoid tissue*)
NES – sygnał eksportu jądrowego (ang. *nuclear export signal*)
NGF – nerwowy czynnik wzrostu (ang. *neural growth factor*)
NK – limfocyty NK (ang. *natural killers*)
NLS – sygnał lokalizacji jądrowej (ang. *nuclear localization signal*)
NMF – naturalny czynnik nawilżający (ang. *natural moisturizing factor*)
NOR – organizator jąderka (ang. *nucleolus organizer region*)
NPY – neuropeptyd Y (ang. *neuropeptide Y*)
NSCs – neuronalne komórki macierzyste (ang. *neural stem cells*)
NSF – czynnik wrażliwy na N-etylomaleimid (ang. *N-ethylmaleimide-sensitive factor*)
OBP – białko wiążące zapach (ang. *odorant binding protein*)
OC – osteokalcyna (ang. *osteocalcin*)
O-MALT – zorganizowana tkanka limfoidalna związana z błoną śluzową (ang. *organized mucosa-associated lymphoid tissue*)
OMI – czynnik hamujący dojrzewanie oocytów (ang. *oocyte maturation inhibitor*)
ON – osteonektyna (ang. *osteonectin*)
OPG – osteoprotegeryna (ang. *osteoprotegerin*)
OUN – ośrodkowy, centralny układ nerwowy (ang. *central nervous system*)

PAI-1 – inhibitor aktywatora plazminogenu (ang. *plasminogen activator inhibitor 1*)
PAS – barwienie PAS (ang. *periodic acid-Schiff*)
PCOS – zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome*)
PDGF – płytkowy czynnik wzrostu (ang. *platelet growth factor*)
PG – proteoglikany (ang. *proteoglicans*)
PGI2 – epoprostenol, prostacyklina (ang. *prostacyclin*)
PGs – prostaglandyny (ang. *prostaglandins*)
PIH – prolaktostatyna (ang. *prolactostatin*)
PNS – obwodowy układ nerwowy (ang. *peripherial nervous system*)
POChP – obturacyjna choroba płuc (ang. *obstructive pulmonary disease*)
PRH – prolaktoliberyna (ang. *prolactoliberin*)
PRL – prolaktyna (ang. *prolactin*)
PSA – antygen specyficzny dla prostaty (ang. *prostatic specific antigen*)
PTH – parathormon (ang. *parathyroid hormone*)
PTH-rP – peptyd podobny do PTH (ang. *PTH-related peptide*)
PUD – choroba wrzodowa (ang. *peptic ulcer disease*)
RAA (RAAS) – układ hormonalno-enzymatyczny, w skład którego wchodzą renina–angiotensyna–aldosteron (ang. *renin–angiotensin–aldosterone system*)
Ran – białko regulujące oddziaływanie między receptorami transportu a białkami transportowymi (ang. *Ras-related nuclear protein*)
RANKL – ligand aktywatora receptora jądrowego czynnika κB (ang. *receptor activator for nuclear factor κB*)
Ras – monomeryczne, małe białka o aktywności GTPazy (ang. *monomeric small G proteins, GTPases*)
RBP – białko wiążące retinol (ang. *retinol-binding protein*)
RER – retitikulum endoplazmatyczne szorstkie (ang. *rough endoplasmic reticulum*)
RH – liberyny podwzgórzowe, uwalniające hormony (ang. *releasing hormone*)
RNA – kwas rybonukleinowy (ang. *rybonucleic acid*)
rRNA – rybosomalny, rybosomowy RNA (ang. *ribosomal RNA*)
RTG – zdjęcie rentgenowskie (ang. *radioisotope thermoelectric generator*)
Runx2/Cbfa1 – wielofunkcyjny regulator kościotworzenia (ang. *multifunctional regulator of bone formation*)
SALT – tkanka limfoidalna układu odpornościowego skóry (ang. *skin-associated lymphoid tissue*)
SC – komórki macierzyste (ang. *stem cells*)
SCF – czynnik komórek macierzystych (ang. *stem cells factor*)
SEM – mikroskop elektronowy skaningowy (ang. *scanning electron microscope*)
SER – retitikulum endoplazmatyczne gładkie (ang. *smooth endoplasmic reticulum*)
SNARE – receptor SNAP, receptor białka wiążącego czynnik wrażliwy na N-etylomaleimid (ang. ***SNAP REceptors, soluble NSF attachment protein receptor***)
SP-A – hydrofilna glikoproteina (ang. *surfactant protein A*)
SPR – małe białka bogate w prolinę (ang. *small proline rich*)
SRP – cząstka rozpoznająca sygnał (ang. *signal recognition particle*)
STH – somatotropina (ang. *somatotropin*)
T3 – trijodotyronina (ang. *tri-iodothyronine*)
T4 – tetrajodotyronina, tyroksyna (ang. *thyroxine, tetraiodothyronine*)
TALT – tkanka limfoidalna związana z jądrami (ang. *testis-associated lymphoid tissue*)
TAMs – makrofagi związane z nowotworami (ang. *tumour associated macrophages*)
Tc – limfocyty cytotoksyczne (ang. *cytotoxic lymphocytes*)
TCR – receptor limfocytu T (ang. *T-cell receptor*)
TEM – mikroskop elektronowy transmisyjny (ang. *transmission electron microscope*)
TEWL, TWL – transepidermalna utrata wody (ang. *transepidermal water loss*)
TGF-β – transformujący czynnik wzrostu β (ang. *transforming growth factor β*)
TH – hormon tarczycy (ang. *thyroid hormone*)
Th – limfocyty T pomocnicze (ang. *T-helper*)
TK (CT) – tomografia komputerowa (ang. *computed tomography*)
TNFα – czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor α*)
TRH – tyreoliberyna hormon uwalniający tyreotropinę (ang. *thyrotropin-releasing hormone*)
TRPA1 – kanał kationowy potencjału przejściowego receptora, podrodzina A, członek 1 (ang. *transient receptor potential cation channel, subfamily A, member 1*)
TSH – hormon tyreotropowy (ang. *thyrotropin*)
t-SNARE – białka SNARE w błonie pęcherzyka (ang. *target SNAP receptors*)
UPC-1 – rozsprzęgacz protonów, termogenina (ang. *uncouple protein*)
UV – ultrafiolet, nadfiolet, promieniowanie ultrafioletowe, promieniowanie nadfioletowe (ang. *ultraviolet*)
VALT – tkanka limfoidalna sromowo-pochwowa (ang. *vulvo-vaginal-associated lymphoid tissue*)
VEGF – czynnik wzrostu nabłonka naczyń (ang. *vascular endothelial growth factor*)
VIP – wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. *vasoactive intestinal peptide*)
VLDL – lipoproteiny o bardzo małej gęstości (ang. *very-low-density lipoprotein*)
v-SNARE – białka SNARE w błonie docelowej (ang. *vesicular SNAP receptors*)
WAT – tkanka tłuszczowa biała (ang. *white adipose tissue*)
ZO1-3 – białka strefy zamykającej (ang. *zonula occludens proteins 1-3*)

I. MIKROSKOPY I PRZYGOTOWANIE PREPARATÓW HISTOLOGICZNYCH DO BADAŃ

Mikroskop (gr. μικρός *mikros* – 'mały' i σκοπέω *skopeo* – 'patrzę, obserwuję') to urządzenie służące do obserwacji małych obiektów, zwykle niewidocznych gołym okiem. Pierwsze mikroskopy były optyczne – do oświetlania obserwowanych obiektów wykorzystywano w nich światło dzienne. „Choć litery są małe i niewyraźne, przez szklaną kulę wypełnioną wodą widać je powiększonymi i wyraźnymi" – pisał na początku naszej ery Seneka Młodszy. W tym okresie Rzymianie na tyle opanowali technologię produkcji szkła, że mogli ten materiał swobodnie kształtować. Najstarszy, a zarazem najprostszy mikroskop zbudowany był zaledwie z talerza, na którym kładziono badany przedmiot. Zastosowane soczewki miały powiększenie mniejsze niż 10 dioptrii, czyli około 10 razy większe od naturalnego rozmiaru. Jak na tamte czasy największym osiągnięciem było oglądanie pcheł i innych pełzających żyjątek.

Mikroskop optyczny to przyrząd, który do oświetlania wykorzystuje światło dzienne. Za twórców tego rodzaju mikroskopów uważa się dwóch Holendrów: Hansa i Zachariasza Jannsenów. Pierwszy mikroskop zbudowali około 1490 roku. Dawał on dziesięciokrotne powiększenie, jednak jak na tamte czasy nie znalazł zastosowania. W 1609 roku Galileusz skonstruował znacznie lepszy przyrząd powiększający – teleskop. Pionierem praktycznego zastosowania soczewek był Salvino D'armante, który w XIII wieku skonstruował pierwsze okulary. Prawdopodobnie pierwszym człowiekiem, który połączył ze sobą dwie soczewki, tworząc proste układy optyczne, był Roger Bacon, którego prace były inspirowane odkryciami arabskich uczonych z przełomu X i XI wieku. W końcu XVI wieku Zachariasz Jansen, niderlandzki rzemieślnik produkujący okulary, skonstruował pierwszy mikroskop złożony z trzech przesuwanych tub, z których dwie zakończone były soczewkami. Soczewkę, którą obserwowano obiekt pod mikroskopem, nazwano okularem, natomiast soczewkę skierowaną do preparatu – obiektywem. Mikroskop Jansena trzymało się w dłoniach, zmieniając powiększenie, wsuwało się lub wysuwało skrajne tuby, a uzyskany zakres powiększeń wynosił około 3–10x. Zasada działania i schemat budowy współczesnych mikroskopów są oparte na budowie mikroskopu skonstruowanego przez Jansena.

Antonie van Leeuwenhoek udoskonalił konstrukcję mikroskopu, rozwinął produkcję tych urządzeń w XVII wieku i jako pierwszy obserwował pierwotniaki, bakterie, erytrocyty, włókna mięśniowe, plemniki oraz przepływ krwi w naczyniach włosowatych. Mikroskop Leeuwenhoeka składał się z jednej soczewki wmontowanej w dziurze w mosiężnym talerzu. Badany przedmiot kładziono w punkcie naprzeciwko soczewki, a jego położenie regulowano za pomocą dwóch śrub. Obserwacje przedmiotów wymagały dobrego oświetlenia i wielkiej cierpliwości, ponieważ cały przyrząd trzymano blisko oczu. Wykorzystanie mikroskopu przyczyniło się do ogromnego postępu w biologii.

W XVII wieku pojawiły się nowe postacie, które odegrały istotną rolę w dalszym rozwoju technik mikroskopowych, a tym samym dziedzin nauki wykorzystujących te narzędzia. Robert Hooke był architektem, fizykiem, filozofem oraz angielskim ojcem mikroskopii. W roku 1665 opublikował dzieło pod tytułem *Micrographia*, które było pierwszym w historii sprawozdaniem z użycia mikroskopu do obserwacji i dokumentacji owadów, gąbek, mszywiołów, otwornic, ptasich piór, oka muchy. Najistotniejszy z punktu widzenia dalszej historii biologii był jednak rysunek skrawków korka, który został zamieszczony *Micrographia*. Pierwszy mikroskop Hook złożył około 1660 roku, źródłem światła była lampa olejowa, a za podstawę mikroskopu posłużył okrągły talerz. Powiększenie mikroskopu wyznaczał, patrząc jednym okiem przez mikroskop, a drugim na skalę leżącą obok przyrządu.

W XVIII wieku wprowadzono kilka technicznych innowacji, co sprawiło, że mikroskop stawał się coraz bardziej popularnym przyrządem wśród naukowców. Ważnym odkryciem była możliwość zredukowania efektów chromatycznych poprzez użycie dwóch typów szkła. Powstały nowe dziedziny nauki – cytologia oraz mikrobiologia. Dzięki wykorzystaniu mikroskopu możliwy był ogromny postęp w leczeniu chorób zakaźnych. W roku 1882 Robert Koch za pomocą mikroskopu odkrył prątki gruźlicy. W 1830 roku Joseph Jackson Lister zredukował

problemy sferycznej aberracji dzięki połączeniu kilku słabych soczewek razem, zachowując pewien odstęp między nimi. Efektem było uzyskanie lepszego powiększenia oraz obrazu bez zamgleń. Pierwszą osobą, która zdefiniowała pojęcie apertury numerycznej, był Ernst Abbe. W 1873 roku opublikował on swoją teorię i wzór wyjaśniający granice dyfrakcji mikroskopu. Uznał, że obrazy próbek składają się z wielu nakładających się punktów o różnej intensywności i ograniczonej dyfrakcji. W 1878 roku sformułował matematyczną teorię korelującą rozdzielczość z długością fali świetlnej, a zastosowany wzór pozwalał obliczyć maksymalną zdolność rozdzielczą mikroskopu. Za opracowanie teorii zdolności rozdzielczej przyrządów optycznych Ernst Abbe oraz William Strutt – lord Rayleigh w 1904 roku otrzymali Nagrodę Nobla.

Koniec XIX wieku to powszechne stosowanie mikroskopów świetlnych, do którego w dużej mierze przyczynił się rozwój teorii zdolności rozdzielczej. Przełom w konstrukcji mikroskopów nastąpił w XIX wieku w Turyngii i Hesji. W 1866 roku w Jenie Karl Zeiss, Otto Schott i Ernst Abbe założyli zakłady optyczne. Schott wprowadził nowe receptury i technologie produkcji szkła do zastosowań optycznych, a Abbe opracował teorię mikroskopu optycznego oraz skonstruował m.in. refraktometr, obiektyw apochromatyczny, kondensor oraz sztuczne oświetlenie mikroskopu. W 1849 roku w Wetzlar (Hesja) Carl Kellner i Friedrich Belthle założyli Optisches Institut produkujący teleskopy i mikroskopy. W 1869 roku właścicielem zakładów został Ernst Leitz, który w 1887 roku zatrudnił matematyka Carla Metza. Jego zadaniem było matematyczne sformalizowanie układów optycznych i wyliczanie krzywizn produkowanych soczewek. Zakłady Leitza jako pierwsze zaczęły seryjnie wytwarzać mikroskopy o powtarzalnych parametrach optycznych i do dziś mikroskopy z Wetzlar sygnowane znakiem Leica słyną z najwyższej jakości.

Z optycznego punktu widzenia materiał żywy cechuje mała kontrastowość, a obserwacja takich obiektów w polu jasnym wymaga odpowiedniego przygotowania materiału. W latach 30. XX wieku holenderski fizyk Frits Zernike skonstruował mikroskop kontrastowo-fazowy, w którym można było obserwować żywe, niebarwione komórki i tkanki z dużym kontrastem. Za jego konstrukcję w roku 1953 otrzymał Nagrodę Nobla w dziedzinie fizyki. W roku 1903 Richard Zsigmondy skonstruował ultramikroskop, który umożliwił obserwację cząsteczek koloidalnych Dzięki rozwojowi techniki i udoskonaleniu konstrukcji mikroskopu Thomas Hunt Morgan w 1910 roku udowodnił, że chromosomy są nośnikami genów, dając podwaliny genetyce. Najbardziej zaawansowany technologicznie mikroskop do obserwacji materiału o słabym kontraście stworzył polski fizyk i optyk Georges (Jerzy) Nomarski w latach 50. XX wieku. Za pomocą mikroskopu z kontrastem Nomarskiego do dziś uzyskujemy obraz materiału niebarwionego.

Mikroskop świetlny (ang. *light microscope*, LM) stał się w XXI wieku podstawowym narzędziem stosowanym w naukach biologicznych, a obrazy mikroskopowe to obecnie jedna z najważniejszych technik badawczych. Mikroskopy świetlne dostarczają nie tylko informacji na temat obrazu próbki, lokalizacji barwników, ale również znajdują coraz szersze zastosowanie w badaniach podstaw molekularnych procesów zachodzących w komórkach (np. używając mikroskopów fluorescencyjnych, można badać reakcje biochemiczne). Mikroskopów możemy używać do badania jakości materiałów oraz dla technik mikromanipulacji. W tym zakresie nieodzowne są mikroskopy stereoskopowe, makroskopy oraz mikroskopy polaryzacyjne. Najdoskonalszym typem mikroskopu świetlnego jest mikroskop konfokalny. Druga połowa XX wieku to okres rozkwitu mikroskopii fluorescencyjnej, która przyczyniła się do skonstruowania mikroskopu konfokalnego. Skanujące laserowe mikroskopy konfokalne są nieocenionym narzędziem dla szerokiego zakresu badań w dziedzinie nauk biologicznych i medycznych. Umożliwiają tworzenie cienkich przekrojów optycznych preparatów, żywych lub utrwalonych, co pozwala na dokładniejszą obserwację struktury badanej próbki oraz tworzenie trójwymiarowych rekonstrukcji obrazu. Funkcja ta jest możliwa dzięki zastosowaniu przysłony konfokalnej. Nowoczesne systemy konfokalne używają laserów do wzbudzania barwników fluorescencyjnych obecnych w preparacie oraz punktowych detektorów do analizy wyemitowanej fluorescencji. Stałe ulepszanie ich budowy pozwala osiągać coraz lepszą rozdzielczość obrazów (nawet poniżej 35 nm), coraz większą czułość w detekcji światła oraz coraz szybsze tworzenie obrazów badanych próbek. Dzięki tym udoskonaleniom skanujące laserowe mikroskopy konfokalne zyskały olbrzymią popularność w środowisku naukowym. Podstawy obrazowania konfokalnego zostały opatentowane przez Marvina Minsky'ego w 1961 roku. Dzięki wykorzystaniu zjawiska fluorescencji optyka w mikroskopach przeniosła się w nanowymiar, zy-

skując nazwę nanoskopii. Nastąpił również przełom w badaniach w dziedzinie m.in. biologii molekularnej. Udało się uzyskać powiększenie znacznie lepsze niż dawna granica 250 nm. W roku 1981 Gerd Binnig i Heinrich Rohrer skonstruowali mikroskop skaningowo-tunelowy, który dawał obraz trójwymiarowy obiektów o rozmiarach mniejszych niż atom. Za rozwój precyzyjnej mikroskopii fluorescencyjnej w 2014 roku otrzymali Nagrodę Nobla.

Punktem zwrotnym w badaniach z użyciem mikroskopu stało się wykorzystanie elektronów, których odkrywcą w 1896 roku był Joseph John Thomson. W 1906 roku otrzymał za to osiągnięcie Nagrodę Nobla. Kolejnym przełomem w dziedzinie badań nad mikroskopem było odkrycie dwoistej natury falowo-korpuskularnej elektronów w 1924 roku, za które Victor De Broglie otrzymał w 1929 roku Nagrodę Nobla. Momentem zwrotnym w dziedzinie mikroskopii, od którego możliwa stała się obserwacja organelli komórkowych, było skonstruowanie pierwszego mikroskopu elektronowego. Dokonali tego Ernst Ruska i Max Knoll w Berlinie w 1931 roku. Pierwszy obraz skaningowego mikroskopu elektronowego Knoll uzyskał w roku 1935, a w roku 1965 firma Cambridge Scientific Instrument Company uruchomiła sprzedaż mikroskopów „stereoscan" zaprojektowanych przez profesora sir Charlesa Oatleya i jego doktoranta Gary'ego Stewarta.

MIKROSKOPIA ŚWIETLNA

Klasyczna mikroskopia w jasnym polu oraz bardziej wyspecjalizowane zastosowania opierają się na oddziaływaniu światła ze składnikami tkanek i wszystkie są stosowane do uwidocznienia i badania cech swoistych tkanek. Mikroskopy świetlne (optyczne) wykorzystują widzialne pasmo fal elektromagnetycznych i umożliwiają uzyskiwanie powiększeń rzędu 10–1500x.

Budowa mikroskopu

Mikroskop biologiczny jest podstawowym narzędziem wykorzystywanym do obserwacji budowy komórek, tkanek i narządów. Składa się z dwóch zasadniczych części: mechanicznych i optycznych. Do części mechanicznych należą:

1. Podstawa mikroskopu – z reguły jest masywna i zapewnia jego stabilność.
2. Statyw, do którego przymocowany jest stolik przedmiotowy i tubus.
3. Śruby: mikrometryczna (szybkiego przesuwu) i mikrometryczna (wolnego przesuwu), które pozwalają na precyzyjne ustawienie ostrości obrazu dzięki regulacji odległości pomiędzy preparatem a obiektywem. Zlokalizowane są pomiędzy stolikiem przedmiotowym a tubusem.
4. Stolik przedmiotowy posiadający w środku okrągły otwór dla przejścia wiązki promieni świetlnych. Wyposażony jest w poruszane współosiowymi pokrętłami prowadnice umożliwiające przesuwanie preparatu w dwóch prostopadłych do siebie kierunkach. Dodatkowa kalibracja (na prowadnicach lub pokrętłach) pozwala na liczbowe określenie współrzędnych dowolnego miejsca w preparacie i szybkie odszukanie go przy powtórnym oglądaniu.
5. Tubus, na którego przeciwległych końcach zamocowane są podstawowe elementy optyczne tworzące obraz: okular i obiektyw. We współczesnych mikroskopach stosuje się tzw. tubus łamany, w którym osie optyczne obiektywu i okularu tworzą ze sobą pewien kąt, co umożliwia wygodne mikroskopowanie.
6. Obrotowa tarcza rewolwerowa znajdująca się na dolnym końcu tubusa, do której wkręca się 3–6 obiektywów. Dzięki obecności mechanizmu zatrzaskowego umożliwia szybkie ustawienie pożądanego obiektywu w osi optycznej (zmianę powiększeń).
7. W zależności od konstrukcji mikroskopu elementem ruchomym może być stolik przedmiotowy lub tubus, a przesuwu dokonuje się za pośrednictwem dwóch zazwyczaj współosiowych pokręteł umieszczonych w statywie mikroskopu: śruby makrometrycznej oraz mikrometrycznej. W niektórych mikroskopach stosuje się tylko jedno pokrętło śruby mikrometrycznej.

Do części optycznych należą: źródło światła, filtry, przesłona, kondensor, obiektywy oraz okulary. Mikroskop powiększa obraz w dwóch etapach. Pierwsze powiększenie zapewnia obiektyw, drugie – okular. Ostateczne powiększenie to iloczyn powiększeń każdego z tych elementów.

Źródło światła

Mikroskopy badawcze posiadają wbudowane w podstawę własne źródło światła (żarówkę

halogenową lub ksenonową) o regulowanej jaskrawości świecenia, wyposażone w przesłonę. Mikroskopy szkolne wyposażone są w dwustronne lusterko mogące obracać się we wszystkich płaszczyznach. Za jego pośrednictwem można korzystać z zewnętrznych źródeł światła (światło dzienne lub lampa).

Filtry

Mikroskopy badawcze wyposażone są w kilka barwnych filtrów (niebieski, zielony, żółty, czerwony) pomocnych przy kontrastowaniu obrazu mikroskopowego i wykonywaniu mikrofotografii, a także w filtr ciemny (szary) zmniejszający jaskrawość obrazu przy niższych powiększeniach.

Przesłona

Umieszczona z reguły przed (pod) kondensorem, pozwala na regulację średnicy stożka świetlnego kondensora, czyli jasności pola widzenia i kontrastowości obrazu.

Kondensor

Znajduje się pod stolikiem mikroskopu i jest układem soczewek skupiającym wiązkę promieni świetlnych wysyłanych ze źródła światła w celu oświetlenia pola widzenia w preparacie. Najczęściej stosuje się kondensor Abbego składający się z dwóch lub trzech soczewek achromatycznych. Apertura numeryczna kondensora powinna być zgodna z aperturą numeryczną obiektywu. Kondensor można przesuwać pionowo za pomocą odrębnego pokrętła, co umożliwia regulację oświetlenia pola widzenia; operując kondensorem i przesłoną można ustawić optymalne oświetlenie preparatu, tzw. oświetlenie Köhlera (w nowoczesnych mikroskopach uzyskuje się je automatycznie).

Obiektyw

Obiektywy skierowane są do badanego preparatu i wmontowane w tarczę rewolwerową. W obiektywie powstaje obraz rzeczywisty, powiększony i odwrócony. Obiektywy cechują się bardzo krótką ogniskową, co pozwala na oglądanie struktur położonych blisko. Są układem soczewek dobranych w ten sposób, aby zniwelować wady optyczne pojedynczej soczewki: aberrację sferyczną i chromatyczną. W tym celu do układu optycznego obiektywu dobiera się odpowiednie soczewki.

Aberracja sferyczna – poszczególne współosiowe strefy soczewki nieznacznie różnią się swoimi ogniskowymi, powodując w efekcie nieostrość obrazu.

Aberracja chromatyczna – współczynnik załamania światła materiału soczewki zmienia się w zależności od długości przechodzącej fali świetlnej; efektem tego jest rozszczepienie przechodzącego światła białego i pojawienie się barwnych obwódek wokół konturów obrazu, co pogarsza jego jakość.

W zależności od stopnia i sposobu korekcji tych wad wyróżnia się kilka typów obiektywów:

- **obiektywy monochromatyczne:** ze skorygowaną aberracją chromatyczną w zakresie określonej części widma światła białego,
- **obiektywy achromatyczne:** ze skorygowaną aberracją chromatyczną w zakresie środkowej części widma światła białego, czyli skorygowane dla dwóch zakresów długości fal światła,
- **obiektywy planachromatyczne:** jak wyżej z dodatkowo skorygowaną aberracją sferyczną,
- **obiektywy apochromatyczne:** ze skorygowaną aberracją chromatyczną w zakresie prawie całego widma światła białego skorygowane dla trzech promieni barwnych,
- **obiektywy planapochromatyczne:** jak wyżej z dodatkowo skorygowaną aberracją sferyczną, stosowane są tylko w najdroższych mikroskopach.

Obiektywy planachromatyczne i planapochromatyczne pozwalają na korzystanie z dużego pola widzenia i okularów o znacznych powiększeniach. Obiektywy można również podzielić na tzw. **obiektywy suche** (małe i średnie powiększenia) oraz **obiektywy immersyjne** (duże powiększenia). Przy używaniu tych ostatnich należy wypełnić przestrzeń pomiędzy preparatem a soczewką czołową obiektywu olejkiem immersyjnym, którego współczynnik załamania światła jest taki sam jak współczynnik szkła. Unika się w ten sposób ugięcia, czyli dyfrakcji promieni świetlnych na granicy szkła i powietrza, które przy dużych powiększeniach niekorzystnie wpływa na jakość obrazu.

Na obudowie każdego obiektywu znajdują się podstawowe dane dotyczące jego charakterystyki:

powiększenie oraz apertura numeryczna. Najczęściej stosowane powiększenia obiektywów to: 5, 10, 20, 40 (suche), 60 i 90 100x (immersyjne).

Pośrednie układy optyczne

Pomiędzy obiektywem a okularem znajdują się zazwyczaj tzw. pośrednie układy optyczne zależne od typu i konstrukcji mikroskopu. Najczęściej spotykamy zwierciadła załamujące promienie świetlne pod określonym kątem, zgodnym z kątem załamania tubusa. W mikroskopach badawczych montuje się także układy pryzmatów lub półprzepuszczalnych luster rozdzielających promienie na dwie odrębne wiązki dające taki sam obraz: jedną skierowaną do okularu, a drugą do połączonego z mikroskopem urządzenia peryferyjnego (np. aparatu fotograficznego, kamery cyfrowej, wideokamery). Mogą się tu również znajdować soczewki dodatkowo powiększające obraz odbierany przez urządzenie peryferyjne bądź przez okular.

Jakość obrazu oraz ilość informacji możliwych do uzyskania na jego podstawie uzależnione są nie tylko od użytego powiększenia, ale przede wszystkim od tzw. zdolności rozdzielczej układu optycznego, czyli zdolności do rozróżniania szczegółów. Jeżeli badany obiekt został powiększony do momentu, w którym obraz staje się rozmyty lub niewyraźny, dalsze powiększanie nic już nie daje. Takie dodatkowe powiększenie nazywa się „powiększeniem pustym", co oznacza, że została przekroczona rzeczywista zdolność rozdzielcza mikroskopu w pokazywaniu szczegółów. **Zdolność rozdzielcza mikroskopu to najmniejsza odległość dzieląca dwa punkty, które w obrazie mikroskopowym dostrzegane są oddzielnie.** Przy słabej zdolności rozdzielczej dwa punkty preparatu leżące blisko siebie widoczne są dla obserwatora jako jeden, a wraz z jej polepszeniem oddalenie obrazu tych punktów od siebie rośnie. Wyraża się ją w jednostkach długości. Im mniejsza jest ta odległość, tym lepsza jest zdolność rozdzielcza układu optycznego i tym więcej informacji zawartych jest w obrazie mikroskopowym. W praktyce oznacza to też, że lepsza zdolność rozdzielcza umożliwia stosowanie wyższych powiększeń. Zdolność rozdzielcza jest cechą wszystkich urządzeń tworzących obraz, a zatem nie tylko mikroskopu świetlnego, lecz również mikroskopów elektronowych, lunet czy teleskopów. Najlepsza zdolność rozdzielcza dla mikroskopu biologicznego wynosi: D = 0,25 μm.

Zdolność rozdzielczą określa się wzorem:

$$\mathbf{D = \lambda / A}$$

gdzie:

λ – długość fali światła białego – 0,55 μm,

A – apertura numeryczna obiektywu mikroskopu obliczana według wzoru:

$$\mathbf{A = n \cdot \sin \alpha},$$

gdzie:

n – współczynnik załamania fali tworzącej obraz charakteryzujący środowisko zawarte pomiędzy preparatem a soczewką obiektywu (w mikroskopach świetlnych jest to szkło lub powietrze); jest wartością stałą i wynosi 1,515;

α – połowa kąta rozwarcia powstałego między osią optyczną a skrajnym promieniem świetlnym trafiającym do soczewki obiektywu.

Apertura numeryczna jest zwykle grawerowana na obiektywach. Im wyższa wartość apertury numerycznej, tym lepsza zdolność rozdzielcza mikroskopu. Istnieje kilka sposobów zwiększania zdolności rozdzielczej mikroskopu: zmniejszenie długości fali światła padającego na preparat (λ) lub zwiększenie współczynnika załamania światła ośrodka, w którym jest preparat. Jedną z metod polepszenia rozdzielczości jest podwyższenie współczynnika załamania światła w środowisku, w którym obserwujemy próbkę. Służą do tego obiektywy immersyjne. Używanym medium immersyjnym jest zwykle olejek (n = 1,52) lub woda (n = 1,33). Teoretycznie przy użyciu olejku immersyjnego możliwe byłoby produkowanie obiektywów o A = 1,5; w praktyce jednak apertura numeryczna obiektywów sięga maksymalnie około 1,4.

Istotną poprawę zdolności rozdzielczej mikroskopu można osiągnąć jedynie przez zmniejszenie długości fali świetlnej. Próby z zastosowaniem ultrafioletu (tzw. mikroskop ultrafioletowy – nie mylić z fluorescencyjnym) zostały szybko zaniechane, gdyż stosunkowo nieznaczną poprawę zdolności rozdzielczej uzyskano za cenę znacznego podwyższenia kosztów budowy mikroskopu (optyka kwarcowa) oraz utrudnienia warunków pracy (obraz widoczny jedynie na specjalnym ekranie fluorescencyjnym). Zdolność rozdzielczą mikroskopu świetlnego można też poprawić przez cyfrową obróbkę obrazu wymagającą skomplikowanego oprzyrządowania komputerowego – uzyskana poprawa jest jednak także nieznaczna.

Istotny przełom w pracach nad polepszeniem zdolności rozdzielczej mikroskopu stanowiło zastąpienie fali świetlnej strumieniem elektronów, który

posiada równocześnie własności fali o długości około 0,005 nm, czyli 100 tys. razy mniejszej niż długość widzialnych fal świetlnych.

Okular

Jest ostatnim elementem zespołu optycznego. To układ soczewek działający na zasadzie lupy, za pomocą którego oglądany jest obraz mikroskopowy. Obraz w mikroskopie tworzony jest w powietrzu i nazywamy go obrazem pośrednim. Podczas pracy z mikroskopem patrzymy na pośredni obraz przez okulary. Powiększenie okularu (5–15x) oznaczone jest na jego obudowie. W najprostszych mikroskopach szkolnych stosuje się pojedynczy okular (monokular). W mikroskopach badawczych używa się okularu podwójnego (binokularu) o regulowanym rozstawie, który umożliwia wygodniejsze i mniej męczące wzrok obuoczne oglądanie obrazu. Okulary skierowane są do oka badającego, działają na zasadzie lupy lub jak szkło powiększające (nie powiększają obiektu, a powiększają obraz pośredni) stworzone przez obiektywy. Ostateczny obraz jest rzucany na siatkówkę oka, ale obserwatorowi wydaje się, że obraz znajduje się na samym dole okularu – jest to więc tzw. obraz wirtualny. Ostateczny obraz w oglądany w mikroskopie jest pozorny, powiększony i odwrócony. Najczęściej stosowanym okularem jest okular Huyghensa. Powiększenie całkowite mikroskopu oblicza się, mnożąc powiększenie obiektywu przez powiększenie okularu i ewentualnie przez powiększenie pośredniego układu optycznego. W praktyce całkowite powiększenia mikroskopów świetlnych mieszczą się w zakresie od 10x do 1500x.

Najważniejszym elementem, który ma wpływ na jakość powstającego obrazu oraz jakość wykonywanych zdjęć, jest oświetlenie. To najmniej doceniana i zrozumiała część mikroskopu. Ustawienie systemu oświetlenia w mikroskopie nazywa się, od nazwiska jego twórcy, oświetleniem Köhlera (opublikował tę metodę w 1893 roku). W momencie publikacji większość mikroskopów opierała się na zwierciadłach i lampach gazowych jako źródłach oświetlenia. Dokonując regulacji przysłon i kondensora, pokonał on główne problemy związane z przegrzewaniem i konsystencją światła. Technika oświetlenia Köhlera powinna być rutynowo używana jako część ustawiania mikroskopu, jednak wiele osób uważa, że prawidłowe ustawienie jest złożone i czasochłonne, a zatem nadal nie jest powszechnie praktykowane. Prawidłowo ustawiony mikroskop może zapewnić znacznie lepsze obrazy o jednolitym kontraście i oświetleniu, a także wyższej rozdzielczości, a przez to umożliwić obserwację większej ilości szczegółów. Nawet dzisiaj konsekwentna technika oświetlenia Köhlera jest nadal szeroko stosowana i stanowi podstawę wielu technik, w tym mikroskopii konfokalnej, kontrastu fazowego i różnicowego kontrastu interferencyjnego. Oto pięć kroków, które w łatwy i szybki sposób pozwolą zastosować w praktyce technikę oświetlenia Köhlera:

- krok 1: zamknięcie przysłony polowej,
- krok 2: wyostrzenie krawędzi przysłony polowej,
- krok 3: wycentrowanie przysłony polowej,
- krok 4 i 5: otwieranie przysłony polowej poza pole widzenia mikroskopu.

Najbardziej zaawansowane technicznie badawcze mikroskopy świetlne wyposażone są w mechaniczny napęd wszystkich części ruchomych, a także – dzięki zastosowaniu mikroprocesorów lub sprzężeniu z komputerem – pełną automatykę obsługi. Ustawienia przesłony, kondensora oraz oświetlenia dostosowują się automatycznie do wybranego obiektywu. Można zapisać w pamięci elektronicznej wybrane położenia stolika przedmiotowego, a następnie automatycznie je odtwarzać (oszczędza to czasochłonnego przeszukiwania preparatów w celu odnalezienia uprzednio oglądanych szczegółów). Przy zmianach obiektywów następuje automatyczne ustawienie ostrości obrazu (autofocus). Mikroskopy te są również przystosowane do współpracy z cyfrowymi analizatorami obrazu.

Mikroskop odwrócony

Znalazł zastosowanie do preparatów biologicznych wymagających mikroskopowania „od dołu", w których komórki osiadają na dnie, a nad nimi znajduje się warstwa płynu utrudniająca tradycyjne mikroskopowanie „od góry". Układ optyczny jest odwrócony o 180° (źródło światła i kondensor są w górnej części mikroskopu, a obiektyw i okular w dolnej), a specjalne obiektywy (20–60x) o dużej odległości roboczej pozwalają na obserwacje poprzez dna naczyń (szklane lub wykonane z tworzywa sztucznego) o grubości 0,2–1,5mm. Najczęściej uzyskany obraz nie jest odwrócony, co bardzo ułatwia mikromanipulację. Mikroskop odwrócony może posiadać dodatkowo specjalny układ optyczny (kontrastowo-fazowy, fluorescencyjny, polaryzacyjny).

Mikroskop ciemnego pola

Obserwacja w polu ciemnym umożliwia dostrzeżenie w preparacie drobnych cząstek o wymiarach poniżej zdolności rozdzielczej układu optycznego. Wykorzystuje się zjawisko **dyfrakcji** (ugięcia) promieni świetlnych padających na obiekt o bardzo małych rozmiarach, np. drobne cząstki kurzu w powietrzu, niewidoczne w normalnych warunkach, gdy znajdą się w smudze światła padającej do pokoju, świecą się. Dzieje się tak, gdy patrzymy na jasną smugę światła widoczną na ciemnym tle – występuje specjalny kondensor, którego centralna część jest nieprzepuszczalna dla światła; promienie świetlne przechodzą przez preparat pod bardzo ostrym kątem, a do obiektywu trafiają tylko te promienie, które załamują się na krawędziach oglądanych obiektów. Obiekty te widać jako drobne świecące punkty na ciemnym tle. Wykorzystując zjawisko rozpraszania światła na obserwowanych strukturach, można w polu ciemnym rozpoznać np. włókna o grubości zaledwie 5 nm, a więc o wymiarach około 40 razy mniejszych od wartości zdolności rozdzielczej mikroskopu świetlnego. Mikroskopię ciemnego pola stosuje się głównie do obserwacji mikroorganizmów w płynach ustrojowych.

Mikroskop kontrastowo-fazowy

Siatkówka oka reaguje na dwa spośród trzech parametrów fizycznych fali świetlnej: długość fali (odbieraną jako barwa) oraz na jej amplitudę (odbieraną jako stopień jasności). Trzeci parametr fali świetlnej – faza – nie jest rejestrowany przez siatkówkę, chociaż ulega także zmianom przy przechodzeniu światła przez preparat mikroskopowy. Różne struktury obecne w preparacie powodują odmienne przesunięcie fazy fali świetlnej. Mikroskopia kontrastowo-fazowa jest techniką pozwalającą na zwiększenie kontrastu w preparatach o dużej przeźroczystości, takich jak mikroorganizmy, cienkie skrawki tkanek czy organelle komórkowe. Fale świetlne, przechodząc przez różne struktury próbki, ulegają dyfrakcji i spowalnianiu w fazie. Układ optyczny umożliwia uzyskanie obrazu, w którym niebarwione struktury uzyskują kontrastowość i stają się widoczne.

W budowie mikroskopu wyróżnić można dwa charakterystyczne dla niego elementy: pierścieniową płytkę fazową wmontowaną w tylnej płaszczyźnie ogniskowej obiektywu oraz kondensor fazowy (pankratyczny) Pierścieniowa przesłona posiada charakterystyczny układ przesuwalnych soczewek, co powoduje przekształcenie strumienia świetlnego emitowanego ze źródła światła w wiązkę promieni o kształcie pustego stożka. Przy przejściu tak uformowanej wiązki przez preparat ten ostatni działa jak siatka dyfrakcyjna: część promieni świetlnych ulega ugięciu, natomiast reszta przechodzi prostoliniowo. Struktury preparatu powodują zróżnicowane ugięcie promieni i przesunięcie ich fazy. Dzięki pierścieniowej płytce fazowej skrajne promienie świetlne wpadające do soczewki obiektywu skracane są o 1/4 długości. Obiektyw mikroskopu zawiera układ optyczny, który powoduje jednolite opóźnienie lub przyspieszenie fazy promieni biegnących prostoliniowo. W płaszczyźnie obrazu dochodzi do interferencji obu typów promieni, podczas której nałożenie na siebie fal świetlnych o zróżnicowanych fazach powoduje powstanie nowych fal o zróżnicowanej amplitudzie. W ten sposób struktury obecne w preparacie i powodujące różnego stopnia przesunięcie fazy fal świetlnych dostrzegane są w postaci skontrastowanej, czyli jako ciemniejsze i jaśniejsze. Apertura numeryczna kondensora musi być zsynchronizowana z aperturą numeryczną obiektywu. Mikroskop kontrastowo-fazowy stosowany jest do badania komórek niezabarwionych, z reguły żywych (np. hodowli komórkowych) oraz niekiedy do wzmocnienia ogólnego kontrastu w preparatach zabarwionych słabo lub wybiórczo (np. w metodach histochemicznych).

Mikroskop interferencyjny

Ten typ mikroskopu również działa na zasadzie przekształcania różnic faz fal świetlnych w różnice ich amplitudy, lecz odznacza się odmienną konstrukcją układu optycznego. W obrębie kondensora znajduje się układ optyczny rozdzielający wiązkę światła na dwie składowe: promienie przechodzące bezpośrednio przez preparat i promienie przechodzące przez obszar przejrzysty, obok preparatu (tzw. wiązka odniesienia). Natomiast tubus zawiera układ działający odwrotnie: ponownie zespalający powyższe promienie w spójną wiązkę świetlną. Dochodzi zatem do interferencji pomiędzy wiązką odniesienia a promieniami ugiętymi przez struktury zawarte w preparacie. Z uwagi na fakt, że wiązka odniesienia posiada stałą charakterystykę, układ optyczny

mikroskopu interferencyjnego nie tylko kontrastuje obraz, lecz także może służyć do analizy ilościowej suchej masy badanych struktur (z dokładnością do 10–13 g) oraz do określania grubości skrawków. Pozwala też na rozszczepienie światła białego na barwne części widma i na optyczne „wybarwienie" struktur widocznych w obrazie mikroskopowym.

Mikroskop z optyką (kontrastem) Nomarskiego

Jest modyfikacją mikroskopii kontrastowo-fazowej i interferencyjnej. Szczególnie użyteczny jest tzw. kontrast różnicowej interferencji Nomarskiego pozwalający na znaczne wzmocnienie kontrastu niezabarwionych struktur komórkowych i uzyskanie ich plastycznego, nieomal trójwymiarowego obrazu.

Mikroskop polaryzacyjny

Posiada wbudowane w układ optyczny dwa **pryzmaty Nicola lub siatki polaryzacyjne** powodujące polaryzację światła (uporządkowanie chaotycznych drgań fal świetlnych w jednej płaszczyźnie). Jeden z pryzmatów (**polaryzator**) umieszczony jest pomiędzy źródłem światła a kondensorem, natomiast drugi (**analizator**) – ponad obiektywem. Pozycja analizatora może być ustawiana dowolnie poprzez jego obrót. Jeżeli płaszczyzny polaryzacji światła obu pryzmatów ustawione są równolegle, spolaryzowane promienie świetlne przechodzą swobodnie przez analizator i docierają do oka osoby mikroskopującej – pole widzenia jest wówczas jasne. Jeżeli natomiast płaszczyzna polaryzacji analizatora zostanie ustawiona pod kątem prostym do płaszczyzny polaryzatora, wówczas światło spolaryzowane przez polaryzator nie może przejść przez analizator i pole widzenia jest ciemne. Przy takim właśnie ustawieniu elementów polaryzujących światło (tzw. **skrzyżowanie pryzmatów**) mikroskop polaryzacyjny spełnia swoją rolę.

Przedmioty przejrzyste można podzielić na dwie grupy pod względem ich wpływu na polaryzację przechodzącego przez nie światła:

1. **Obiekty izotropowe**, czyli pojedynczo załamujące światło. Nie zmieniają one płaszczyzny polaryzacji, a zatem nie są widoczne w mikroskopie polaryzacyjnym przy skrzyżowanych pryzmatach.
2. **Obiekty anizotropowe**, czyli podwójnie załamujące światło, które zmieniają płaszczyznę polaryzacji części przechodzących promieni świetlnych. W tej sytuacji niektóre promienie uzyskują nową płaszczyznę polaryzacji, zgodną z płaszczyzną analizatora, i przechodzą przezeń. Obiekty takie są zatem widoczne jako jasne na ciemnym tle.

Do anizotropowych struktur obecnych w komórkach i tkankach należą przede wszystkim obiekty o wysoce uporządkowanym układzie wewnętrznym: włókna kolagenowe, zmineralizowana substancja międzykomórkowa tkanki kostnej, miofibrylle włókien mięśniowych poprzecznie prążkowanych oraz krystaliczne i parakrystaliczne wtręty wewnątrzkomórkowe. W diagnostyce histopatologicznej dużą rolę odgrywa wykrywanie za pomocą mikroskopu polaryzacyjnego złogów skrobiawiczych (amyloidu) wybarwionych czerwienią Kongo.

Mikroskop fluorescencyjny

Fluorescencja to własność niektórych substancji chemicznych polegająca na emitowaniu światła widzialnego pod wpływem naświetlania promieniami ultrafioletowymi (ang. *ultraviolet*, UV). Własność tę posiadają zarówno substancje obecne w komórkach i tkankach (lipofuscyny, porfiryny, witamina A, chlorofil), jak i specjalne barwniki, tzw. **fluorochromy**, używane w metodyce histologicznej i histochemicznej (np. oranż akrydynowy, fluoresceina, rodamina, DAPI).

Obraz uzyskiwany w mikroskopie fluorescencyjnym jest niejako negatywem obrazu z typowego mikroskopu świetlnego: na ciemnym tle uwidaczniają się świecące (fluoryzujące) struktury komórkowe i tkankowe. Kolor fluorescencji zależy od własności substancji fluoryzującej. W mikroskopie fluorescencyjnym źródłem światła jest specjalna żarówka (zazwyczaj żarnik rtęciowy) emitująca promieniowanie UV. Ponadto niezbędnym elementem wyposażenia takiego mikroskopu są filtry:

- filtr wzbudzenia znajdujący się pomiędzy źródłem promieniowania UV a preparatem i przepuszczający jedynie UV o pożądanej długości fali,
- umieszczony obok niego filtr absorbujący promieniowanie cieplne (podczerwień),
- filtr barierowy (supresyjny) wmontowany w tubus lub okular, który z kolei przepuszcza jedynie

widzialną część widma, a pochłania ultrafiolet, chroniąc tym samym narząd wzroku obserwatora przed szkodliwym działaniem promieni UV.

W mikroskopach fluorescencyjnych można stosować dwa sposoby oświetlenia preparatu:

1. **System diailuminacji** odpowiadający przebiegowi wiązki oświetlającej w normalnym mikroskopie optycznym (spotykany w mikroskopach starszego typu).
2. **System epiiluminacji** – standardowy w nowoczesnych mikroskopach, gdzie promienie UV padają na preparat z góry, od strony obiektywu. W tym przypadku wiązka wzbudzająca (promienie UV) po przejściu przez preparat ulega rozproszeniu i poza nielicznymi promieniami odbitymi nie wpada do obiektywu, a obraz tworzony jest wyłącznie przez promienie widzialnego zakresu widma emitowane na drodze fluorescencji. Polepsza to jakość obrazu i zmniejsza narażenie obserwatora na kontakt z uszkadzającym żywe komórki ultrafioletem.

System epiiluminacji wymaga skomplikowanej konstrukcji tubusu mikroskopu oraz obiektywów. Umożliwia jednak połączenie w jednym przyrządzie klasycznego mikroskopu świetlnego (ze źródłem światła w podstawie i z możliwością zastosowania różnego typu przystawek optycznych) z mikroskopem fluorescencyjnym (odrębne źródło promieniowania UV połączone z tubusem). Tak wyposażony uniwersalny mikroskop badawczy pozwala na wykorzystanie wszystkich podstawowych odmian mikroskopii przy użyciu jednego przyrządu.

Mikroskop konfokalny

W mikroskopach świetlnych ostry obraz można uzyskać jedynie z określonej głębokości (warstwy) preparatu warunkowanej odległością od obiektywu i jego głębią ostrości. Obraz ten jest jednak zaburzony przez promienie dochodzące do obiektywu z warstw położonych powyżej i poniżej. Ma to szczególne znaczenie przy dużych powiększeniach, gdyż głębia ostrości obiektywów jest znacznie mniejsza niż grubość typowych preparatów. Dodatkowe promienie pogarszają jakość obrazu i zdolność rozdzielczą.

Mikroskop konfokalny (współogniskowy, czyli konfokalny skaningowy mikroskop świetlny) przepuszcza promienie świetlne wyłącznie z płaszczyzny formowania obrazu, eliminując światło pochodzące z leżących poza nią warstw preparatu. Umożliwia zatem obserwację „optycznych przekrojów" preparatu w ściśle określonej płaszczyźnie. Skanujące laserowe mikroskopy konfokalne są nieocenionym narzędziem dla szerokiego zakresu badań w dziedzinie nauk biologicznych i medycznych. Źródłem światła jest laser, a emitowany przezeń wąski promień jest dodatkowo skupiany tak, iż w płaszczyźnie formowania obrazu tworzy plamkę o średnicy 0,1 μm, co stanowi teoretyczną zdolność rozdzielczą tego mikroskopu. Aby oświetlić cały preparat, plamka ta przesuwa się ze znaczną szybkością, kreśląc równoległe linie pokrywające preparat. Ten sposób zbierania informacji z powierzchni nosi nazwę skanowania (próbkowania).

Układ optyczny tworzący obraz zbiera również promienie świetlne dochodzące tylko z płaszczyzny, która skanowana jest przez promień laserowy. Zarówno układ oświetlenia preparatu, jak i układ tworzący obraz mają wspólne ognisko – stąd nazwa „konfokalny", czyli „współogniskowy". Zsynchronizowana zamiana położenia obu ognisk pozwala na oglądanie kolejnych (co 1–2 μm) warstw preparatu. Powstającego obrazu nie ogląda się bezpośrednio, ale jest on rejestrowany elektronicznie i wyświetlany na monitorze, a także zapisywany w pamięci komputera będącego stałym wyposażeniem mikroskopu. Komputerowy program przetwarzania i analizy obrazu pozwala na dodatkowe skontrastowanie obrazu, np. przez wybiórcze zabarwienie wybranych elementów, oraz na odtworzenie trójwymiarowej struktury preparatu na podstawie zestawienia obrazów z jego poszczególnych warstw, czyli tworzenie trójwymiarowych rekonstrukcji obrazu. W większości przypadków mikroskopy konfokalne wykorzystują fluorescencję emitowaną pod wpływem laserowego światła przez odpowiednio zabarwiony preparat.

Mikroskopia stereoskopowa

W mikroskopii stereoskopowej wykorzystuje się zjawisko percepcji dwuwymiarowości i głębi obrazu będącej cechą widzenia dwuocznego. Mikroskopy stereoskopowe wykorzystywane są do obserwacji powierzchni próbki i określenia stanu jej zachowania oraz pomiaru grubości poszczególnych warstw.

Systemy do laserowej mikrodysekcji

To nowoczesna technika mikroskopowa umożliwiająca precyzyjne, szybkie i efektywne izolowanie badanego materiału obserwowanego w mikroskopie świetlnym. Możemy pobierać tkanki, komórki, a nawet fragmenty komórek w niezmienionym stanie, zarówno pod względem morfologicznym, jak i biochemicznym. Ma zastosowanie podczas pozyskiwania próbek do badań molekularnych oraz we wszystkich dziedzinach nauk wymagających precyzji i homogenności badanego materiału (onkologia, genetyka, neurobiologia, mikrobiologia, diagnostyka, immunologia, wirusologia, badania farmaceutyczne itp.). Zaletą takiego systemu wykorzystywanego m.in. w sprzęcie firmy Leica jest to, że precyzyjna wiązka lasera tnącego przeprowadzana jest przez soczewki obiektywu bardzo szybko, a wycinanie odbywa się w czasie rzeczywistym. Ponadto grawitacyjne zbieranie materiału odbywa się bez kontaminacji próbek, można używać, komercyjnie dostępnych materiałów zużywalnych oraz posiada kompatybilność z innymi urządzeniami do analiz np. biochemicznych czy genetycznych.

Rejestracja obrazu mikroskopowego

Mikrofotografia

Mikroskop świetlny może być wyposażony w przystawkę fotograficzną złożoną z miernika jasności obrazu oraz tzw. korpusu aparatu fotograficznego. Mikroskopy wyższych klas nierzadko posiadają urządzenie mikrofotograficzne wbudowane na stałe i stanowiące integralną część tubusa. Przy wykonywaniu zdjęć czas ekspozycji ustawiany jest automatycznie w zależności od wskazań miernika jasności obrazu oraz od czułości filmu. Tak jak współczesne aparaty fotograficzne, urządzenia do mikrofotografii są obecnie w pełni zautomatyzowane.

Wideomikroskopia

Zamiast przystawki fotograficznej w mikroskopie można zainstalować wideokamerę (analogową lub cyfrową). Odbierany przez nią obraz można analizować na monitorze i zapisywać na taśmie magnetycznej, a po przetworzeniu cyfrowym na dyskietce lub dysku optycznym. Wideomikroskopii używa się w badaniach procesów dynamicznych (m.in. podziału komórkowego, ruchu komórek itp.), jest ona też wykorzystywana przy komputerowej analizie obrazu.

MIKROSKOPIA ELEKTRONOWA

W mikroskopach elektronowych (ang. *electron microscope*, ME) do tworzenia obrazu powiększonego służy strumień elektronów wytwarzany w warunkach wysokiej próżni. Uzyskiwane powiększenia mieszczą się w zakresie od 1000x do 500 000x. Mikroskopy elektronowe pracują na zasadzie modulowania natężenia wiązki pierwotnej elektronów przechodzącej przez preparat. Możliwości badawcze to duża zdolność rozdzielcza. Pod koniec XX wieku osiągnięto zdolność rozdzielczą 0,078 nm, co pozwala na uzyskanie informacji o położeniu atomów. Długość fali elektronowej zależy wyłącznie od prędkości elektronu warunkowanej przez napięcie przyspieszające. Faktyczna zdolność rozdzielcza współczesnych mikroskopów elektronowych mieści się w granicach od 0,1 do 0,5 nm, czyli jest około 1000 razy wyższa niż w przypadku mikroskopu świetlnego. ME posiada źródło strumienia elektronów oraz system „soczewek", przez które strumień ten jest odpowiednio załamywany. Kierunek biegu elektronów ulega zmianie w polu magnetycznym, stąd też tzw. soczewki elektromagnetyczne stanowią odpowiednik soczewek szklanych mikroskopu świetlnego. Soczewka elektromagnetyczna to cewka otoczona płaszczem z miękkiego żelaza. Płaszcz ten posiada przerwę biegnącą wokół wewnętrznego obwodu cewki, zazwyczaj przy jednym z jej końców. W tym właśnie miejscu na skutek przepływającego przez uzwojenie cewki prądu elektrycznego wytwarza się niezwykle silne pole magnetyczne, które ugina strumień elektronów, skupiając go analogicznie do skupiania wiązki świetlnej przez soczewkę szklaną.

Powstający w ME obraz nie jest oczywiście widzialny, może natomiast zostać odtworzony na ekranie luminescencyjnym emitującym światło widzialne pod wpływem bombardowania elektronami, na emulsji fotograficznej, a także może być przetworzony elektronicznie i wyświetlony na monitorze. Zdjęcie z mikroskopu elektronowego nazywamy elektronogramem. Wyróżniamy dwa rodzaje mikroskopów elektronowych: mikroskop transmisyjny oraz mikroskop skaningowy.

Transmisyjny mikroskop elektronowy (ang. *transmission electron microscope*, TEM)

TEM jest niejako odpowiednikiem mikroskopu świetlnego: strumień elektronów przechodzi przez preparat (stąd nazwa mikroskopu – transmisyjny) analogicznie do strumienia promieni świetlnych w LM. Preparat powoduje rozproszenie części przechodzących elektronów. Liczba rozproszonych elektronów i ich tory zależne są od liczby atomowej pierwiastka, przez który przechodzi wiązka elektronów (największe rozproszenie elektronów powodują pierwiastki o wysokich liczbach atomowych, np. metale ciężkie: ołów, osm, wolfram, uran) oraz od jego zagęszczenia w badanym materiale. Z tego powodu „barwnikami" (kontrastami) dla preparatów badanych w TEM są związki metali ciężkich. W tak przygotowanym preparacie rejony niewykontrastowane swobodnie przepuszczają elektrony, natomiast rejony wykontrastowane powodują ich znaczne rozproszenie – w ostatecznym obrazie mikroskopowym rejony takie będą odpowiednio jasne i ciemne.

Wszystkie elementy układu tworzenia obrazu znajdują się w hermetycznej metalowej kolumnie mikroskopu stanowiącej najważniejszą część urządzenia. Kolumna jest połączona z zespołem pomp wytwarzających w niej wysoką próżnię (rzędu 10-5-10-6 Torr). Źródłem wąskiego strumienia elektronów o wysokiej gęstości jest tzw. działo elektronowe spełniające dwa zadania: emitujące elektrony, a następnie formujące je w wiązkę i przyspieszające do szybkości roboczej. Wadą działa elektronowego jest ograniczony czas pracy żarzonego filamentu, który podobnie jak włókno żarówki przepala się – tym szybciej, im intensywniej („jaśniej") jest „oświetlana" próbka. Do uzyskania wysokiej próżni w kolumnie TEM niezbędne są wydajne pompy próżniowe. Z reguły stosuje się dwie połączone ze sobą pompy: rotacyjną, wytwarzającą wstępną próżnię, i dyfuzyjną, jonową lub turbomolekularną, wytwarzającą właściwą, wysoką próżnię. Pompy wymagają chłodzenia, stąd większość mikroskopów elektronowych posiada wodny obieg chłodniczy (otwarty lub zamknięty). Pompy połączone są z kolumną mikroskopu, komorą fotograficzną, a w niektórych przyrządach również z niewielką komorą wstępną stolika przedmiotowego. Dzięki odpowiednim zaworom w każdym z tych elementów można niezależnie tworzyć warunki próżniowe i powracać do ciśnienia atmosferycznego. Pulpit sterowniczy pozwala na regulację praktycznie wszystkich parametrów czynnościowych mikroskopu.

Przygotowanie TEM do pracy jest złożoną, kilkunastoetapową procedurą. W nowych modelach mikroskopów zaawansowana elektronika (wykorzystanie mikroprocesorów lub sprzężenie z komputerem) pozwala na częściowe lub całkowite zautomatyzowanie całej procedury. Przygotowanie mikroskopu do pracy dokonuje się automatycznie, mikroskop posiada funkcje zoom (płynna regulacja powiększenia) i autofocus (automatyczna regulacja ostrości obrazu). Jasność obrazu regulowana jest automatycznie przy zmianach powiększeń. Można też zapisywać w pamięci elektronicznej i następnie odtwarzać wybrane położenia stolika przedmiotowego (odnajdywanie uprzednio oglądanych szczegółów w preparacie). Niektóre mikroskopy wyposażone są w kamerę cyfrową pozwalającą na zapis obrazu w pamięci komputera, a następnie jego odtwarzanie lub analizę.

TEM LVEM25 firmy Delong Instruments to najnowsza propozycja tego producenta w dziedzinie kompaktowych systemów TEM. Mikroskop ten umożliwia obrazowanie próbek w trybach: transmisyjnym, skaningowym transmisyjnym oraz dyfrakcji elektronów. Podobnie jak wiele zaawansowanych transmisyjnych mikroskopów elektronowych, system Delong Instruments LVEM25 jest urządzeniem wyposażonym w polowe źródło elektronów. Zastosowany rodzaj katody (emiter polowy Schottky'ego) zapewnia wysoki poziom jasności oraz stabilności prądu wiązki elektronowej. Gwarantuje ponadto kilka tysięcy godzin pracy na pojedynczym źródle (**Fot. 1**).



Fot. 1. Transmisyjny mikroskop elektronowy LVEM25 firmy Delong Instruments, UR Rzeszów, Zakład Histologii i Embriologii

Skaningowy mikroskop elektronowy (ang. *scanning electron microscope*, SEM)

SEM służy do badania zróżnicowanych przestrzennie powierzchni próbek i pozwala na uzy-

skanie ich plastycznego, niemal trójwymiarowego obrazu o znacznej głębi ostrości. Zasada jego działania znacznie się różni od zasady działania mikroskopu transmisyjnego. Strumień elektronów jest skupiany przez kondensor i obiektyw w taki sposób, że maksymalnie skoncentrowana, prawie punktowa wiązka elektronów pada na powierzchnię próbki pokrytą warstewką metalu (złota lub platyny), która nie przepuszcza elektronów. Pomiędzy soczewką obiektywową a próbką znajduje się specjalny układ elektromagnetyczny, tzw. deflektor, stale zmieniający kierunek biegu wiązki, tak iż ta skanuje linia po linii powierzchnię próbki. Pod wpływem bombardowania elektronami od nieprzenikliwej powierzchni odrywane są elektrony wtórne, a także odbijają się od niej elektrony wstecznie rozproszone. Intensywność ich emisji zależy od kąta nachylenia danego wycinka powierzchni próbki do pierwotnej wiązki elektronowej, czyli od konfiguracji przestrzennej tej powierzchni. Elektrony wtórne i wstecznie rozproszone wychwytywane są przez układ detektorowy złożony ze scyntylatora, fotokatody i fotopowielacza, które przetwarzają energię elektronów na impulsy świetlne, a następnie elektryczne. Zostają one wzmocnione i wtórnie przetworzone w obraz na monitorze dzięki synchronizacji ruchu pierwotnej wiązki elektronów po powierzchni próbki z ruchem plamki świetlnej na ekranie. Istnieje również możliwość fotograficznej lub elektronicznej rejestracji obrazu. SEM pracuje przy napięciu przyspieszającym rzędu 10–60 kV (przeważnie około 15–30 kV). Jego zdolność rozdzielcza (3–10 nm) uzależniona jest w pierwszym rzędzie od rozmiarów (średnicy) wiązki elektronowej padającej na próbkę oraz od odległości pomiędzy badaną powierzchnią i soczewką obiektywową.

PRZYGOTOWANIE PREPARATÓW HISTOLOGICZNYCH DO BADAŃ

Technika parafinowa

Najczęściej stosowaną rutynowo techniką w histologii, a przy pewnych modyfikacjach także w histochemii, immunocytochemii, fluorescencji jest technika parafinowa. Jej zaletami są jej niskie koszty, możliwość uzyskania wystarczająco cienkich skrawków, skrawków seryjnych oraz stosunkowo krótki czas trwania procedury. Podobnie jak inne techniki, ta również nie jest pozbawiona wad, do których należą: stosowanie wysokiej temperatury powodującej inaktywację enzymów i obkurczanie niektórych tkanek, konieczność używania rozpuszczalników organicznych powodujących wypłukiwanie z materiału tłuszczów (lipidów), konieczność dodatkowego przygotowania skrawków do barwienia, kruszenie się i rozwarstwianie skrawków przy materiałach twardych lub o niejednorodnej strukturze oraz trudności przy krojeniu skrawków o dużej powierzchni.

Pobieranie materiału

Pośmiertne

W celu zapobieżenia zmianom rozkładowym materiał pobiera się w jak najkrótszym czasie od ustania pracy serca. Aby zapewnić dobrą i szybką penetrację płynów odwadniających i pośrednich, stosowanych w dalszych etapach, pobierane wycinki powinny mieć wymiary nie większe niż 1 x 1 x 1 cm, 2 x 0,5 x 0,5 cm.

Przyżyciowe

Wykonywane jest w trakcie zabiegu operacyjnego lub metodą biopsji. Biopsje to próbki tkanek pobierane podczas zabiegu chirurgicznego lub rutynowej procedury medycznej. Na sali operacyjnej biopsje są utrwalane w formalinie i przygotowane do analizy w mikroskopie świetlnym. Jeśli wyniki takich analiz są potrzebne przed zakończeniem zabiegu medycznego, wykonuje się szybsze metody. Biopsja jest szybko zamrażana w ciekłym azocie w celu zachowania struktury komórkowej, jednocześnie jest na tyle twarda, że nadaje się do krojenia w kriostatacie. Pobrane skrawki umieszcza się na szkiełkach podstawowych i poddaje rutynowemu barwieniu. Zamrażanie tkanek jest też skuteczne w badaniach histochemicznych ze względu na dużą wrażliwość enzymów lub małych cząsteczek. W przeciwieństwie do utrwalania, zamrażanie nie dezaktywuje większości enzymów, a ponadto rozpuszczalniki stosowane do prześwietlania tkanki często rozpuszczają lipidy komórkowe w utrwalonych tkankach. Często skrawki zamrożone są również przydatne w ocenie patologicznej w przypadku struktur zawierających lipidy.

Utrwalanie

Celem utrwalacza jest wprowadzenie całkowitej stabilności do materiału. Procedura ta, jak sugeruje jej nazwa, ma „utrwalić" strukturę badanego materiału w jego pierwotnej postaci, zatrzymać procesy życiowe w komórkach bez naruszenia ich struktury, przez denaturację enzymów. Zapobiega to zmianom autolitycznym oraz wtórnym zmianom rozkładowym i gnilnym wywoływanym przez bakterie. Podczas utrwalania należy zachować strukturę komórek i tkanek w takim stanie, żeby nie uległa zniszczeniu w trakcie dalszych etapów obróbki, poprzez jej wstępne utwardzenie i zwiększenie odporności na działanie odczynników używanych w dalszych etapach procedury. Utrwalacze są niebezpieczne z natury, dlatego bezpieczny utrwalacz nie istnieje. Najczęściej stosowane utrwalacze stabilizują tkanki oraz komórki poprzez tworzenie odwracalnych wiązań krzyżowych pomiędzy końcowymi grupami polipeptydów i białek, tworzenie mostków (np. formaldehyd – mostki metylenowe CH_2=CH_2) lub wiązanie się z grupami tiolowymi białek. Proces ten, zachowując integralność budowy, niszczy biologiczną funkcjonalność białek poprzez ich denaturację czyli zmiany w ich II-, III- i IV-rzędowej strukturze.

Utrwalacze chemiczne można podzielić na proste, czyli jednoskładnikowe, oraz złożone, będące mieszaniną dwóch lub kilku utrwalaczy prostych lub innych substancji. Rozpuszczalnikiem w roztworach utrwalaczy może być woda, bufory o określonym pH lub alkohole. Utrwalaczem prostym jest np. 10-procentowa formalina zbuforowana do pH = 7,0 buforem fosforanowym, alkohol etylowy i metylowy, aceton, kwasy organiczne i nieorganiczne, sole metali ciężkich. Do utrwalaczy złożonych należą m.in.: płyn Bouina (formalina, kwas pikrynowy, kwas octowy), AFA (alkohol, formalina, kwas octowy), płyn Carnoya. Szybkość penetracji formaliny w tkance wynosi około 4 mm/dobę. Ilość utrwalacza w naczyniu musi kilkukrotnie (5–8 razy) przewyższać objętość materiału. Utrwalacze alkoholowe powodują kurczenie materiału aż o 30%. Formalina nie jest idealnym utrwalaczem, jednak jej największą zaletą jest to, że jest tania i nieznacznie zmienia kształt oraz wielkość materiału. Jako uniwersalny utrwalacz jak na razie chyba nie ma lepszej alternatywy. Utrwalanie fizyczne polega na oddziaływaniu na materiał mikrofalami lub promieniowaniem jonizującym. Czas oraz temperatura utrwalania są różne, zależne od rodzaju utrwalacza i materiału, który poddawany jest utrwalaniu. Czas jest niezwykle istotny dla zachowania struktury kwasów nukleinowych, ponieważ zmiany biochemiczne zachodzą w tkankach w ciągu 10 minut od ustania krążenia.

Dobry utrwalacz cechuje się:

- szybkim i równomiernym przenikaniem do komórek,
- natychmiastowym unieczynnieniem enzymów własnych komórki,
- zupełnym wytrąceniem związków białkowych,
- brakiem kurczenia lub pęcznienia utrwalanych struktur, czyli brakiem artefaktów.

Sposobem utrwalania może być imersja lub perfuzja.

Immersja

Jest najprostszym sposobem utrwalania, posiada jednak dość istotną wadę – utrwalacz przenika do tkanki z zewnątrz z określoną szybkością zależną od jego rodzaju. Najszybciej penetrują utrwalacze bezwodne, np. alkohol czy aceton, a najwolniej – związki metali ciężkich. Przy większych fragmentach utrwalonej w ten sposób tkanki uwidaczniają się w niej strefy (obwodowa, pośrednia, centralna) różniące się stopniem zachowania struktury. Przy tej metodzie utrwalania istotne są małe rozmiary utrwalanego fragmentu tkanki. Metoda ta polega na zanurzeniu wycinka w naczyniu z utrwalaczem o objętości 50–100 razy większej niż utrwalanego wycinka. Część obwodowa tkanki zostaje utrwalona najszybciej, natomiast do części środkowej utrwalacz dociera z opóźnieniem, a to może sprzyjać powstawaniu artefaktów związanych z procesami autolitycznymi, szczególnie przy większych wycinkach. Czas utrwalania może wynosić od 1 godziny do kilku dni.

Perfuzja

W celu wypłukania krwi wprowadza się sól fizjologiczną do głównych naczyń tętniczych badanego narządu (w przypadku małych zwierząt dosercowo), a następnie utrwalacz wypływa z narządu przy otwartych żyłach. Dzięki bogatej sieci naczyń włosowatych utrwalacz dociera natychmiast do każdego rejonu narządu. Tkanka utrwalana jest od wewnątrz bardzo szybko i równomiernie, co zapewnia najlepsze zachowanie jej struktury. Czas

utrwalania perfuzyjnego może być bardzo krótki, od 5 do 15 minut.

Płukanie

Ma na celu usunięcie nadmiaru utrwalacza niezwiązanego z utrwalanym materiałem. Przeprowadza się je w wodzie bieżącej w przypadku utrwalaczy będących roztworami wodnymi lub w alkoholu etylowym w przypadku utrwalaczy złożonych zawierających alkohol etylowy w stężeniu ≥ 70%. Czas płukania najczęściej trwa 12–18 godzin.

Odwadnianie

W procesie odwadniania zastępujemy wodę obecną w tkance alkoholem lub acetonem, czyli przeprowadzamy materiał przez szereg wodnych roztworów tych substancji o stopniowo wzrastających stężeniach (np. 70, 80, 90%) aż do dwóch zmian alkoholu absolutnego lub acetonu. Odwadniania dokonuje się w szczelnie zamkniętych naczyniach. Jest to szczególnie istotne podczas ostatniego etapu tej procedury, ponieważ alkohol absolutny jest niezwykle higroskopijny i z łatwością chłonie wodę z powietrza.

Przeprowadzanie przez płyny pośrednie (prześwietlanie)

Celem tego etapu jest usunięcie alkoholu i resztek wody z badanego materiału. Odwodnionego materiału zazwyczaj nadal nie można zatopić, ponieważ substancja, którą chcemy go przepoić, nie rozpuszcza się również ani w alkoholu, ani w acetonie. Istnieje zatem konieczność wstępnego przepojenia tkanki płynem, który rozpuszczałby się zarówno w odwadniaczu, jak i w środowisku użytym do zatapiania. Płyny takie noszą nazwę płynów pośrednich, bowiem pośredniczą pomiędzy odwadnianiem a zatapianiem. Prześwietlenia możemy dokonać w terpentynie, benzenie lub ksylenie. Kąpiel w ksylenie sprawia, że wycinek staje się stopniowo półprzeźroczysty. Jako rozpuszczalnik organiczny ksylen rozpuszcza się w parafinie. Po dokładnym przepojeniu materiału płynem pośrednim można go zatopić w bloczki parafinowe.

Przepojenie tkanki płynną parafiną

Jeżeli chcemy uzyskać skrawki o przydatnej w mikroskopii bardzo niewielkiej grubości, pokrojenie materiału jest możliwe jedynie pod warunkiem jego należytego utwardzenia. Utwardzenie można uzyskać poprzez zamrożenie materiału albo przepojenie go odpowiednimi substancjami, np. parafiną, celoidyną lub polimeryzującymi żywicami. Substancje, w których zatapiamy materiał, mogą być polarne (czyli rozpuszczalne w wodzie) lub niepolarne (nierozpuszczalne w wodzie). Materiał przeprowadza się przez dwie lub trzy zmiany czystej parafiny, aby usunąć z niego nawet śladowe resztki płynu pośredniego, którego obecność wpłynęłaby niekorzystnie na własności materiału podczas krojenia. W rutynowej technice histologicznej używa się kilku odmian parafiny różniących się twardością i temperaturą topnienia (im wyższa twardość, tym wyższa temperatura topnienia: od 45°C dla parafiny bardzo miękkiej do 60°C dla bardzo twardej). Czas przepajania jest zależny od rodzaju tkanki (twardości, spoistości) oraz od rozmiarów zatapianego materiału – wynosi od kilku godzin do kilku dni. Cały proces od odwodnienia materiału do jego przepojenia parafiną odbywa się automatycznie w tzw. procesorach tkankowych.

Zatopienie tkanki w parafinowe bloczki

Celem tego etapu jest utwardzenie tkanki i przygotowanie materiału do krojenia. Po zakończeniu procesu zatapiania materiał wkłada się do specjalnych foremek, zalewa płynną parafiną i szybko oziębia. Parafina zestala się i tak uzyskany bloczek można następnie przyciąć do pożądanego kształtu i rozmiarów. Każdy bloczek jest odpowiednio podpisany i skatalogowany.

Skrawanie tkanki

Skrawki histologiczne kroi się w mikrotomach. Każdy mikrotom oprócz noża krojącego (z wysokogatunkowej stali) i stolika, do którego montuje się bloczek parafinowy z materiałem, posiada mechanizm umożliwiający ustawienie pożądanej grubości skrawków oraz automatyczne dosuwanie bloczka do noża (może być odwrotnie) o dystans odpowiadający odpowiedniej grubości skrawka. W zależno-

ści od typu mikrotomu częścią ruchomą jest stolik z bloczkiem lub nóż. W mikrotomie rotacyjnym obrotowy ruch korby przekształcany jest w posuwisto-zwrotny ruch stolika względem noża. W mikrotomie saneczkowym stolik wraz z uchwytem przesuwa się ruchem posuwisto-zwrotnym wzdłuż prowadnic, a nóż jest nieruchomy.

W mikroskopii świetlnej kroi się skrawki o grubości 3–10 μm. Im cieńsze skrawki, tym lepsza rozdzielczość mikroskopu świetlnego i możliwość obserwowania drobniejszych szczegółów w obrazie mikroskopowym. Przy krojeniu bloczka parafinowego tworzy się wstęga złożona z seryjnych skrawków zlepionych ze sobą krawędziami. Skrawki odrywa się delikatnie od siebie, a ponieważ są pofałdowane, umieszcza się na powierzchnię wody o temperaturze 45°C w celu ich rozprostowania. Następnie skrawek nakłada się na szkiełko podstawowe, suszy i przechodzi do kolejnego etapu, jakim jest barwienie (**Fot. 2**).

Odparafinowanie w ksylenie, nawodnienie w alkoholach o malejącym stężeniu

Przyklejony do szkiełka podstawowego wycinek tkanki jest przepojony parafiną, czyli hydrofobowy. Większość barwników funkcjonuje w postaci roztworów wodnych, dlatego konieczne jest całkowite usunięcie ze skrawków parafiny, a potem nawodnienie. Odparafinowanie odbywa się w ksylenie, a nawodnienie w szeregu alkoholowym, od alkoholu absolutnego aż do 70%-procentowego. Następnie skrawki trafiają do wody, skąd mogą być bezpośrednio przeniesione do roztworów barwników.

Barwienie preparatów

Technika barwienia skrawków histologicznych zależy od materiału, w którym skrawek jest zatopiony. Wszystkie metody barwienia możemy podzielić na: barwienie pojedyncze, w którym używa się tylko jednego barwnika, np. czerni sudanu, błękitu metylenowego, oraz barwienie złożone, które wymaga stosowania dwu lub więcej barwników, np. metoda van Gieson, barwienie hematoksyliną i eozyną (ang. *hematoxylin and eosin stain*, H+E). W celu łatwiejszego zróżnicowania wybarwionych struktur należy stosować barwniki kontrastowe o kolorach silnie różniących się między sobą, np. niebieskie jądra, czerwona cytoplazma. Czas barwienia tkanek jest dla różnych metod i różnych barwników rozmaity. Jest on zależny od natury barwionego narządu lub tkanki, rodzaju i długości utrwalania, metody zatopienia, grubości barwionych skrawków oraz od szeregu innych czynników trudnych do bliższego określenia, np. składu chemicznego barwnika i jego pH, stopnia dojrzałości roztworu barwnika, temperatury, w jakiej przeprowadza się barwienia.

Barwienie preparatów zwiększa kontrast komórek i tkanek oraz uwidacznia ich charakterystyczne cechy, pozwalając na wyróżnienie poszczególnych komórek i tkanek pod mikroskopem. Umożliwia określenie rodzajów komórek i podstawowych cech ich budowy (kształt, wielkość, główne struktury) oraz ich topografię. Wyróżniamy barwienia rutynowe i specjalistyczne. Metody rutynowe wykorzystują najczęściej kwaśny lub zasadowy charakter barwionych elementów (opierają się wtedy na reakcji zobojętniania, czyli barwniki zasadowe wiążą się ze strukturami kwaśnymi oraz wykazują powinowactwo struktur do pewnych substancji, np. soli metali). Najpopularniejszymi barwnikami w metodach rutynowych są barwniki rozpuszczalne w wodzie, do których należą barwniki zasadowe (jądrowe), które wiążą się z kwaśnymi strukturami komórkowymi – jądrem, siateczką szorstką, rybosomami (np. hematoksyliny), oraz barwniki kwaśne (plazmatyczne), które wiążą się z zasadowymi elementami komórki – z cytoplazmą lub pozostałymi organellami (np. eozyna). Inną grupę barwników stanowią barwniki rozpuszczalne w tłuszczach, tzw. indyferentne (obojętne), które stosuje się tylko w technice mrożeniowej (np. Sudan). Najczęściej stosowaną rutynową techniką jest barwienie H+E. W technice tej hematoksylina barwi jądra komórkowe na kolory ze spektrum fiolet–granat zależenie od użytego rodzaju roztworu. Eozyna jest barwnikiem cytoplazmatycznym barwiącym też struktury bezkomórkowe – w odcieniach od różowego do pomarańczowego. Jest to jedna z najtańszych i najczęściej wykorzystywanych technik do barwienia, zazwyczaj rozpoczyna analizę histologiczną oraz histopatologiczną preparatu. Pozwala ocenić morfologię komórek oraz część zmian patologicznych. Na podstawie obrazu barwienia H+E można zadecydować o dalszym postępowaniu i ewentualnym zleceniu dodatkowych barwień. Pozostałe barwienia histologiczne są barwieniami wybiórczymi, pozwalającymi ocenić poszczególne elementy komórkowe. Barwniki stosowane w histologii opisane są w **Tab. 1**.

Tab. 1. Opis podstawowych barwników stosowanych w histologii

Barwnik/ Technika barwienia	Specyficzne wybarwienie
Hematoksylina	wybarwia jądro komórkowe i ergastoplazmę na granatowo
Eozyna	wybarwia włókna siateczkowe i sprężyste/cytoplazmę na różowo
Błękit toluidyny	wybarwia ziarnistości komórek tucznych na niebiesko
Sole srebra	wybarwiają włókna nerwowe i włókna siateczkowe na czarno
Orceina	wybarwia włókna sprężyste na brązowo, ziarnistości komórek tucznych na purpurowo, mięśnie gładkie na błękitno
Barwienie Gomori	wybarwia włókna mięśniowe na czerwono
Barwienie Mallory'ego	wybarwia keratynę na pomarańczowo, tkankę chrzęstną na niebiesko, mięśniową na czerwono, kostną na granatowo
Barwienie Massona	wybarwia tkankę chrzęstną na turkusowo, mięśniową na czerwono
Barwienie azan	wybarwia tkankę chrzęstną i kostną na niebiesko, mięśniową na czerwono
Czerwień Kongo	wybarwia nieprawidłowe złogi białek (amyloidów) na czerwono
Sudan IV	wybarwia lipidy na czarno
Czerwień oleista	wybarwia lipidy na czerwono
Fiolet krezylu	wybarwia substancję Nissla (DNA, RNA, rybosomy) na różowofioletowo
Mucykarmin	barwi mukopolisacharydy na kolor czerwonofioletowy

Odwodnienie skrawków

Najczęściej odwadniania dokonujemy w szeregu alkoholi o wzrastającym stężeniu aż do alkoholu absolutnego. W przypadku niektórych barwników nie można odwadniać ich za pomocą alkoholu. W takiej sytuacji zaleca się odwadnianie skrawków acetonem. Szkiełka podstawowe z wybarwionymi skrawkami wyjmujemy z wody, osuszamy lekko bibułką filtracyjną i przenosimy na 5 minut do czystego chemicznie acetonu, potem na dalsze 5 minut do mieszaniny aceton-ksylen (1:1).

Prześwietlanie skrawków

Prześwietlamy skrawki w kolejnych naczyniach z ksylenem, aby uzyskać ostry, wyraźny obraz w mikroskopie.

Zamykanie

Na tym etapie procedury zabarwiony preparat jest zamykany szkiełkiem nakrywkowym i wypełnione przestrzenie pomiędzy oboma szkiełkami żywicą (dawniej balsamem kanadyjskim, obecnie DPX). Użyte do tego celu żywice powinny posiadać taki sam współczynnik załamania światła jak szkło, co zapobiega ewentualnemu rozpraszaniu i uginaniu promieni świetlnych przechodzących przez preparat w mikroskopie świetlnym, oraz w temperaturze pokojowej powinny hermetycznie i trwale spajać oba szkiełka. Tak przygotowany preparat mikroskopowy może służyć nawet kilkadziesiąt lat. W sytuacji, gdy potrzebne jest natychmiastowe zamknięcie preparatu po barwieniu (np. blaknący barwnik) lub gdy preparatu nie można poddać odwodnieniu i prześwietleniu (np. w histochemii), stosuje się mniej trwałe, wodne środowiska zamykające. Są nimi np. glicerożel (roztwór glicerolu i żelatyny), glicerol w soli fizjologicznej, roztwór gumy arabskiej i sacharozy, alkohol poliwinylowy. Środowiska te nie zapewniają dłuższej trwałości preparatu (około miesiąca). Można dodatkowo uszczelnić obrzeża szkiełka nakrywkowego szybko schnącym lakierem.



Fot. 2. Mikrotom obrotowy. Zdjęcie mikrotomu SLEE Medical (Niemcy) udostępniła firma OPTA-TECH, dystrybutor w Polsce

TECHNIKA MROŻENIOWA

Polega na utwardzeniu materiału biologicznego przez jego zamrożenie. Jest to szybka technika służącą do diagnozowania śródoperacyjnego i oznaczania np. w histochemii i immunocytochemii aktywności enzymów, zachowuje aktywność biologiczną białek (enzymów) oraz skład chemiczny wszystkich substancji komórki (m.in. lipidów).

Materiał biologiczny utrwalamy przez 45 minut w 4-procentowym paraformaldehydzie, następnie płuczemy w buforze fosforanowym. Około 70% masy materiału biologicznego stanowi woda, która podczas zamrażania zamienia się w bardzo liczne i szybko przybierające na masie i wielkości kryształki, które mogą uszkodzić struktury komórek. Żeby temu zapobiec lub wyeliminować proces krystalizacji, przed zamrożeniem stosuje się krioprotekcję tkanek, czyli przepojenie utrwalonej tkanki substancją, której wodny roztwór nie tworzy kryształków, lecz ulega żelifikacji. Najczęściej stosuje się roztwory sacharozy lub glicerolu. Tak przepojoną tkankę zamraża się w temperaturze minimum –25°C (przy dłuższym czasie przechowywania nawet –80°C). Krojenia zamrożonego materiału dokonuje się za pomocą kriostatu (**Fot. 3**), który jest zmodyfikowanym mikrotomem rotacyjnym umieszczonym



Fot. 3. Kriostat. Zdjęcie kriostatu SLEE Medical (Niemcy) udostępniła firma OPTA-TECH, dystrybutor w Polsce

w komorze chłodniczej (temperatura regulowań od –25 do –60°C). Elementy sterujące (napęd, regulacja grubości skrawków, odległości noża od materiału) są położone na zewnętrznej obudowie komory, by zapobiec odmrożeniu rąk pracującego. Skrawki kroimy na grubość 8–15 μm. Pojedynczy skrawek z noża zbiera się bezpośrednio na szkiełko, na którym jest rozmrażany, suszony i od razu barwiony (bez konieczności stosowania alkoholi i innych rozpuszczalników organicznych).

Zaletą tej techniki jest jej krótkotrwałość, zachowanie w materiale biologicznym wszystkich składników chemicznych. Przebiega ona w niskiej temperaturze, zachowuje aktywność enzymów wewnątrzkomórkowych i blokuje procesy autolityczne. Natomiast wadą jest to, że skrawki nie nadają się do długiego przechowywania. Preparaty wykonane tą techniką mogą być barwione przy użyciu większości technik.

Krojenie materiału nieutwardzonego

W takich technikach, jak histochemia i immucytochemia, stosowane jest krojenie przy pomocy wibratomu (nóż drga z określoną częstotliwością). Dzięki zastosowaniu wibratomu uzyskujemy grube skrawki wielkości około 50–100 μm, Jest to najszybsza metoda. W medycynie zaletą krojenia na wibratomie i w kriostacie jest wykorzystanie tych technik np. w czasie kilkugodzinnych operacji, kiedy fragment tkanki można przekazać do analizy i w trakcie operacji może powrócić wynik histopatologiczny. Wiadomo wówczas dokładnie, z jaką tkanką patologiczną ma się do czynienia, i można odpowiednio do tego zmodyfikować przebieg zabiegu.

Autoradiografia

W tej metodzie wykorzystuje się radioaktywne prekursory umożliwiające lokalizację syntetyzowanych składników komórki poprzez detekcję ziaren srebra, które powstają w emulsji fotograficznej powlekającej skrawek tkankowy lub komórki pod wpływem słabego promieniowania. Stosując LM lub TEM, przy użyciu radioaktywnych prekursorów DNA autoradiografia pozwala badać w unikatowy sposób takie procesy, jak wzrost tkanki lub przebieg komórkowych szlaków syntezy makrocząsteczek.

Metody autoradiograficzne

Autoradiografia to metoda, która umożliwia zlokalizowanie izotopów promieniotwórczych lub znakowanych nimi substancji w komórkach i tkankach. Substancje te wprowadzane są do żywego organi-

zmu lub żywych komórek, gdzie gromadzą się lub włączają w procesy metaboliczne. W metodzie tej istotne jest to, że substancje chemiczne, które zawierają izotopy promieniotwórcze, nie są odróżniane w procesach metabolicznych od substancji nieznakowanych. Po wprowadzeniu znakowanych substancji z materiału biologicznego będącego przedmiotem badań należy wykonać preparat mikroskopowy. Preparaty mikroskopowe mogą być przygotowywane zarówno do celów mikroskopii świetlnej, jak i elektronowej. Pokrywa się je w ciemni warstwą emulsji fotograficznej – od nałożenia emulsji do jej obróbki fotograficznej autoradiogram nie może być wystawiony na działanie światła. Nałożenie emulsji fotograficznej na przygotowany preparat znajdujący się na szkiełku podstawowym, nakrywkowym lub na siatce do transmisyjnego mikroskopu elektronowego jest momentem istotnym. Istnieją dwie techniki:

- **technika emulsji płynnej stosowana do mikroskopii świetlnej oraz elektronowej**,
- **technika emulsji zdzieranej stosowana do mikroskopii świetlnej**.

W preparacie biologicznym substancje radioaktywne są przyczyną miejscowej zmiany w kryształach bromku srebra emulsji, co po wywołaniu i utrwaleniu emulsji prowadzi do powstania w tych miejscach strątu metalicznego srebra (widocznego w mikroskopie w formie czarnych ziarenek) → reakcja ta zachodzi w emulsji bezpośrednio nad miejscem, w którym umiejscowione są substancje promieniotwórcze.

Substancje znakowane izotopami promieniotwórczymi można podawać albo zwierzęciu doświadczalnemu (przeważnie do krwiobiegu), albo do hodowli komórkowej lub tkankowej (do płynu hodowlanego). W przypadku śledzenia przemian metabolicznych (a także rozwoju i losów organelli lub komórek) stosuje się najczęściej znakowanie pulsacyjne, które polega na jednorazowym podaniu preparatu izotopowego w ciągu bardzo krótkiego czasu. W kolejnym kroku obserwuje się lokalizację znakowanych struktur w odpowiednich przedziałach czasowych.

Cytochemia i histochemia

Histochemia jest zbiorem metod pozwalających na umiejscowienie w komórkach (**cytochemia**) i tkankach (**histochemia**) określonych substancji chemicznych oraz enzymów. Stanowi połączenie metodyki histologicznej i reakcji chemicznych. W odróżnieniu od barwienia histologicznego mającego na celu skontrastowanie struktur komórkowych i tkankowych, reakcje histochemiczne prowadzą do uwidocznienia w preparacie mikroskopowym jedynie ściśle określonych substancji lub grup chemicznych będących przedmiotem badań. Reakcje te cechuje zatem specyficzność (swoistość) stanowiąca podstawową własność metodyki histochemicznej. W reakcji histochemicznej dochodzi do oddziaływania pomiędzy wykrywaną substancją, obecną w materiale biologicznym, a wprowadzonymi do środowiska reakcji związkami chemicznymi (substratami). Prowadzi to do powstania w miejscach występowania wykrywanej substancji produktu reakcji histochemicznej, którego lokalizacja i ilość jest następnie oceniana w obrazie mikroskopowym. Produkt ten musi spełniać dwa podstawowe warunki:

- **musi być widoczny w obrazie mikroskopowym** (tzn. barwny, fluoryzujący lub elektronowo gęsty),
- **powinien być nierozpuszczalny w środowisku reakcji** (prawie zawsze jest to środowisko wodne), aby nie dopuścić do jego dyfuzji z miejsca powstania do otoczenia i w konsekwencji do zatarcia pierwotnej lokalizacji.

Do końcowej oceny reakcji histochemicznych można użyć – w zależności od zastosowanej metodyki – wszystkich typów mikroskopów świetlnych i elektronowych. Wykrywanie określonych substancji lub grup chemicznych w komórkach i tkankach opiera się na kilku zasadniczych typach reakcji histochemicznych:

- **bezpośrednia reakcja wykrywanej substancji lub grupy z substratem** prowadząca do powstania produktu wyznaczającego miejsce jej lokalizacji (np. reakcja z dwunitrobenzenem wykrywająca reszty tyrozynowe białek),
- **reakcja dwu- lub kilkuetapowa**, w której wstępnie dochodzi do zmiany struktury chemicznej wykrywanej substancji, a następnie ten zmieniony związek chemiczny wykrywany jest przez przeprowadzenie końcowej reakcji barwnej (np. tworzenie grup aldehydowych w wielocukrach pod wpływem utlenienia i ich następowe uwidocznienie odczynnikiem Schiffa w reakcji PAS),
- **specyficzne wiązanie niektórych barwników na drodze oddziaływań elektrostatycznych** (np. wykrywanie kwaśnych, anionowych glikozoaminoglikanów kationowym błękitem alcjanowym),

- **stereospecyficzne** wiązanie niektórych barwników przez określone związki wysokocząsteczkowe (np. wykrywanie DNA zielenią metylową),
- **wybiórcze uwidacznianie niektórych związków chemicznych** oparte na selektywnej rozpuszczalności w nich barwników (np. wykrywanie lipidów Sudanem III).

Niekiedy złożone procedury histochemiczne mogą być kombinacją kilku powyższych typów reakcji. Odrębnym działem histochemii są reakcje enzymatyczne. Klasyczne metody histochemiczne umożliwiają jedynie ogólne wykrywanie kwasów nukleinowych. Identyfikację ich odcinków charakteryzujących się ściśle określoną sekwencją nukleotydów zapewnia znacznie bardziej swoista hybrydocytochemia.

Tak istotna dla histochemii konieczność zachowania swoistości reakcji, a przez to rzetelności uzyskanych wyników, wymaga równoczesnego przeprowadzania **reakcji kontrolnych** – mających na celu sprawdzenie, czy zastosowana metoda uwidacznia w sposób swoisty wykrywaną substancję. Reakcje kontrolne powinny demaskować zarówno artefakty dodatnie (czyli nieswoiste wybarwianie się podczas reakcji innych substancji poza wykrywaną), jak i ujemne (czyli brak uwidocznienia wykrywanej substancji). Jeżeli zastosowana metoda histochemiczna jest prawidłowa, we wszystkich reakcjach kontrolnych poza ostatnią uzyskuje się wynik negatywny, natomiast w ostatniej reakcji pozytywny. Reakcje kontrolne należy przeprowadzać równolegle z reakcją właściwą, używając środowiska reakcji o takim samym składzie, przy uwzględnieniu modyfikacji wymaganych dla danego typu kontroli.

Immunohistochemia

Najwyższą swoistością charakteryzują się te oddziaływania między związkami chemicznymi, które polegają na wzajemnym „dopasowaniu" przestrzennym wiążących się ze sobą cząsteczek. Są to tzw. oddziaływania **stereospecyficzne**, w wyniku których nie tworzą się wiązania kowalencyjne, natomiast cząsteczki łączą się ze sobą za pośrednictwem słabych, lecz licznych wiązań wynikających z bliskości atomów „dopasowanych" do siebie cząsteczek (wiązania wodorowe, elektrostatyczne, siły van der Waalsa). W ten sposób dochodzi do połączenia między antygenem i przeciwciałem, między zasadami purynowymi i pirymidynowymi w kwasach nukleinowych czy między cukrowcami i niektórymi glikoproteidami. Techniki histochemiczne wykorzystujące ten charakter połączeń noszą zbiorczą nazwę histochemii powinowactwa i cechują się najwyższym stopniem specyficzności spośród wszystkich metod histochemicznych. Immunohistochemia zajmuje się wykrywaniem w komórkach (immunocytochemia) i tkankach substancji o charakterze antygenowym za pomocą znakowanych przeciwciał. **Antygen** to substancja (zazwyczaj białko, gliko-, lipo- lub nukleoproteina, rzadziej związek o niższej masie cząsteczkowej) wykazująca zdolność do:

- **wywołania produkcji swoistych przeciwciał przez system immunologiczny organizmu (immunogenność)**,
- **swoistego wiązania wytworzonych przeciwciał i tworzenia z nimi kompleksów (antygenowość)**.

Przeciwciało to białko należące do klasy immunoglobulin, wytwarzane przez system immunologiczny organizmu i mające zdolność swoistego wiązania się z antygenem. Cząsteczka przeciwciała ma kształt litery Y i składa się z dwóch ciężkich i dwóch lekkich łańcuchów polipeptydowych. W wyniku trawienia enzymem proteolitycznym papainą cząsteczka przeciwciała rozpada się na fragment Fc oraz dwa jednakowe fragmenty Fab, które zawierają miejsca wiążące antygen. Fragmenty Fab rozpoznają i wiążą się jedynie z niewielkim fragmentem cząsteczki antygenu (kilka–kilkanaście aminokwasów w przypadku białek), który nazywamy determinantą antygenową. Wynika z tego, iż:

- **jedna cząsteczka przeciwciała może związać dwie determinanty (ma dwa fragmenty Fab)**,
- **cząsteczka typowego antygenu (np. białka o dużej masie cząsteczkowej) ma wiele różnych determinant antygenowych, z którymi mogą się wiązać różne przeciwciała**.

W immunocytochemii/immunohistochemii stosowane są przeciwciała **poliklonalne** oraz **monoklonalne**. Przeciwciała polikonalne zostały wyprodukowane przez różne populacje (klony) komórek plazmatycznych i dlatego reagują z różnymi determinantami antygenowymi (**epitopami**) antygenu użytego do immunizacji. Niejednorodność przeciwciał poliklonalnych sprawia, że mogą one wykazywać **reakcje krzyżowe**, tzn. wiązać się z innymi antygenami posiadającymi fragment cząsteczki o zbliżonej konfiguracji przestrzennej do jednego z epitopów antygenu użytego do immunizacji. Przeciwciała monoklonalne produkowane są przez jeden klon komórek (populację wywodzącą

się z jednej komórki macierzystej). Są całkowicie jednorodne pod względem swoistości wobec jednego epitopu danego antygenu, co minimalizuje możliwość wystąpienia reakcji krzyżowych.

Uwidocznienie miejsca wiązania się przeciwciała z antygenem zlokalizowanym w komórce czy tkance możliwe jest jedynie pod warunkiem odpowiedniego **znakowania przeciwciała**. Przeciwciała mogą być znakowane:

- **fluorochromami**, czyli barwnikami fluorescencyjnymi (preparat ogląda się w mikroskopie fluorescencyjnym), np. fluoresceina, rodamina,
- **enzymami** (badania na poziomie LM i EM), np. peroksydaza, fosfataza zasadowa,
- **metalami** (badania na poziomie EM) np. złoto koloidalne, ferrytyna zawierająca żelazo.

Metody wykorzystujące enzymy jako znaczniki są często bardziej złożone niż metody immunofluorescencyjne, ponieważ wymagają przeprowadzenia dodatkowej reakcji histochemicznej uwidaczniającej aktywność enzymu, którym wyznakowane było przeciwciało. Końcowa reakcja histochemiczna prowadzi do nagromadzenia znacznych ilości barwnego produktu reakcji, co umożliwia uwidocznienie miejsca wiązania znakowanego przeciwciała nawet przy śladowych ilościach antygenu w komórce. Stąd też metody te charakteryzują się wysoką czułością.

Odpowiednie przygotowanie materiału jest kluczowym warunkiem dla pomyślnego przebiegu reakcji immunohistochemicznej. Poszczególne etapy przygotowania materiału (utrwalanie, odwadnianie, zatapianie) mogą zmieniać konformację determinant antygenowych (np. przez denaturację białek lub przyłączanie do cząsteczki antygenu nowych grup chemicznych) i w ten sposób uniemożliwiać jego swoiste rozpoznanie przez przeciwciało. Antygeny mają różną wrażliwość na czynniki stosowane w procedurach histologicznych i dlatego przy opracowywaniu nowych metod immunocytochemicznych lub przy wykrywaniu nowych antygenów warunki przygotowania materiału trzeba dobierać doświadczalnie. Nie jest to konieczne w reakcjach stosowanych rutynowo – w opisie metody podany jest również sposób przygotowania materiału.

Istnieje wiele metod stosowanych w immunocytochemii/immunohistochemii. Ich wybór zależy od badanego materiału, wykrywanego antygenu, wymaganej czułości reakcji czy czasu przeprowadzania procedury.

Metoda bezpośrednia

Polega na inkubacji tkanki zawierającej antygen A ze znakowanym przeciwciałem anty-A. Znakowane przeciwciało tworzy kompleks z antygenem obecnym w tkance i umożliwia jego mikroskopową lokalizację. Ten typ reakcji jest obecnie rzadko stosowany, głównie przy rutynowym wykonywaniu bardzo licznych preparatów immunohistochemicznych (używa się wówczas przeciwciał o sprawdzonej uprzednio swoistości) oraz w przypadkach, gdy przeciwciało pochodzi od tego samego gatunku zwierzęcia, u którego wykrywamy antygen.

Najczęściej obecnie wykorzystywane metody to metoda pośrednia oraz metoda ABC.

Metoda pośrednia

W metodzie tej odpowiednio przygotowane komórki (lub skrawek tkanki) inkubuje się z nieznakowanym przeciwciałem rozpoznającym badany antygen (tzw. przeciwciałem pierwszorzędowym). Następnie odpłukuje się nadmiar przeciwciała, które nie związało się z antygenem, i przeprowadza drugą inkubację ze znakowanym tzw. przeciwciałem drugorzędowym, czyli przeciwciałem, które rozpoznaje i wiąże się z przeciwciałem pierwszorzędowym. Przeciwciało drugorzędowe musi być skierowane przeciwko immunoglobulinom zwierzęcia, od którego pozyskano przeciwciało pierwszorzędowe. W tej metodzie często wykorzystuje się przeciwciała drugorzędowe znakowane **fluorochromami**.

Metoda awidyna–biotyna

W tej metodzie wykorzystuje się trwałe i specyficzne oddziaływanie pomiędzy glikoproteiną awidyną (lub podobną streptawidyną) a biotyną, niskocząsteczkową witaminą. Jedna cząsteczka awidyny przyłącza cztery cząsteczki biotyny. Zwykle biotynę sprzęga się z przeciwciałem drugorzędowym oraz znakuje enzymatycznie. W tej sytuacji wiązanie awidyna–biotyna pełni rolę łącznika pomiędzy przeciwciałem a znacznikiem. W najpopularniejszym wariancie tej metody przeprowadza się następujące etapy:

- inkubacja z nieznakowanym przeciwciałem pierwszorzędowym,
- inkubacja z biotynylowanym przeciwciałem drugorzędowym,

– inkubacja z kompleksem awidyna – biotynylowana peroksydaza chrzanowa (tzw. ABC),
– inkubacja z substratem dla peroksydazy (np. diaminobenzydyną).

Metoda ta, mimo że dość czasochłonna, jest często stosowana ze względu na bardzo wysoką czułość, a zatem na możliwość wykrywania w komórkach nawet antygenów występujących w śladowych ilościach.

Pomimo bardzo wysokiej swoistości reakcji immunocytochemicznych istnieje możliwość niespecyficznych oddziaływań pomiędzy tkanką i użytymi przeciwciałami. Oddziaływania te najczęściej polegają na **reakcji krzyżowej przeciwciała** z innymi niż wykrywany antygenami oraz na wytwarzaniu słabych wiązań (elektrostatycznych i hydrofobowych) między niektórymi składnikami materiału biologicznego i przeciwciałami. Z tego powodu każda reakcja immunohistochemiczna powinna być uzupełniona odpowiednio zaprojektowanym zestawem reakcji kontrolnych. Są to tzw. **kontrole negatywne**, tzn. wynikiem prawidłowym jest brak reakcji immunohistochemicznej. Wystąpienie dodatniej reakcji świadczy o nieswoistym wiązaniu się z tkanką jednego ze składników reakcji lub (w ostatnim przypadku) o obecności w materiale enzymu identycznego lub zbliżonego do enzymu znacznikowego. Istnieją też **pozytywne reakcje kontrolne**, które sprawdzają, czy zastosowane przeciwciało wiąże się z wykrywanym antygenem. Reakcję immunocytochemiczną przeprowadzamy wówczas na przebadanym już uprzednio materiale, w którym na pewno jest obecny wykrywany antygen, lub na skrawkach żelu nasyconego roztworem wyizolowanego i oczyszczonego chemicznie antygenu. Prawidłowym wynikiem jest dodatnia reakcja; jej brak świadczy o nieaktywnych przeciwciałach lub o błędach metodycznych.

Interpretacja struktur na preparatach histologicznych

Badając i interpretując wybarwione skrawki, należy pamiętać, że preparaty mikroskopowe są końcowym efektem cyklu i procesów, które zapoczątkowało zbieranie materiału, a zakończyło zaklejenie szkiełka nakrywkowego. Niektóre etapy mogą nieznacznie zniekształcić tkanki, powodując powstanie drobnych nieprawidłowości strukturalnych zwanych artefaktami, których brak w żywej tkance. Jednym z takich zniekształceń jest niewielkie obkurczenie komórek lub tkanki spowodowane użyciem nieodpowiedniego utrwalacza lub zbyt wysokiej temperatury potrzebnej do zatopienia tkanki. Inne artefakty mogą dotyczyć pomarszczenia skrawka lub powstania stratów barwnika. Jeszcze inną trudnością w wykonywaniu preparatów histologicznych jest brak możliwości różnicowego barwienia wszystkich elementów na jednym preparacie. Ponadto trójwymiarowa struktura pocięta na cienkie skrawki daje w mikroskopie obraz jedynie dwuwymiarowy (długości i szerokości skrawka). Należy zatem brać to pod uwagę podczas analizy mikroskopowej, ponieważ wiele struktur jest grubszych w porównaniu do oglądanego skrawka. W związku z uzyskanym obrazem dwuwymiarowym wygląd skrawków różni się w zależności od płaszczyzny przekroju.

Hodowle komórkowe i tkankowe

Jedną z najczęściej stosowanych we współczesnej biologii technik laboratoryjnych są hodowle komórkowe *in vitro*. Strategia ta oparta jest na inkubacji, względnie namnażaniu komórek (tkanek lub narządów) poza organizmem przez okres dłuższy niż doba. Jedną z największych korzyści płynących ze stosowania techniki hodowli komórkowych jest możliwość obserwacji zachowania się żywych komórek pozbawionych kontrolnego i regulacyjnego wpływu całego organizmu. W praktyce daje to możliwość ścisłego kontrolowania warunków doświadczalnych i stosunkową łatwość modyfikacji właściwości mikrośrodowiska poprzez aplikację substancji biologicznie czynnych (np. hormonów, czynników wzrostowych, białek macierzy zewnątrzkomórkowej itd.) celem wszechstronnych analiz ich aktywności biologicznej. Stosowanie hodowli komórek *in vitro* pozwala na prowadzenie całych cykli doświadczeń przy użyciu takiego samego materiału biologicznego oraz stwarza warunki do porównywania wyników badań prowadzonych przez różne pracownie. Zastosowanie hodowli komórkowych w badaniach odgrywa istotną rolę w kwestii zrozumienia:

– **funkcjonowania aparatu genetycznego komórki**,
– **wpływu na komórki substancji regulacyjnych, toksycznych, rakotwórczych lub leków**,
– **aberracji chromosomowych**,
– **genetycznie uwarunkowanych zaburzeń metabolizmu i wyposażenia komórek**,

- **produkowania przez komórki substancji czynnych biologicznie**,
- **odpowiedzi komórek na stymulację antygenem**.

W celu założenia hodowli komórki z tkanki lub narządu rozprasza się mechanicznie lub enzymatycznie i z zachowaniem sterylnych warunków pracy. Umieszcza się je na przejrzystych płytkach, do których komórki przywierają, tworząc najczęściej pojedynczą warstwę. Takie preparaty nazywane są **hodowlę pierwotną** (jest ona zapoczątkowana pobraniem komórek bezpośrednio z organizmu). Niektóre komórki mogą być utrzymywane *in vitro* przez długi okres, stają się unieśmiertelnione, i ustanawiają stałą **linię komórkową**. Powstaje ona przez przeniesienie części hodowli pierwotnej do odrębnej hodowli. Jest to kultura dzielących się komórek, powstałych z podziału jednej lub kilku komórek wyselekcjonowanych z organizmu wielokomórkowego. Jeżeli możliwe jest wielokrotne przenoszenie materiału do kolejnych hodowli, mówimy o **ustalonej linii komórkowej**.

Wyróżnia się dwa podtypy linii komórkowych: **linie komórkowe diploidalne**, w których 75% lub więcej komórek wykazuje diploidalną liczbę chromosomów, oraz **linie komórkowe heteroploidalne** charakteryzujące się często nieograniczonym czasem wzrostu, ale łatwo ulegają one **transformacji nowotworowej** pod wpływem zmiany związanej z onkogenami. Są podobne do początkowych zmian zachodzących w prawidłowych komórkach, które stają się komórkami nowotworowymi. W dzisiejszych czasach zarówno udoskonalenie technologii hodowli, jak i zastosowanie swoistych czynników wzrostu pozwala na utrzymywanie w warunkach *in vitro* większości typów komórek. Inkubacja żywych komórek *in vitro* w obecności różnorodnych nowych związków fluorescencyjnych umożliwia nowe podejście w poznawaniu zarówno struktury, jak i fizjologii tych rejonów komórki. Według obecnego stanu wiedzy linie komórek nowotworowych są nieśmiertelne, a zatem mogą przechodzić nieskończenie wiele podziałów. Jednak ze względu na wysoką niestabilność genetyczną nowotworów po kilkunastu latach **pasażowania** komórki zmieniają swoje pierwotne właściwości. Do najbardziej znanych linii komórkowych należą linie powstałe z około 60 rodzajów nowotworów złośliwych (przechowywane są przez National Cancer Institute) → wśród nich również linia HeLa (linia komórkowa wywodzącą się z komórek raka szyjki macicy).

Szczep komórkowy jest wyprowadzony z hodowli pierwotnej lub linii komórkowej poprzez wyodrębnienie komórek o określonej charakterystyce, np. zdolności do produkcji specyficznego związku chemicznego lub braku określonych organelli. Utrzymuje się ona w trakcie dalszych pasaży szczepu.

Klon komórkowy to populacja komórek wywodząca się z jednej komórki macierzystej (powstała na drodze jej wielokrotnych podziałów).

Utrzymanie hodowli tkankowej wymaga spełnienia dwóch podstawowych warunków:

- **dostarczenia komórkom wszystkich składników niezbędnych do ich rozwoju i wzrostu**,
- **niedopuszczenia do zanieczyszczenia hodowli mikroorganizmami, innymi komórkami oraz substancjami toksycznymi.**

Pierwszy warunek realizowany jest poprzez hodowanie komórek i tkanek na specjalnych pożywkach zastępujących żywym komórkom ich naturalne środowisko. Wyróżniamy **pożywki naturalne** (osocze, surowica, wyciągi tkankowe) oraz **sztuczne**, o składzie ściśle dobranym do wymagań danej hodowli. Drugi warunek prawidłowej hodowli – niedopuszczenie do jej zanieczyszczenia mikroorganizmami – spełniany jest poprzez utrzymywanie bezwzględnej jałowości całej procedury hodowlanej.

W metodach kultury komórkowej można zastosować trzy systemy hodowli:

1. **System otwarty** – hodowla w naczyniach, w których materiał hodowany kontaktuje się ze środowiskiem zewnętrznym.
2. **System zamknięty** – hodowanie materiału w hermetycznie zamkniętych naczyniach, zapewniające komórkom stałe warunki środowiska.
3. **System mieszany** – przeważnie badając wzajemne oddziaływanie na siebie komórek różnych rodzajów, w naczyniu przedzielonym na odrębne komory. Komory mogą być oddzielone od siebie siatkami pozwalającymi na wymianę produkowanych przez hodowane komórki substancji. Jednocześnie komórki nie mają możliwości przechodzenia pomiędzy komorami.

Eksperymenty wykorzystujące komórki hodowane *in vitro* są z reguły tańsze od analogicznych doświadczeń prowadzonych na zwierzętach doświadczalnych. Nie oznacza to jednak, że techniki *in vitro* w pełni zastąpią techniki *in vivo*, gdyż należy pamiętać, że komórki w hodowlach przebywają w warunkach dla nich sztucznych, a więc ich reakcje na zadany bodziec również mogą być „sztuczne", czyli ilościowo i jakościowo odbiegające od tych potencjalnie obserwowanych w warunkach *in vivo*. Ponadto w zależności od pochodzenia populacje komórek

w hodowlach mogą mieć charakter mniej lub bardziej heterogenny, co także może mieć przełożenie na wynik doświadczenia i jego interpretację. Oznacza to, że analizy *in vitro* i *in vivo* mają charakter wzajemnie dopełniający się (komplementarny). Z drugiej strony przy użyciu technik *in vitro* można przeprowadzać bardzo wiele doświadczeń z wykorzystaniem strategii trudnych technicznie lub niemożliwych do wykonania *in vivo*, np. analizy migracji pojedynczych komórek, określenie zależności wzrostu i różnicowania komórek od typu białka macierzy międzykomórkowej, kwantyfikacja komunikacji międzykomórkowej za pośrednictwem złącz szczelinowych lub oznaczenie fazy cyklu komórkowego, w której nastąpiło zatrzymanie proliferacji komórek pod wpływem danej substancji biologicznie aktywnej.

Aspekt kliniczny

Hodowle komórkowe są szeroko stosowane w badaniach molekularnych zmian pojawiających się w nowotworach, analizie wirusów zakaźnych, mykoplazmy i niektórych pierwotniaków, a także w przypadku wielu rutynowych analiz genetycznych lub chromosomalnych. Komórki raka szyjki macicy od pacjentki Henrietty Lacks, która zmarła na tę chorobę w 1951 roku, zostały użyte do wyprowadzenia jednej z pierwszych linii komórkowych znanej jako komórki Hela, która wciąż ma zastosowanie w badaniach nad strukturami i funkcjami komórek na całym świecie.

Automatyzacja procesów w laboratorium histologicznym

Wszystkie procesy obróbki tkanki z wyjątkiem skrawania preparatów mogą być wykonane ręcznie. Zapotrzebowanie na coraz większe liczby badań i preparatów zaowocowało powstaniem automatów przeprowadzających większość procesów. Pozwala to na zwiększenie wydajności pracy laboratorium i skrócenie czasu potrzebnego na wykonanie preparatów. Proces odwadniania i przepajania tkanki parafiną przeprowadzany jest w **procesorach automatycznych**. Urządzenia te przeprowadzają proces wypłukania formaliny z tkanki, odwodnienia w szeregu alkoholi o wzrastającym stężeniu, przepojenia tkanki ksylenem lub innym rozpuszczalnikiem i parafiną. Procesory mogą być karuzelowe (pojemniki



Fot. 4. Karuzelowy procesor tkankowy. Zdjęcie sprzętu histologicznego SLEE Medical (Niemcy) udostępniła firma OPTA-TECH, dystrybutor w Polsce



Fot. 5. Próżniowy procesor tkankowy. Zdjęcie sprzętu histologicznego SLEE Medical (Niemcy) udostępniła firma OPTA-TECH, dystrybutor w Polsce

z wycinkami tkanki przenoszone są pomiędzy kolejnymi stacjami z odczynnikami) lub próżniowe (pojemniki z materiałem przenoszone są umieszczone w komorze, do której pompa próżniowa wtłacza kolejne odczynniki) (**Fot. 4, 5**).

Obecnie w dużych laboratoriach barwienia podstawowe wykonywane są przy użyciu **automatycznych stacji barwiących** zawierających wszystkie odczynniki niezbędne do odparafinowania, barwienia oraz odwodnienia preparatu przed zamknięciem. Część stacji jest zintegrowana z **automatycznymi nakrywarkami** pozwalającymi na zamknięcie preparatu szkiełkiem nakrywkowym (**Fot. 6**).



Fot. 6. Automatyczna stacja barwiąco-zakrywająca. Zdjęcie sprzętu histologicznego SLEE Medical (Niemcy) udostępniła firma OPTA-TECH, dystrybutor w Polsce

Skanery preparatów i **mikroskopy skanujące** pozwalają na wykonanie pełnego skanu preparatu przy użyciu dowolnego obiektywu i uzyskanie tzw. wirtualnego preparatu, który można oglądać na ekranie komputera. Takie systemy często połączone są z oprogramowaniem do **telepatologii/telehistologii** pozwalającym na uzyskanie konsultacji specjalisty z dowolnego ośrodka bez konieczności wysyłania szkiełek mikroskopowych (**Fot. 7**).



Fot. 7. Skaner preparatów histologicznych. Zdjęcie skanera Hamamatsu (Japonia) udostępniła firma OPTA-TECH, dystrybutor w Polsce

II. CYTOFIZJOLOGIA

Komórka to podstawowa jednostka strukturalno-czynnościowa zdolna do przeprowadzania podstawowych procesów życiowych, do których należą: wzrost, rozmnażanie, ruch, wrażliwość na bodźce, synteza i zużycie energii oraz wymiana składników z otoczeniem.

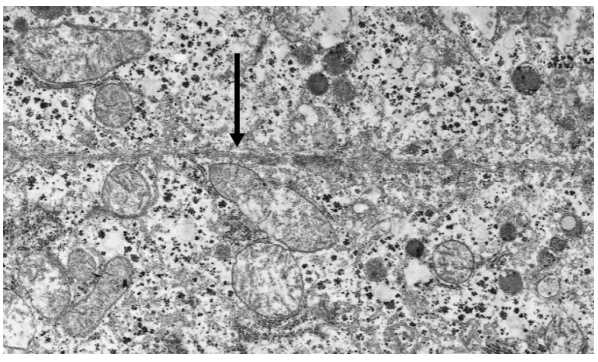
Komórki organizmu człowieka różnią się między sobą kształtem, rozmiarem, architekturą wewnątrzkomórkową oraz pełnioną funkcją. Do najmniejszych komórek organizmu człowieka należą komórki ziarniste w korze móżdżku, które mają 4–5 μm średnicy. Z drugiej strony największe rozmiary osiągają włókna mięśniowe (nawet kilkadziesiąt cm) będące zespólnią komórek, a także miocyty, które w ścianie ciężarnej macicy osiągają nawet do 500 μm długości, czy oocyt, którego średnica wynosi około 150 μm. Komórki są dobrze widoczne w mikroskopie świetlnym, ale dzięki zastosowaniu mikroskopu elektronowego możliwe jest uzyskanie większej rozdzielczości i szczegółowości ultrastruktury.

BŁONY BIOLOGICZNE

Wszystkie komórki organizmu człowieka są otoczone błoną komórkową, która pozwala na wyodrębnienie komórki jako samodzielnej struktury. **Błona komórkowa**, zwana plazmolemmą, bierze udział w nadawaniu komórce kształtu, odbieraniu sygnałów zewnątrzkomórkowych oraz wymianie substancji chemicznych między komórką a środowiskiem. Uczestniczy w ruchu i ekspansji komórki w środowisku, tworzeniu gradientów stężeń poszczególnych jonów, a także jest magazynem substratów służących do syntezy związków biologicznie czynnych (m.in. prostacyklin, leukotrienów i niektórych przekaźników II rzędu). Aby prawidłowo spełniać te funkcje, błona komórkowa ma charakterystyczny skład chemiczny i unikalne właściwości fizykochemiczne (**Fot. 8**).

W komórce występują też **błony wewnątrzkomórkowe** (śródkomórkowe), których zadaniem jest utworzenie przedziałów o określonej aktywności, czyli organelli i ogólnej organizacji wnętrza. W przeciętnej komórce plazmolemma stanowi około 2–5% wszystkich błon biologicznych komórki, podczas gdy pozostałe 95–98% to błony śródkomórkowe. Błony wewnątrzkomórkowe tworzą struktury w postaci pęcherzyków, cystern i rurek. Do struktur otoczonych błoną należą: aparat Golgiego, retikulum endoplazmatyczne, mitochondrium, lizosomy, peroksysomy i endosomy. Z kolei rysobomy, proteasomy i elementy cytoszkieletu to struktury nieobłonione.

Błony biologiczne są płynne, asymetryczne, selektywnie przepuszczalne i spolaryzowane elektrycznie. Płynność błon umożliwia przemieszczanie się części białek błonowych w płaszczyźnie dwuwarstwy i wzajemne oddziaływanie, co jest kluczowe w sygnalizacji międzykomórkowej. Dodatkowo płynność pozwala na równomierne rozłożenie błon między komórkami potomnymi po podziale komórkowym, a także jest istotna w procesie powstawania i regeneracji błon biologicznych. Największa asymetria struktury występuje w błonie komórkowej, znacznie mniejsza w błonach wewnątrzkomórkowych. Grubość błony komórkowej wynosi około 7,5 nm, podczas gdy błony wewnątrzkomórkowe są cieńsze. Zarówno plazmolemma, jak i błony śródkomórkowe zbudowane są z dwuwarstwy lipidowej, w skład której wchodzi warstwa zewnętrzna E (ang. *exoplasmic*) oraz wewnętrzna P (ang. *protoplasmic*). Należy podkreślić, że między błoną komórkową a błonami śródkomórkowymi odbywa się ciągła wymiana składników przy zachowaniu równowagi dynamicznej tych błon.



Fot. 8. Elektronogram błony komórkowej (dzięki uprzejmości prof. dr. hab. Stanisława Orkisza)

Błona komórkowa, podobnie jak błony wewnątrzkomórkowe, zbudowana jest z lipidów i białek, **które stanowią główne składniki chemiczne błon, oraz łańcuchów oligosacharydów** (**Ryc. 1**). Zachowanie się błon biologicznych tłumaczy „model płyn-

nej mozaiki", który został opisany w 1972 roku przez Jonathana Singera i Gartha Nicolsona. W związku z tym, że w temperaturze organizmów żywych lipidy znajdują się w stanie płynnym, a struktura błony nie jest sztywna, wzajemny układ lipidów i białek często porównywany jest do „morza lipidów", w którym zanurzone są białka w postaci „gór lodowych".

Lipidy błonowe

Mają charakter amfipatyczny, co oznacza, że mają dwa bieguny o odmiennych właściwościach – biegun hydrofobowy (niewykazujący powinowactwa do wody, niepolarny „ogonek") oraz hydrofilowy (wykazujący powinowactwo do wody, polarna „główka"). W środowisku wodnym cząsteczki lipidowe organizują się w układy dwuwarstwy lipidowej (tzw. biwarstwy lipidowej) w taki sposób, aby ich rejony hydrofilowe zwrócone były na zewnątrz, a hydrofobowe – skierowane wewnątrz, aby uniknąć kontaktu ze środowiskiem wodnym. Następnie dwuwarstwa lipidowa spontanicznie zasklepia się, tworząc zamknięte przedziały.

Do lipidów błon biologicznych można zaliczyć **fosfolipidy**, **cholesterol** oraz **glikolipidy** (**Ryc. 1**).

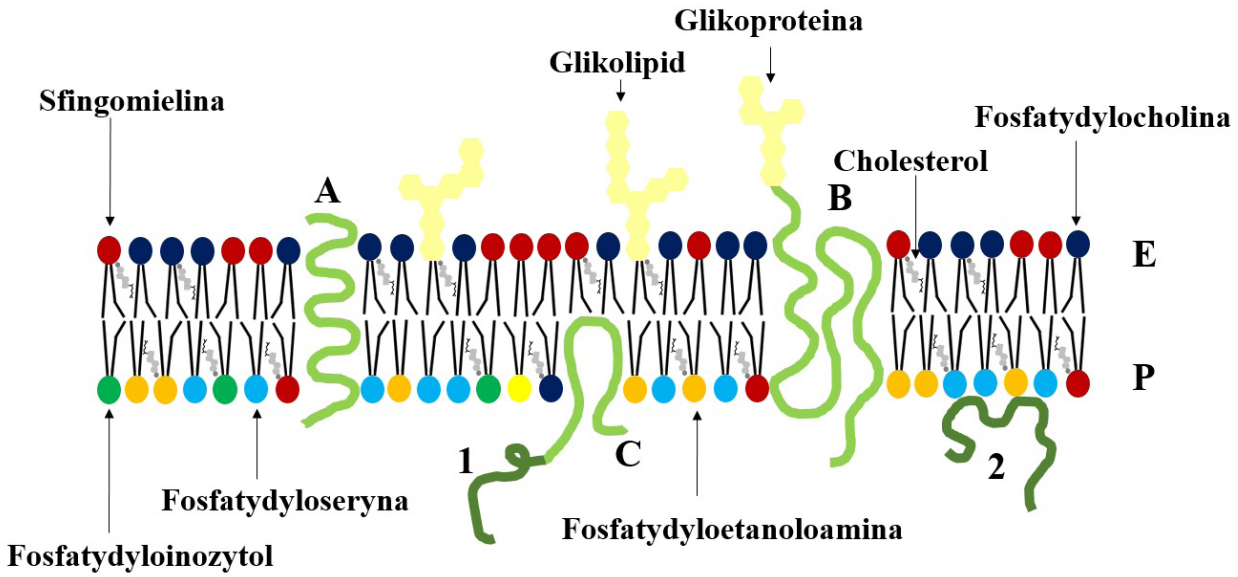
Fosfolipidy są podstawowym elementem strukturalnym błon biologicznych i mogą stanowić nawet do 90% lipidów błonowych. Zbudowane są na bazie glicerolu (tzw. **glicerofosfolipidy**), którego dwie grupy hydroksylowe są zestryfikowane kwasami tłuszczowymi, a trzecia – kwasem fosforowym, do którego przyłączone są dodatkowe cząsteczki organiczne (m.in. etanoloamina, seryna, cholina czy inozytol). Najczęściej występującym fosfolipidem w błonie komórkowej jest fosfatydylocholina, której zawartość wynosi 40–60%.

Płynność błon zależy od składu lipidowego – im więcej kwasów tłuszczowych nasyconych i im dłuższe łańcuchy węglowodorowe, tym błona jest sztywniejsza i mniej przepuszczalna. Na zachowanie się lipidów w dwuwarstwie lipidowej wpływa też rodzaj polarnej głowy. Fosfolipidy o małych grupach polarnych tworzą układy bardziej uporządkowane. Natomiast fosfolipidy charakteryzujące się dużymi grupami polarnymi, takimi jak fosfatydylocholina, umożliwiającymi boczne ruchy i wyginanie łańcuchów węglowodorowych, generują bardziej płynne struktury. Rozmieszczenie fosfolipidów w błonie nie jest symetryczne. Dla warstwy E błony komórkowej charakterystyczne są fosfolipidy cholinowe (fosfatydylocholina i sfingomielina), podczas gdy w warstwie P występują głównie fosfolipidy aminowe (fosfatyloseryna i fosfatydyloetanoloamina). Wykazano, że w najlepiej zbadanej i poznanej błonie komórkowej erytrocytu w warstwie E występuje po około 80% puli sfingomieliny i 75% fosfatydylocholiny, podczas gdy w warstwie P znajduje się cała pula fosfatydyloseryny i około 70% fosfatydyloetanoloaminy. Przeniesienie fosfatydyloseryny z warstwy P do warstwy E błony, a tym samym zaburzenie asymetrii błon, jest cechą charakterystyczną apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki. Fosfatydyloinozytol jest również fosfolipidem występującym w warstwie P błony, który ma kluczowe znaczenie dla sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, a także zakotwiczenia oligosacharydów i białek w błonach.

Obok glicerofosfolipidów zbudowanych na bazie glicerolu w błonach występują też **sfingofosfolipidy**, w których glicerol jest zastąpiony aminoalkoholem sfingozyną. Sfingozyna posiada dwie grupy hydroksylowe, z których jedna połączona jest z seryną, etanoloaminą lub choliną, oraz jedną grupę aminową, która łączy się z kwasem tłuszczowym. Do sfingolipidów zalicza się sfingomieliny, glikosfingolipidy oraz szczególnie istotne dla naskórka – ceramidy. Natomiast najczęściej występującym przedstawicielem sfingofosfolipidów jest sfingomielina, która występuje głównie w błonie komórek nerwowych.

Kolejnym lipidem błonowym jest **cholesterol**, który stanowi 5–25% lipidów błonowych i należy do steroli. Niewielkie cząsteczki cholesterolu są rozmieszczone w ten sposób, że polarna główka znajduje się wśród hydrofilowych główek fosfolipidów, a niepolarny pierścień steroidowy – między początkowymi odcinkami kwasów tłuszczowych. W ten sposób cholesterol uszczelnia i stabilizuje błonę, zmniejszając jej przepuszczalność, a także płynność przez ograniczenie ruchów bocznych lipidów. Największa akumulacja tego sterolu występuje w błonie komórkowej, jednak znikome ilości znajdują się również w błonach organelli komórkowych, m.in. aparatu Golgiego, oraz w otoczce jądrowej.

Glikolipidy to lipidy zbudowane na bazie sfingozyny, połączone wiązaniem glikozydowym z co najmniej jednym monosacharydem. Są charakterystyczne dla warstwy E błony komórkowej, gdzie biorą udział w tworzeniu glikokaliksu. Najprostszym glikolipidem jest cerebrozyd zawierający jedną resztę cukru prostego: glukozy lub galaktozy. Warto podkreślić, że błony wewnątrzkomórkowe zawierają śladowe ilości cholesterolu, sfingomieliny i glikolipidów.



Ryc. 1. Schemat budowy błony komórkowej: A – białko integralne bitopowe; B – białko integralne politopowe; C – białko integralne monotopowe; 1, 2 – białka peryferyjne; E – warstwa zewnętrzna; P – warstwa wewnętrzna błony

Lipidy błonowe mają zdolność do poruszania się w obrębie błony, wykazując **ruch boczny w jednej warstwie**, **obrót wokół własnej osi** i niezwykle rzadki **ruch przemieszczania się z jednej warstwy do drugiej** (tzw. *flip-flop*), który dotyczy głównie cholesterolu. W związku z tym, że w normalnych warunkach ruch typu *flip-flop* trwa bardzo długo, kontrolę nad charakterystycznym rozmieszczeniem fosfolipidów sprawują trzy enzymy. Pierwszy z nich, **flipaza**, uczestniczy w przenoszeniu fosfolipidów aminowych z warstwy E do P przy nakładzie energii dostarczanej z hydrolizy ATP. **Flopaza** natomiast działa przeciwstawnie do flipazy i transportuje głównie fosfolipidy cholinowe z warstwy P do E, również wykorzystując energię z hydrolizy ATP. Ostatni z enzymów – **skramblaza** – ułatwia losowe przenoszenie fosfolipidów w obydwóch kierunkach bez użycia energii. Enzymy te skracają czas przemieszczania fosfolipidów między warstwami E a P do kilku minut.

Białka błonowe

Błona komórkowa zawiera dużą ilość białek, które mogą stanowić około 50% jej masy. Jednak szacuje się, że stosunek liczbowy wynosi średnio około 50 cząsteczek lipidów na jedną cząsteczkę białka. Wśród białek błonowych można wyróżnić białka strukturalne, enzymatyczne, receptorowe i transportowe, przy czym należy podkreślić, że jedno białko może pełnić kilka funkcji.

Białka są umieszczone w błonie w ten sposób, że ich fragmenty hydrofobowe znajdują się w obrębie rejonów hydrofobowych lipidów, a hydrofilowe są wyeksponowane do środowiska. Wszystkie białka mają unikatową orientację w dwuwarstwie lipidowej, co jest niezbędne dla pełnionej przez nie funkcji.

Ze względu na położenie wyróżnia się **białka integralne**, które są zakotwiczone w dwuwarstwie lipidowej, i **peryferyjne** (inaczej: obwodowe, powierzchniowe). Białka integralne są połączone silnymi oddziaływaniami hydrofobowymi z błoną, natomiast białka obwodowe są podłączone do jednej z warstw błony komórkowej słabszymi wiązaniami, głównie wiązaniami wodorowymi i siłami van der Waalsa. Do białek integralnych należą białka bitopowe (jednokrotnie przechodzące przez błonę, transbłonowe), politopowe (wielokrotnie przechodzące przez błonę, transbłonowe) oraz monotopowe (nieprzechodzące przez błonę, ale zakotwiczone w dwuwarstwie lipidowej) (**Ryc. 1**). Białka, które przechodzą przez błonę w pełni, określa się mianem **białek transbłonowych**. Transbłonowy łańcuch polipeptydowy zwykle przechodzi przez dwuwarstwę lipidową jako jedną lub kilka α-helis o charakterystycznej sekwencji.

Białka integralne można wyizolować jedynie w przypadku zniszczenia błony, podczas gdy białka obwodowe można łatwo oddzielić od błony przy zachowaniu jej struktury.

Białka mogą poruszać się w błonie tylko w niewielkim stopniu (**ruch boczny** i **wokół własnej osi**). Ograniczenie możliwości poruszania się białek wy-

nika z ich łączenia w agregaty, połączenia z elementami cytoszkieletu oraz innymi białkami połączeń międzykomórkowych.

Łańcuchy oligosacharydowe mogą być przyłączone do lipidów, z którymi tworzą glikolipidy, lub białek, a ich połączenia to glikoproteiny oraz proteoglikany. Glikoproteiny to białka zawierające połączone kowalencyjnie krótkie oligosacharydy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym. Z kolei proteoglikany zawierają jeden lub więcej długich łańcuchów polisacharydowych. Dołączanie monosacharydów następuje w procesie glikozylacji w szorstkim retikulum endoplazmatycznym i/lub aparacie Golgiego po pełnej syntezie łańcucha polipeptydowego w ramach modyfikacji potranslacyjnej. Łańcuchy oligosacharydowe są charakterystyczne tylko dla warstw E błon biologicznych.

Tratwy lipidowe i kaweole

Należą do wysoce wyspecjalizowanych obszarów błony komórkowej i cechują się nieco odmienną budową molekularną w odróżnieniu od typowej błony konwencjonalnej. Tratwy lipidowe występują w błonach komórkowych komórek nabłonkowych, fibroblastów, a także elementów morfotycznych krwi. Oprócz tego ich występowanie potwierdzono w błonach retikulum endoplazmatycznego i aparatu Golgiego. Charakteryzują się podwyższoną zawartością cholesterolu oraz glikosfingolipidów i tworzą ściśle upakowane, płaskie domeny o niewielkich rozmiarach (50–100 nm), jednocześnie stanowiące nawet do 30% błony. Tratwy lipidowe są zaangażowane w dynamikę błon biologicznych, ponieważ tworzą pewnego rodzaju platformy dla białek błonowych (m.in. białek z kotwicą glikozylofosfatydyloinozytolową), które dyfundują bocznie w płaszczyźnie błony. W związku z tym obszary te zaangażowane są w transdukcję sygnałów, a także w modyfikację i sortowanie zsyntetyzowanych cząsteczek w rejonie retikulum endoplazmatycznego i aparatu Golgiego. Istotną rolę w organizacji i przebudowie tratw odgrywają błonowe białka flotyliny.

Z kolei **kaweole** to punktowe wpuklenia błony skierowane w stronę cytoplazmy, o średnicy około 70 nm. Są charakterystyczne dla komórek nabłonkowych, fibroblastów, adipocytów i miocytów. Od strony cytoplazmy pokryte są białkiem kaweoliną, czyli specyficznym białkiem błonowym wpływającym na strukturę i właściwości błony komórkowej. Kaweolina nie wykazuje aktywności enzymatycznej, lecz uczestniczy w gromadzeniu glikolipidów i cholesterolu oraz białek, które mają powinowactwo do tych lipidów. Kaweole uczestniczą w przekazywaniu sygnałów, a także endocytozie niezależnej od klatryny wielu patogenów (m.in. toksyn tężca i cholery oraz wirusa HIV) do komórki, tworzeniu kaweosomów oraz transporcie cholesterolu z siateczki śródplazmatycznej gładkiej do błony komórkowej. Wielu badaczy uważa kaweole za jedną z podklas tratw lipidowych.

Szkielet błonowy

Błona komórkowa jest niezwykle delikatna i łatwo ulega uszkodzeniom. W związku z tym większość błon komórkowych jest wzmocniona od strony cytoplazmatycznej szkieletem błonowym zbudowanym z błonowych białek peryferyjnych, które łączą się z białkami integralnymi błony oraz cytoszkieletem komórki.

Najlepiej poznanym białkiem budującym szkielet błonowy jest **spektryna**, która występuje w erytrocytach. Białko to zbudowane jest z dwóch podjednostek α i dwóch β, które tworzą przeciwrównoległe heterodimery łączące się ze sobą, a utworzony w ten sposób tetramer o długości około 200 nm jest funkcjonalną postacią spektryny. Białko to w postaci wydłużonych i cienkich włókien zorganizowane jest w sieć z filamentami aktynowymi, które z tropomiozyną i szeregiem innych białek adaptorowych (m.in. ankiryną, białkiem 4.1 i 4.2) i integralnych błony (m.in. glikoforyny C i białkiem III szczytu elektroforetycznego) umiejscowione są w węzłach sieci. Szkielet błonowy erytrocytu stanowi podporę dla błony komórkowej i odpowiada za utrzymanie dwuwklęsłego kształtu, dzięki czemu erytrocyt nie ulega odkształceniom podczas krążenia w krwiobiegu, nawet gdy przeciska się przez kapilary o średnicy mniejszej od średnicy tej krwinki.

W innych typach komórek szkielet błonowy może pełnić znacznie bardziej rozbudowane funkcje. Potwierdzono jego udział w formowaniu połączeń międzykomórkowych w wyniku rekrutacji odpowiednich białek błonowych oraz właściwym pozycjonowaniu białek kluczowych w kontakcie między komórkami. Dodatkowo pełni rolę w utrzymaniu integralności błony komórkowej i umożliwia polaryzację komórek nabłonkowych.

Aspekt kliniczny

Anemie hemolityczne mają podłoże w mutacjach genów kodujących białka szkieletu błonowego erytrocytów (głównie spektryny, ale również ankiryny, białka 4.1 i 4.2). Głównym defektem błon krwinek czerwonych jest utrata ich prawidłowej powierzchni, co jest przyczyną sferycznego lub eliptycznego kształtu, i zmniejszonej elastyczności oraz oporności na ciśnienie osmotyczne. Najczęstszą wrodzoną anemią hemolityczną jest **sferocytoza wrodzona**, której częstość występowania wynosi między 1:2000 a 1:5000. U chorych powierzchnia krwinek czerwonych ulega zmniejszeniu i przybierają one postać mikrosferocytów. Dochodzi do upośledzenia elastyczności i zdolności erytrocytów do odkształcania, co prowadzi do hemolizy i skrócenia czasu przeżycia.

Glikokaliks

Glikokaliks, zwany płaszczem węglowodanowym, stanowi warstwę bogatą w węglowodany, która pokrywą błonę wielu komórek, szczególnie komórek tkanki nabłonkowej. Jest niezbędny w utrzymaniu prawidłowej przepuszczalności naczyń krwionośnych oraz moduluje interakcje między krwinkami i śródbłonkiem, a także bierze udział w przyleganiu komórek do siebie, rozpoznawaniu się komórek, ruchliwości, mechanotransdukcji, regulacji cyklu komórkowego i proliferacji prawidłowych komórek.

Skład biochemiczny glikokaliksu zależy od typu komórki, rodzaju tkanki oraz panujących warunków mechanicznych i fizykochemicznych, ale głównym jego budulcem są glikolipidy, proteoglikany i glikoproteiny. Do głównych glikoprotein wchodzących w skład glikokaliksu zalicza się selektyny, integryny i inne cząsteczki adhezyjne. Dodatkowo do glikokaliksu przyłączone są inne cząsteczki, m.in. czynniki wzrostu i ich receptory, inhibitory krzepnięcia, lipoproteiny oraz białka osocza i macierzy zewnątrzkomórkowej.

Grubość warstwy glikokaliksu również zależy od rodzaju komórki i średnicy naczyń, ale pomiary wykonane za pomocą mikroskopu sił atomowych i mikroskopu elektronowego ujawniły, że na powierzchni nabłonka wyścielającego naczynia krwionośne struktura ta ma od 0,3 do nawet 11 μm.

Aspekt kliniczny

W prawidłowych warunkach glikokaliks chroni powierzchnię oka przed szkodliwymi warunkami środowiskowymi, tworząc niezwykle grubą warstwę. Uszkodzenia warstwy glikokaliksu na powierzchni nabłonka rogówki oka powodują zaburzenie stabilności filmu łzowego, przyczyniając się do rozwoju **zespołu suchego oka**. U osób z zespołem suchego oka mucyny wchodzące w skład glikokaliksu są krótsze i mniej liczne, a galektyna-3 jest uwalniana do filmu łzowego na powierzchni oka.

TRANSPORT PRZEZ BŁONY

Jak wspomniano wcześniej, jedną z głównych funkcji błon biologicznych jest udział w transporcie, który pozwala na pobieranie substancji odżywczych, usuwanie produktów przemiany materii, a także regulowanie stężeń jonów w cytozolu i organellach, co jest kluczowe dla wielu procesów fizjologicznych. Transport przez błonę odbywa się w sposób ściśle kontrolowany. Zachodzi na kilka sposobów:

- transport bezpośredni przez błony,
- transport przez białka transbłonowe błony,
- transport pęcherzykowy.

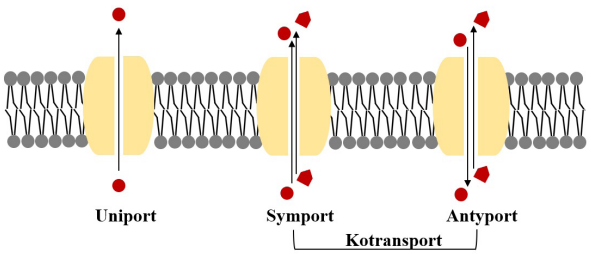
Transport bezpośredni przez błony

Ten rodzaj transportu zachodzi na zasadzie **dyfuzji prostej**. W ten sposób są transportowane małe cząsteczki niepolarne (hormony steroidowe, benzen, niektóre leki i gazy) oraz małe nienaładowane cząsteczki polarne, takie jak woda, etanol czy mocznik. W ten sposób zachodzi też wymiana gazowa w pęcherzykach płucnych – gazy łatwo rozpuszczają się w dwuwarstwie lipidowej, dlatego szybko dyfundują (tlen w sposób bierny przenika do krwi, podczas gdy dwutlenek węgla dyfunduje w przeciwnym kierunku, trafiając do światła pęcherzyka).

Transport przez białka transbłonowe błony

Ten typ transportu zachodzi na zasadzie **transportu biernego** lub **aktywnego**. W ten sposób przenoszone są większe nienaładowane cząsteczki polarne (aminokwasy czy glukoza) oraz jony nieorganiczne. Ładunek cząsteczek i ich silne przyciąganie

elektryczne do cząsteczek wody uniemożliwiają naładowanym jonom przejście przez dwuwarstwę lipidową. Błonowe białka, które są zaangażowane w transport tych cząsteczek, dzieli się na trzy klasy:
- kanały,
- nośniki,
- pompy.



Ryc. 2. Rodzaje transportu ze względu na kierunek i liczbę transportowanych cząsteczek

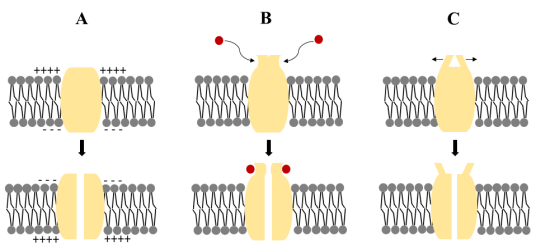
Białka te należą do białek integralnych błon biologicznych o licznych domenach transbłonowych zorganizowanych w ten sposób, że tworzą hydrofilowy tunel w dwuwarstwie lipidowej umożliwiający transport. Należy podkreślić, że białka te są wyspecjalizowane w transporcie określonych cząsteczek, a sam transport nie jest procesem przypadkowym. Dodatkowo każda błona biologiczna posiada swój charakterystyczny zestaw białek transportujących. Transport przy udziale nośników i pomp, w trakcie którego przenoszony jest jeden rodzaj substancji, określa się mianem **uniportu**, a transport dwóch substancji za pomocą jednego białka transportującego nazywa się **kotransportem** (współtransportem) (**Ryc. 2**).

Kanały

Kanały błonowe w postaci porów transbłonowych są najprostszym i najszybszym sposobem umożliwiającym przejście małej polarnej cząsteczki przez dwuwarstwę lipidową. W ten sposób przenoszone są jony oraz woda. Transport substancji zachodzi na zasadzie **dyfuzji ułatwionej**, a kanały wykazują selektywność jonową, co oznacza, że przez dany kanał transportowany jest tylko jeden rodzaj jonu. Kanały mogą być stale otwarte (kanały przecieku jonów K^+) lub bramkowane. Większość kanałów jest bramkowana, a więc otwierają się po otrzymaniu sygnału, którym może być **zmiana potencjału**, **związanie liganda** (np. hormonu lub neuroprzekaźnika) lub **naprężenie mechaniczne** (**Ryc. 3**). Po otrzymaniu tego bodźca dochodzi do zmiany konformacji białka i wytworzenia hydrofilowego poru, co skutkuje szybkim przepływem jonów zgodnie z ich gradientem elektrochemicznym. Podczas przepływu jonów przez kanał otoczka hydratacyjna jonu zostaje usunięta, aby jony mogły pojedynczo przejść przez filtr selektywności, co warunkuje transport tylko tych jonów, które mają odpowiednią wielkość i ładunek. Kanały transportują około 10^6 jonów na sekundę.

Aspekt kliniczny

Mutacje w genie *CFTR* kodującym białko błonowe tworzące kanał chlorkowy CFTR (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) są przyczyną **mukowiscydozy**. Jest to najczęstsza choroba monogenowa, która jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Częstość występowania choroby wynosi średnio 1:2500. Wynikająca z dysfunkcji kanału chlorkowego nierównowaga płynów i jonów powoduje wytwarzanie gęstego, lepkiego śluzu. Dla mukowiscydozy charakterystyczna jest triada objawów: przewlekła choroba oskrzelowo-płucna, niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki i wysokie stężenie chloru i sodu w pocie.

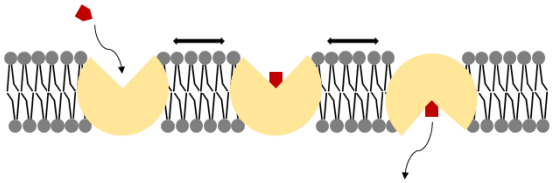


Ryc. 3. Schemat działania kanałów białkowych: A – bramkowane zmianą potencjału; B – bramkowane ligandem; C – bramkowane naprężeniem mechanicznym

Nośniki

Białka nośnikowe są zaangażowane w transport jonów oraz małych cząsteczek organicznych i działają na zasadzie **dyfuzji ułatwionej**. Wiążą przejściowo transportowane cząsteczki, po czym zmieniają swoją konformację, przenosząc je na drugą stronę dwuwarstwy lipidowej, dlatego w przeciwieństwie do kanałów, nie tworzą porów w dwuwarstwie li-

pidowej (**Ryc. 4**). Białka nośnikowe są wysoce selektywne względem transportowanych substancji, a szybkość przenoszenia substancji wynosi około 1000 jonów na sekundę.



Ryc. 4. Schemat działania nośnika białkowego

Pompy

Aby utrzymać odpowiednią równowagę substancji chemicznych, komórki nie mogą polegać wyłącznie na transporcie biernym. Transport wbrew gradientowi stężeń, czyli **transport aktywny**, jest prowadzony przez pompy, które są napędzane energią uwolnioną z ATP, gradientem jonowym lub światłem (głównie w komórkach bakteryjnych).

Najbardziej rozpowszechnioną w komórkach pompą jest **pompa sodowo-potasowa**, która jednocześnie jest markerem błony komórkowej. Pompa Na^+/K^+ składa się z dwóch rodzajów podjednostek α oraz β, które tworzą w błonie komórkowej tzw. heterotetramer 2α2β. Miejsce wiązania ATP znajduje się na podjednostce α, która umiejscowiona jest od strony cytozolu. Cykl pracy pompy trwa 10 ms, w czasie których transportuje ona trzy jony Na^+ na zewnątrz przy jednoczesnym wprowadzeniu dwóch jonów K^+ do wnętrza komórki. Związanie jonów sodowego do podjednostki α od strony cytozolowej pompy jest poprzedzone przez hydrolizę ATP i fosforylację cytozolowej podjednostki pompy. Zmiana konformacji białka wymuszona przez fosforylację pozwala na przetransportowanie jonów sodu na zewnątrz komórki, gdzie zostają one uwolnione z kompleksu. Kolejno zachodzi tu związanie jonów potasu, które powodują defosforylację wywołującą ponowną zmianę konformacji pozwalającą na przeniesienie jonów potasu do wnętrza komórki. Uwolnienie jonów potasu następuje po przyłączeniu cząsteczki ATP do podjednostki α.

Dzięki pracy tej pompy utrzymywane jest około 10–30 razy niższe stężenie Na^+ w cytozolu niż w środowisku i 10–30 razy niższe stężenie K^+ na zewnątrz błony niż w komórce. Pompa Na^+/K^+ zajmuje jedną z głównych pozycji w gospodarce energetycznej komórki – szacuje się, że zużywa około 30% komórkowej puli ATP. W związku z tym, że posiada w swojej budowie podjednostkę o aktywności ATPazy, jest nazywana również **ATPazą Na^+/K^+**. Główną funkcją pompy sodowo-potasowej jest utrzymanie potencjału błonowego i regulacja objętości komórki. W błonie komórkowej i błonach siateczki śródplazmatycznej gładkiej występują również **pompy wapniowe**, które przenoszą aktywnie jony wapnia z cytozolu na zewnątrz komórki lub do światła organellum. Kolejną istotną pompą dla prawidłowego funkcjonowania komórki jest **pompa protonowa** obecna w błonie lizosomu, która aktywnie transportuje protony do wnętrza tego pęcherzyka, co powoduje obniżenie pH w jego wnętrzu, które z kolei jest optymalne dla aktywności enzymów lizosomalnych.

Pompa jonów Ca^{2+} i H^+ działa na podobnej zasadzie jak pompa Na^+/K^+, z tym że powraca do swojej wyjściowej konformacji bez związania drugiego jonu. Szybkość transportu przez pompy wynosi około 100 jonów na sekundę.

Aspekt kliniczny

Obecność **pomp MDR** (ang. *multidrug resistance*) stanowi powszechny mechanizm oporności wielu gatunków bakterii, w tym *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus*. Działanie tych pomp polega na aktywnym wypompowywaniu różnych substancji antybakteryjnych, w tym antybiotyków i preparatów dezynfekcyjnych, przez co dochodzi do zmniejszenia ich stężenia wewnątrz komórki, a co za tym idzie – ograniczenia ich aktywności bakteriobójczej. Energia do aktywnego usuwania substancji na zewnątrz komórki pochodzi, w zależności od klasy pompy, z gradientu protonowego lub sodowego albo z hydrolizy ATP.

Transport pęcherzykowy

Innym sposobem transportu, który angażuje fragment błony biologicznej, jest transport pęcherzykowy, w którym przenoszone są substancje wielkocząsteczkowe, woda wraz z rozpuszczonymi substancjami lub całe struktury, w tym komórki. Transport ten polega na oddzieleniu pęcherzyka zawierającego transportowane substancje od błony.

Następnie błona pęcherzyka fuzuje z błoną struktury docelowej (błoną komórkową lub błoną śródkomórkową) i uwalania swoją zawartość. W błonie pęcherzyka znajdują się specjalne białka, które odpowiadają za skierowanie pęcherzyka do właściwego przedziału docelowego. Fuzja błony pęcherzyka i błony docelowej odbywa się przy udziale specjalnych transbłonowych i komplementarnych białek o nazwie **SNARE**. Zgodnie z hipotezą SNARE proces transportu pęcherzykowego dzieli się na trzy etapy: wiązanie pęcherzyków z błoną akceptorową, ich aktywację i fuzję z błoną plazmatyczną. Białka **v-SNARE** (ang. *vesicular SNAP receptors*) w błonie pęcherzyka oddziałują z białkami **t-SNARE** (ang. *target SNAP receptors*) błony docelowej, a ich wzajemne przyciąganie sprzyja rekrutacji innych białek cytozolowych, w tym NSF. Białko NSF ma aktywność ATPazy i w wyniku hydrolizy tego związku dochodzi do rozpadu kompleksu i uwolnienia białek SNARE. W błonie komórkowej i błonie pęcherzyków jest wiele rodzajów białek – białka kanałowe, receptory, transportery, więc białka błonowe są transportowane wraz z pęcherzykami.

Wśród transportu pęcherzykowego można wyróżnić egzocytozę oraz endocytozę.

Egzocytoza

Jest procesem uwalniania zawartości pęcherzyka do przestrzeni zewnątrzkomórkowej przy jednoczesnym zachowaniu ciągłości błony komórkowej. Najczęściej dotyczy produktów sekrecyjnych komórki. Cząsteczki przeznaczone na eksport są modyfikowane i sortowane w aparacie Golgiego, skąd pączkują pęcherzyki zawierające substancje wydzielnicze.

Egzocytoza może przebiegać na dwa sposoby – egzocytoza konstytutywna i regulowana.

Egzocytoza konstytutywna (nieregulowana) polega na ciągłym transportowaniu substancji na zewnątrz komórki, niezależnie od sygnałów działających na komórkę. Pęcherzyki wydzielnicze są małe, o niezagęszczonej zawartości, a proces sekrecji jest niezależny od jonów wapnia. W ten sposób z komórki uwalniane są immunoglobuliny lub składniki macierzy zewnątrzkomórkowej.

Egzocytoza regulowana polega na uwolnieniu zawartości pęcherzyków w odpowiedzi na działający na komórkę bodziec pochodzący z zewnątrz, którym może być neuroprzekaźnik lub hormon. Pęcherzyki wydzielnicze są większe i mają bardziej zagęszczoną zawartość. Gromadzą się pod błoną komórkową i po związaniu liganda z receptorem dochodzi do lokalnego wzrostu stężenia jonów wapnia, co sprzyja uwolnieniu zawartości pęcherzyków.

Endocytoza

Jest procesem pobierania substancji ze środowiska zewnętrznego i zamykania jej w pęcherzyk, który przemieszcza się do wnętrza komórki. Pełni kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy, dostarczeniu składników odżywczych do komórki i sygnalizacji. Odmianami endocytozy są pinocytoza i fagocytoza.

Pinocytoza to proces tzw. picia komórkowego, czyli pobierania ze środowiska płynu, który zostaje zamknięty w pęcherzyk zwany pinosomem. W zależności od rozmiarów formowanych podczas pinocytozy pęcherzyków zjawisko określa się jako makro- albo mikropinocytozę. Pinocytoza jest procesem konstytutywnym, niezależnym od receptorów, i jej głównym zadaniem jest dostarczenie wody komórce.

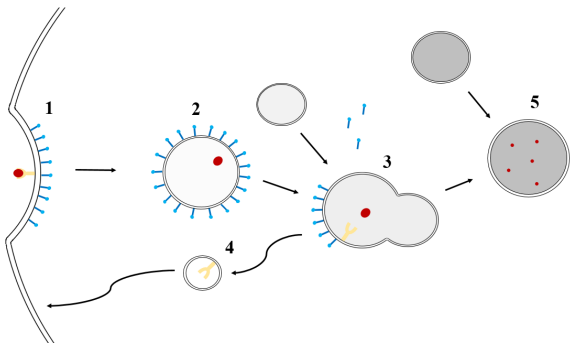
Z kolei **fagocytoza** to proces polegający na transporcie do komórki dużych cząstek, np. bakterii oraz własnych obumarłych komórek. Jest indukowana i nie dotyczy wszystkich komórek, tylko komórek wyspecjalizowanych, określanych mianem fagocytów. W ich cytoplazmie znajdują się pęcherzyki zawierające sfagocytowany materiał, zwane fagosomami, które fuzują z lizosomami, stając się heterofagolizosomami lub autofagolizosomami (w zależności od pochodzenia materiału), a ich zawartość zostaje strawiona.

Endocytoza może zachodzić z udziałem błony konwencjonalnej lub błony tratw i kaweoli.

Na drodze **endocytozy klatrynozależnej** (z udziałem błony konwencjonalnej) do komórki są transportowane cholesterol, hormony lub czynniki wzrostu. Proces ten polega na selektywnym wyłapywaniu określonych substancji przez receptory obecne w błonie komórkowej. W wyniku związania tych substancji z receptorami zostają w cytoplazmie zrekrutowane takie białka, jak adaptyna i klatryna, które opłaszczają miejsce pod błoną, w którym ligandy są połączone z receptorami. Cząsteczki klatryny polimeryzują w charakterystyczną strukturę kraty o pięcio- lub sześciokątnych oczkach. Płaska początkowo struktura podlega stopniowo zagłębianiu do cytoplazmy, co prowadzi do powiększania dołeczka okrytego, a następnie powstania pęcherzyka okrytego. W odry-

waniu pęcherzyka od błony bierze udział dynamina o właściwościach GTP-azy, która zaciska się, powodując przerwanie wąskiej części pęcherzyka i odłączenie go od błony. Endocytoza jest wspomagana przez inne białka, których zadaniem jest kierowanie pęcherzyka ku elementom cytoszkieletu, co umożliwia transport pęcherzyka wzdłuż mikrotubul w głąb cytoplazmy. Białka opłaszczające pęcherzyk, w tym klatryna, dezorganizują się i oddysocjowują, a pęcherzyk fuzuje z endosomem wczesnym. W związku z tym, że pH w tym endosomie wynosi około 6, dochodzi do oddysocjowania pochłoniętego liganda od receptora. Receptor powraca na błonę w procesie recyrkulacji receptorów, gdzie jest ponownie eksponowany. O tym, co stanie się z pobraną przez komórkę cząsteczką, decyduje receptor, a tym samym rodzaj sygnału. Zawartość pęcherzyka może zostać skierowana do lizosomu zawierającego hydrolazy, gdzie rozpoczyna się trawienie pobranego materiału, lub może zostać usunięta z komórki na drodze egzocytozy (**Ryc. 5**).

Na drodze **endocytozy klatrynoniezależnej** (z udziałem błony tratw i kaweoli) do komórki są transportowane różne cząsteczki, zarówno endo-, jak i egzogenne, w tym patogeny i ich toksyny (wirus HIV, prątki gruźlicy, toksyny cholery). Proces ten odbywa się przy udziale receptorów, jednak białkami opłaszczającymi zagłębienie są kaweoliny. W związku z tym inne są losy materiału endocytowanego – pęcherzyki są kierowane przez inny rodzaj pęcherzyków zwanych kaweosomami. Materiał w kaweosomie pozostaje niezmieniony i może zostać uwolniony do cytoplazmy lub poza komórkę, a więc nie trafia do przedziału lizosomów.



Ryc. 5. Etapy endocytozy klatrynozależnej: 1 – formowanie dołeczka okrytego; 2 – formowanie pęcherzyka okrytego; 3 – fuzja z endosomem wczesnym; 4 – recyrkulacja receptorów; 5 – fuzja z lizosomem

Połączeniem endocytozy i egzocytozy jest **transcytoza**, czyli sposób transportu makrocząsteczek przez cytoplazmę z jednej powierzchni komórki na inną. Proces ten jest szczególnie intensywny w nabłonkach.

Aspekt kliniczny

W obrębie tratw lipidowych występuje wiele cytokin zaangażowanych w regulację cyklu komórkowego i apoptozy. Wykazano, że pewne **onkogeny wiążą się z obszarem tratw lipidowych** i prowadzą do nieprawidłowego funkcjonowania białek regulujących proces endocytozy i sortowania materiału, a także przebudowy cytoszkieletu i utraty polarności komórki, co leży u podstaw migracji i inwazji komórek nowotworowych.

POŁĄCZENIA MIĘDZYKOMÓRKOWE

Boczne powierzchnie komórek, zwłaszcza komórek tkanki nabłonkowej, biorą udział w organizacji połączeń międzykomórkowych między dwiema sąsiadującymi komórkami. Połączenia te mają na celu uszczelnienie przestrzeni między komórkami (**połączenia zamykające**), mechaniczne powiązanie komórek (**połączenia mechaniczne**) oraz umożliwienie komunikacji, która pozwala na przekazywanie jonów i innych związków niskocząsteczkowych (**neksus**, **połączenie komunikujące**). Umożliwiają też stałą lokalizację białek błonowych i zapobiegają ich przemieszczaniu w błonie.

Połączenia międzykomórkowe mają podobną budowę – składają się z dwóch symetrycznych części, przy czym każda z nich należy do jednej komórki. Są zbudowane z białek, wśród których występują transbłonowe białka łączące (kadheryny), cytoplazmatyczne białka pośredniczące oraz elementy cytoszkieletu. Ten model budowy jest charakterystyczny dla połączeń mechanicznych i ścisłych. W połączeniach komunikujących występują wyłącznie transbłonowe białka łączące. Oprócz połączeń dwóch powierzchni bocznych sąsiadujących komórek komórki w części przypodstawnej tworzą połączenia z substancją międzykomórkową (**Ryc. 6**).

Strefa zamykająca (*zonula occludens*)

Strefa zamykająca, zwana obwódką zamykającą, to szczelne połączenie między sąsiednimi komórkami biegnące wzdłuż obwodu komórek w postaci

sznurów. Ten typ połączeń znajduje się w wierzchołkowej powierzchni błon. Błony komórkowe stykają się ze sobą, stąd na zdjęciach z mikroskopu elektronowego wyglądają, jakby uległy fuzji (**Fot. 9**).

Szczelność połączenia jest utrzymywana za pomocą białek JAM, klaudyn i okludyn (białka transbłonowe), białek ZO1, ZO2 i ZO3 (białka pośredniczące) oraz filamentów aktynowych, które wzmacniają całe połączenie. Połączenia występują w nabłonkach, których funkcja polega na wchłanianiu (nabłonek jelitowy), dlatego transport substancji odbywa się wyłącznie przez błonę komórkową, a nie przez przestrzeń międzykomórkową. Strefy zamykające są zaangażowane w organizację **barier tkankowych**, które odpowiadają za odizolowanie pewnych obszarów od siebie (np. bariera krew–mózg, bariera krew–jądro). Dodatkowo strefa zamykająca jest również zaangażowana w utrzymanie polaryzacji komórki.

Strefa przylegania (*zonula adherens*)

Należy do połączeń typu mechanicznego, które są obecne w komórkach tkanki nabłonkowej, nerwowej i mięśniowej. Błony sąsiadujących komórek są oddalone od siebie o około 20 nm, a połączenie to występuje w części wierzchołkowej błony komórkowej, jednak poniżej połączenia zamykającego (**Fot. 9**). Strefa przylegania w postaci pasa biegnącego wokół każdej z komórek jest zbudowana z kadheryn (białek transbłonowych), kateniny, winkuliny i α-aktyniny (białek cytoplazmatycznych) oraz filamentów aktynowych. Połączenia typu mechanicznego są typem połączeń opornych na zrywanie, stąd występują w komórkach, które poddawane są dużym siłom mechanicznym.

Desmosom (*macula adherens*)

Należy do połączeń mechanicznych, ale w przeciwieństwie do strefy przylegania ma charakter lokalny. Błony dwóch sąsiadujących komórek połączonych desmosomem są oddalone o około 30–50 nm. Połączenie to jest zbudowane z desmokoliny i desmogleiny (białek transbłonowych), desmoplakiny, plakoglobiny, plakofiliny (białek cytoplazmatycznych) oraz filamentów pośrednich (w przypadku nabłonków to tonofilamenty, czyli filamenty keratynowe). Białka transbłonowe desmosomu łączą się ze sobą na zasadzie zamka błyskawicznego. Z kolei białka cytoplazmatyczne desmosomu tworzą pod błoną dyski dobrze widoczne w mikroskopie elektronowym jako gęste elektronowo płytki, w których zakotwiczone są filamenty pośrednie cytoszkieletu nadające tkankom wytrzymałość mechaniczną (**Fot. 9**). Stąd desmosomy występują szczególnie obficie w takich tkankach, jak naskórek i mięsień sercowy, na które nieustannie działają siły mechaniczne. Połączenia te poza funkcją adhezyjną regulują różnorodne szlaki wewnątrzkomórkowe, dzięki czemu uczestniczą w kontroli proliferacji komórek i ich migracji.

Połączenia komunikujące, szczelinowe (*neksus, macula communicans*)

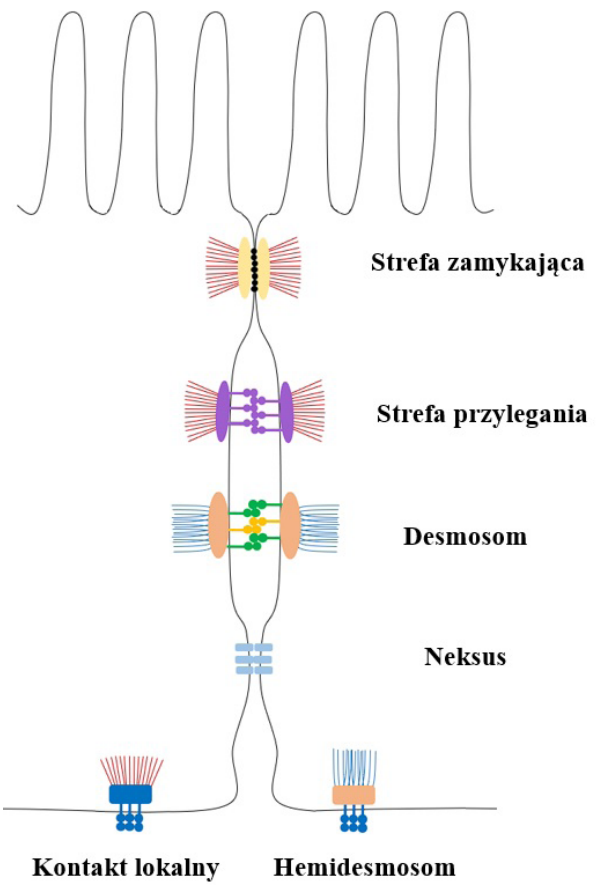
Neksusy należą do najczęściej występujących połączeń międzykomórkowych. Umożliwiają przenoszenie między komórkami jonów, a także związków niskocząsteczkowych o masie poniżej 1,5 kDa i koordynują aktywność komórek. W obrębie połączenia błony dwóch komórek są oddalone od siebie o około 2–3 nm. Komunikacja za pośrednictwem tych połączeń jest możliwa tylko w przypadku fizycznej obecności dwóch kompatybilnych koneksonów w błonach sąsiednich komórek. Każdy konekson zbudowany jest z koneksyny – białka, które w środowisku lipidowym spontanicznie formuje heksamery. Występuje przynajmniej 21 konserwatywnych ewolucyjnie rodzajów koneksyn, które zaklasyfikowano do różnych grup i nazwano według ich mas cząsteczkowych. Średnica koneksonu wynosi około 8 nm. W jego środku znajduje się kanał o średnicy 1,5 nm.

Kanał koneksonu zamyka się w wyniku spadku pH lub wzrostu wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+}, co zapobiega dalszemu rozprzestrzenianiu się zaburzeń jonowych do kolejnych komórek i służy utrzymaniu homeostazy wapniowej w tkankach. Połączenia szczelinowe pełnią istotną rolę w licznych procesach, jak regulacja morfogenezy podczas rozwoju zarodkowego, różnicowanie, wzrost i proliferacja, a także regulacja metabolizmu komórkowego. Dodatkowo połączenia typu neksus między miocytami i kardiomiocytami biorą udział w synchronizacji skurczu. Połączenia między sąsiadującymi komórkami Sertoliego oraz Sertoliego i germinalnymi zapewniają w jądrze komunikację międzykomórkową niezbędną dla prawidłowego przebiegu spermatogenezy.

Aspekt kliniczny

Ekspresja koneksyn w licznych nowotworach jest często obniżona, stąd postuluje się, że nieprawidłowe funkcjonowanie połączeń typu neksus, ich brak lub zaburzona lokalizacja może ułatwiać rozwój nowotworu przez pozbawienie komórek nowotworowych sygnałów hamujących ich wzrost.

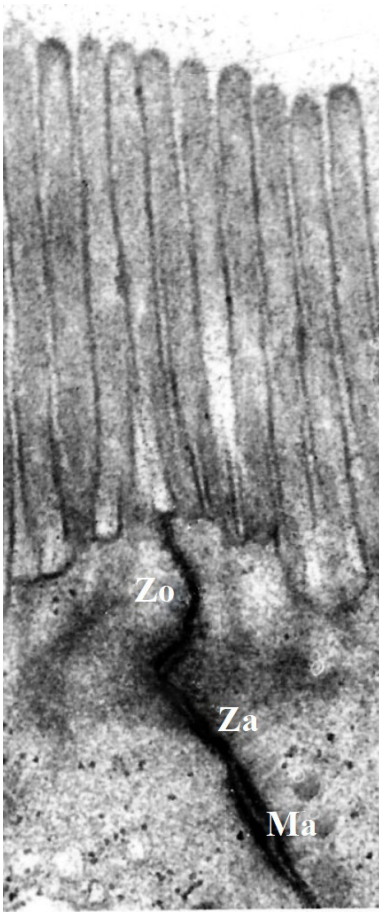
Hemidesmosom i kontakt lokalny są typami połączeń komórek z macierzą zewnątrzkomórkową, dlatego występują w częściach przypodstawnych komórek. **Hemidesmosom** (półdesmosom) uczestniczy w łączeniu komórek do blaszki podstawnej. Zbudowany jest z integryn (białek transbłonowych), a białka desmoplakinopodobne stanowią białka cytoplazmatyczne, które zagęszczają się pod błoną komórkową w postaci płytki, od której odchodzą filamenty pośrednie. Z kolei połączenie typu **kontaktu lokalnego** zbudowane jest z integryn (białek transbłonowych), taliny, winkuliny i α-aktyniny (białek cytoplazmatycznych) oraz filamentów aktynowych. Kontakt lokalny najczęściej występuje w komórkach tkanki nabłonkowej i łącznej.



Ryc. 6. Typy połączeń międzykomórkowych

SYGNALIZACJA MIĘDZYKOMÓRKOWA

Jest kluczowym procesem funkcjonalnej integracji komórek. Każdy aspekt funkcjonowania komórki w obrębie organizmu, taki jak regulacja metabolizmu, przeżycia, proliferacji, różnicowania i śmierci, jest zależny od właściwie funkcjonującego układu sygnalizacji komórkowej.



Fot. 9. Elektronogram połączeń międzykomórkowych między enterocytami: Zo – strefa zamykająca; Za – strefa przylegania; Ma – desmosom (dzięki uprzejmości prof. dr. hab. Stanisława Orkisza)

Komórki wykorzystują zewnątrzkomórkowe cząsteczki sygnałowe, aby komunikować się ze sobą w różny sposób. Na **drodze endokrynowej** z komórki uwalniane są hormony, które są rozprowadzane wraz z krwią po całym organizmie. Kolejnym sposobem komunikacji jest **bezpośrednie połączenie** między komórkami, gdzie jedna z komórek posiada na swojej powierzchni cząsteczkę sygnałową, która wiąże się z receptorem błonowym drugiej komórki. Na **drodze parakrynowej** z komórki uwalniane są cząsteczki sygnałowe, czyli mediatory lokalne, do substancji międzykomórkowej, gdzie

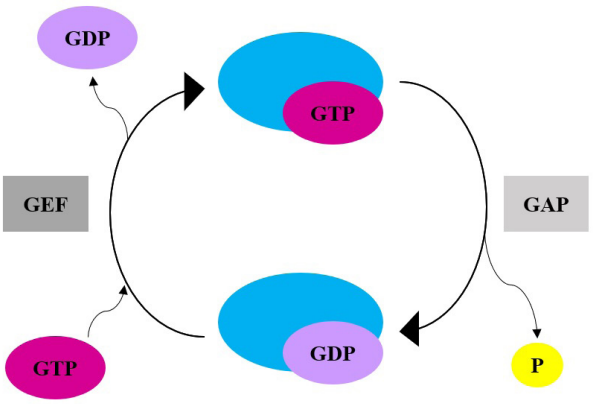
oddziałują na komórki znajdujące się w bliskim sąsiedztwie. Ostatnim sposobem komunikacji jest **komunikacja neuronalna** polegająca na przekazaniu impulsów wzdłuż aksonów komórek nerwowych, co powoduje uwolnienie neuroprzekaźnika oddziałującego na kolejne komórki.

W typowej komunikacji między komórkami jedna komórka jest komórką sygnalizującą, co oznacza, że wytwarza sygnał w postaci cząsteczki sygnałowej, zwanej **informatorem I rzędu**, który jest odbierany przez komórkę docelową. Komórka docelowa posiada w błonie komórkowej, cytoplazmie lub jądrze receptory, które umożliwiają rozpoznanie sygnału i przekazanie informacji. Większość zewnątrzkomórkowych cząsteczek hydrofilowych (np. insulina, acetylocholina) jest zbyt duża, aby przejść przez błonę, a zatem wiąże się z receptorami na powierzchni błony. Z kolei małe i hydrofobowe cząsteczki sygnałowe, takie jak testosteron oraz tyroksyna, z łatwością dyfundują przez dwuwarstwę lipidową i wiążą się z receptorami w cytoplazmie lub jądrze komórkowym. Po wniknięciu do cytoplazmy cząsteczka ta wiąże się ze swoim receptorem, co wymusza jego zmianę konformacyjną. Receptor zyskuje funkcje czynnika transkrypcyjnego i przemieszcza się do jądra, gdzie wpływa na ekspresję materiału genetycznego.

To, czy dana komórka zareaguje na cząsteczkę sygnałową, zależy od tego, czy posiada **receptor** dla takiego sygnału. Należy wspomnieć, że komórka posiada wiele różnych receptorów, co zapewnia wrażliwość na wiele sygnałów zewnątrzkomórkowych.

Sygnały zewnątrzkomórkowe, wiążąc się z receptorem, wywołują szybkie (np. kształt, ruch) lub wolne (ekspresja genów, co prowadzi do podziału komórki) zmiany w komórce. Przekazanie informacji z receptora do wnętrza komórki zależy od wewnątrzkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych, które angażują białka, peptydy lub małe cząsteczki hydrofilowe. Przekazywanie sygnału polega na przeniesieniu, wzmocnieniu i rozprzestrzenianiu sygnału przez białka sygnałowe, a także integracji sygnałów pochodzących z wielu ścieżek sygnalizacyjnych.

Wewnątrzkomórkowe białka sygnałowe działają jak **przełączniki molekularne**, co oznacza, że ulegają one aktywacji po odebraniu sygnału, a następnie mogą aktywować lub inaktywować kolejne białka szlaku sygnalizacyjnego. Przełączniki molekularne tak długo przekazują sygnał, dopóki nie zostaną wyłączone przez inny proces. Wśród przełączników molekularnych można wyróżnić dwie klasy. Pierwsza z nich to sygnalizacja przez fosforylację – proces, który jest katalizowany przez kinazę białkową. Enzym ten katalizuje reakcję przyłączania grupy fosforanowej do białka, w wyniku czego białko ulega aktywacji. Proces odwrotny, czyli wyłączenie aktywności białka, zachodzi przy udziale fosfatazy białkowej, która katalizuje defosforylację. Wiele przełączników molekularnych tej klasy jest zaangażowanych w tzw. kaskady fosforylacyjne, w których zachodzi kilka następujących po sobie fosforylacji kinaz białkowych przenoszących, wzmacniających i rozprowadzających sygnał. Druga klasa przełączników molekularnych obejmuje białka wiążące GTP. Ich aktywność zależy od tego, czy są związane z GTP, czy z GDP. Po otrzymaniu sygnału GDP związany z białkiem zostaje wymieniony na GTP, co włącza aktywność tego białka. Wymiana GDP na GTP jest możliwa dzięki czynnikowi GEF (ang. *guanine nucleotide exchange factors*), który bierze udział w modyfikacji miejsca wiązania nukleotydu w taki sposób, że zmniejsza się powinowactwo przełącznika molekularnego do nukleotydu, który zostaje uwolniony. Miejsce wiązania nukleotydu zostaje zajęte przez



Ryc. 7. Aktywacja białek wiążących GTP

GTP, którego stężenie w komórce jest dziesięciokrotnie wyższe niż GDP. Po przekazaniu sygnału ten przełącznik molekularny uruchamia aktywność GTPazy, która powoduje hydrolizę GTP do GDP, a tym samym inaktywuje białka. W rzeczywistości hydroliza GTP jest bardzo powolna, dlatego czynnik GAP (ang. *GTPase-activating proteins*) jest zaangażowany w przyspieszenie tego procesu (**Ryc. 7**).

Do białek wiążących GTP, zwanych białkami G, należą duże trimeryczne oraz małe monomeryczne białka.

Jak wcześniej wspomniano, za rozpoznanie sygnału i jego przekazanie do komórki odpowiedzialne są **receptory błonowe**. Wszystkie receptory błonowe zbudowane są z części zewnątrzkomórkowej (akceptorowej), transbłonowej i wewnątrzkomórkowej (zwanej efektorową). Część zewnątrzkomórkowa wiąże swoiście i odwracalnie cząsteczkę sygnałową. Część transbłonowa zakotwicza receptor w błonie komórkowej, podczas gdy część wewnątrzkomórkowa ma zdolność do przekazania sygnału wewnątrz komórki.

Receptory błonowe

Receptory błonowe można podzielić na trzy klasy:
- jonotropowe,
- metabotropowe,
- katalityczne.

Receptory jonotropowe

Receptory tej klasy są **kanałami jonowymi**, a więc po związaniu zewnątrzkomórkowej cząsteczki sygnałowej dochodzi do zmiany ich konformacji i zmiany przepuszczalności błony dla określonych jonów (**Ryc. 8**). Receptory jonotropowe, do których należą receptory neuroprzekaźników, dzieli się zazwyczaj na dwa typy w zależności od ich aktywności biologicznej. **Receptory pobudzające** (receptor serotoninowy) regulują przepływ kationów jedno- i dwuwartościowych, co prowadzi do depolaryzacji błony komórkowej. Drugą klasę stanowią **receptory hamujące** (receptor GABA), które umożliwiają przepływ anionów. Ponieważ jony chlorkowe stanowią główną pulę anionów w komórkach, receptory te nazywane są często kanałami chlorkowymi, chociaż mogą przepuszczać również inne aniony. Kanały chlorkowe występują powszechnie, praktycznie we wszystkich komórkach, i regulują ważne procesy, takie jak zmiana objętości komórki czy zmiana pH wewnątrzkomórkowych pęcherzyków i organelli.

Receptory metabotropowe

Stanowią najbardziej liczną rodzinę receptorów i są zaangażowane w wiele procesów zachodzących w komórce. Współdziałają z **trimetycznym białkiem G**, które jest związane po cytoplazmatycznej stronie błony komórkowej (**Ryc. 8**). Cząsteczki sygnałowe rozpoznawane przez te receptory są różnorodne pod względem pełnionej funkcji i budowy (wiele hormonów, neuroprzekaźników, chemokin, czynników auto- i parakrynnych). Mimo ogromnej różnorodności cząsteczek sygnałowych, które są wiązane przez te receptory, to cechują się one podobną budową. Każdy receptor zbudowany jest z jednego łańcucha polipeptydowego o strukturze α-helikalnej, który siedmiokrotnie przebija błonę komórkową. W związku z tym receptory te zwane są też **siedmiohelikalnymi transmembranowymi receptorami komórkowymi**. W budowie receptora można wyróżnić zewnątrzkomórkowy fragment aminowy, fragment środkowy przechodzący siedmiokrotnie przez błonę komórkową, tworzący trzy pętle na zewnątrz i trzy wewnątrz komórki, oraz fragment karboksylowy umiejscowiony w cytoplazmie. Pętle zewnątrzkomórkowe zwykle uczestniczą w wiązaniu ligandu, podczas gdy fragment karboksylowy razem z jedną pętlą cytoplazmatyczną receptora współpracuje z białkiem G.

Trimetyczne białko G zbudowane jest z trzech podjednostek: α, β oraz γ. Dwie z podjednostek są połączone z błoną za pomocą ogonów lipidowych. Przy braku stymulacji podjednostka α jest związana z GDP, a białko G jest nieaktywne. Po związaniu liganda z receptorem dochodzi do zmian konformacyjnych receptora, które prowadzą do aktywacji białka G. Dochodzi do zmniejszenia powinowactwa podjednostki α do GDP, co skutkuje jego oddysocjowaniem. Do podjednostki α przyłącza się GTP, powodując odłączenie tej podjednostki od podjednostek βγ. Również on ulega aktywacji. Zarówno podjednostka α, jak i kompleks βγ może oddziaływać na białka docelowe, które dalej przekazują sygnał w komórce, a im dłużej oddziałują, tym mocniejszy jest sygnał. Długość przekazywania sygnału jest zależna od podjednostki α, która posiada aktywność GTPazy. W wyniku hydrolizy GTP związanego z podjednostką α dochodzi do powrotu białka G do stanu początkowego, czyli przyłączenia podjednostek do jednego kompleksu. Białka G mogą regulować funkcjonowanie kanałów jonowych w błonie lub aktywować enzymy związane z błoną komórkową. Jednym z enzymów, który ulega aktywacji przez białko G, jest **cyklaza adenylanowa**. Enzym ten katalizuje reakcję syntezy cyklicznego adenozynofosforanu (cAMP) z ATP. cAMP jako **informator II rzędu** jest małą i hydrofilową cząsteczką, dzięki czemu szybko przenosi się w cytoplazmie

i pośredniczy w wielu odpowiedziach komórki, m.in. bierze udział w aktywacji kinazy białkowej zależnej od cAMP (kinazy białkowej A). Enzym ten katalizuje fosforylację grup hydroksylowych seryny i treoniny w białkach, co skutkuje zmianą ich aktywności. Lista białek regulowanych przez kinazę A jest obszerna i obejmuje kilka grup substratów, takich jak enzymy uczestniczące w metabolizmie, kanały jonowe, białka proapoptotyczne oraz regulatory transkrypcji. Fosforylacja takich enzymów, jak fosforylaza i syntaza glikogenu, prowadzi do rozpadu glikogenu i zahamowania jego syntezy w hepatocytach. Ponadto cAMP może działać z pominięciem kinazy A, otwierając kanały jonowe w błonach komórek węchowych oraz neuronach, co skutkuje depolaryzacją błon i przekazaniem impulsu.

Przekaźnik cAMP jest rozkładany przez fosfodiesterazę cAMP do AMP, co modulacje wewnątrzkomórkowe stężenie tego informatora i wpływa na regulację różnych kaskad sygnałowych.

Innym enzymem, którego aktywność jest stymulowana przez białko G, jest **fosfolipaza C**. Podobnie jak cyklaza adenylowa, fosfolipaza C jest zakotwiczona w błonie komórkowej. Po aktywacji enzym ten katalizuje reakcję rozkładu jednego z fosfolipidów błonowych – fosfatydyloinozytolu – do trifosforanu inozytolu (IP_3) i diacyloglicerolu (DAG). Obydwie cząsteczki są zaliczane do informatorów II rzędu biorących udział w przekazywaniu sygnału w komórce. IP_3 jest uwalniany do cytozolu i trafia do błon retikulum śródplazmatycznego gładkiego, gdzie wiąże się z kanałami wapniowymi, powodując ich otwarcie. W konsekwencji uwolnione jony wapnia szybko są przenoszone do cytozolu, gdzie wraz z DAG biorą udział w aktywacji kinazy białkowej C. Kinaza C bierze udział w fosforylacji grup hydroksylowych seryny i treoniny znajdujących się w tych białkach. Enzym ten jest zaangażowany w wiele procesów, m.in. w modulowanie zdarzeń w obrębie błony komórkowej, regulację transkrypcji, odpowiedzi immunologicznej, wzrost komórek oraz w procesy uczenia się i pamięci.

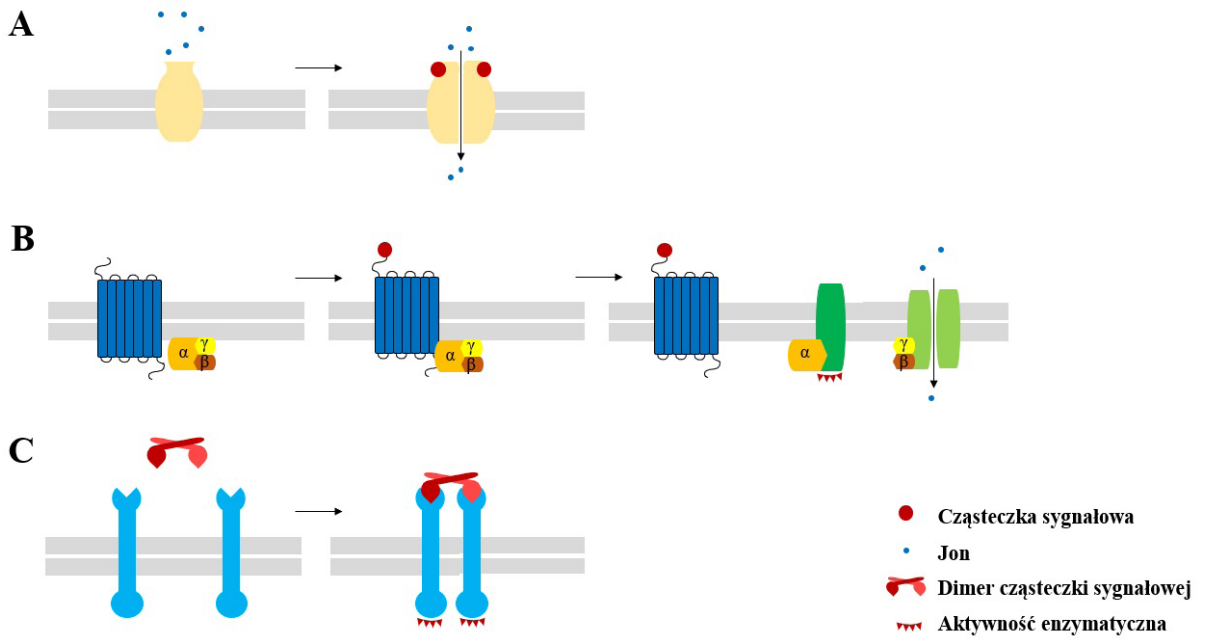
Aspekt kliniczny

Alkohol etylowy wykazuje działanie hamujące w stosunku do receptorów metabotropowych. Aktywowana przez etanol kinaza katalizuje fosforylację receptora metabotropowego, co inicjuje serię zmian stężenia jonów wapnia w cytozolu i pobudzenie komórki receptorowej. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia wrażliwości receptora, a następnie zablokowania jego czynności, co powoduje jego ochronę przed nadmiernym pobudzeniem. Dodatkowo **przewlekłe spożywanie etanolu hamuje aktywność fosfolipazy C**. W rezultacie dochodzi do zmniejszenia gęstości receptorów metabotropowych w hipokampie, co leży u podstaw zaburzeń poznawczych.

Receptory katalityczne

Receptory katalityczne, czyli receptory o aktywności enzymatycznej, należą do białek transbłonowych. Wykazują aktywność katalityczną lub wiążą się z innymi białkami o takiej aktywności. Znane są receptory o aktywności kinazy białkowej tyrozynowej (receptor czynników wzrostowych) oraz kinazy białkowej serynowo-treoninowej (receptory transformującego czynnika wzrostowego typu β).

W formie nieaktywnej receptory występują w błonie jako jeden odcinek transbłonowy o strukturze α-helisy, co uniemożliwia przyłączenie substratu do centrum aktywnego enzymu. Dopiero przyłączenie zewnątrzkomórkowej cząsteczki sygnałowej skutkuje dimeryzacją kompleksów ligand–receptor, co prowadzi do wzajemnej, krzyżowej fosforylacji reszt aminokwasowych części wewnątrzkomórkowej receptorów (tzw. autofosforylacji receptorów). W wyniku fosforylacji zostają zrekrutowane kolejne białka sygnalizacji wewnątrzkomórkowej, które ulegają aktywacji przez fosforylację, a zatem dalej przekazują sygnał (**Ryc. 8**). W celu zakończenia procesu aktywowane są enzymy odpowiedzialne za katalizowanie reakcji defosforylacji, czyli fosfatazy, które usuwają grupy fosforanowe z białek. Jednym z wewnątrzkomórkowych białek, które są aktywowane przez receptory katalityczne, są białka Ras. Należy one do monomerycznych białek G, które są zakotwiczone w błonie komórkowej i przypominają podjednostkę α trimerycznego białka G. W związku z tym białko Ras występuje w dwóch odmiennych stanach konformacyjnych – jest aktywne, gdy jest związane z GTP, lub nieaktywne, gdy jest związane z GDP. Aktywne białko Ras inicjuje wiele ścieżek sygnalizacyjnych, m.in. kaskadę fosforylacyjną, w której dochodzi do aktywacji kilku kinaz jedna po drugiej (kaskada kinaz aktywowanych mitogenem – kinazy MAP, czyli MAPK), przenoszącą sygnał z błony komórkowej do jądra komórkowego. W niektórych przypadkach sygnał odebrany na po-



Ryc. 8. Receptory błonowe: A – receptory jonotropowe – do otwarcia kanału dochodzi po związaniu cząsteczki sygnałowej; B – receptory metabotropowe – po związaniu cząsteczki sygnałowej dochodzi do aktywacji białka G, którego podjednostki aktywują lub inaktywują enzymy albo kanały jonowe; C – receptor katalityczny – po związaniu cząsteczki sygnałowej dochodzi do aktywacji zdolności katalitycznych białka lub przyłączenia białek enzymatycznych

ziomie błony komórkowej jest przekazywany bezpośrednio do jądra komórkowego z pominięciem dodatkowych kinaz i informatorów II rzędu. Tak dzieje się w przypadku szlaku białek JAK-STAT. Po aktywacji receptora katalitycznego dochodzi do rekrutacji kinaz JAK, które fosforylują białka STAT na poziomie błony komórkowej. Ufosforylowane białka STAT przemieszczają się do jądra, gdzie aktywują odpowiednie geny.

Aspekt kliniczny

Około 30% wszystkich nowotworów u ludzi zawiera **zmutowane wersje onkogenów *RAS***. Następstwem mutacji punktowej jest zablokowanie aktywności GTP-azowej białka Ras, co powoduje, że białko to raz aktywowane nie może się „wyłączyć" i nieprzerwanie pobudza komórkę do proliferacji.

CYTOPLAZMA

Cytoplazma stanowi część komórki występującą poza jądrem komórkowym. W jej skład wchodzi cytozol zwany cytoplazmą podstawową oraz organelle komórkowe.

Cytozol

Stanowi macierz cytoplazmy i zajmuje około 55% objętości komórki, a jego pH wynosi 7,2. Około 60–90% cytozolu to woda, ale w związku z tym, że około połowy jego suchej masy stanowią białka, ma on konsystencję żelu, który wypełnia komórkę. Oprócz tego zawiera lipidy (12–25% suchej masy), węglowodany (15–20% suchej masy), inne związki organiczne i nieorganiczne.

Cytozol nie ma pojedynczej funkcji i jest miejscem wielu procesów komórkowych. Zawiera enzymy katalizujące reakcje biochemiczne, ich substraty i produkty, a także monomery elementów cytoszkieletu. Stężenia takich jonów, jak sód i potas, są inne w cytozolu niż w płynie zewnątrzkomórkowym, a różnice w ich stężeniach są ważne w wielu procesach, takich jak osmoregulacja, sygnalizacja komórkowa i generowanie potencjałów czynnościowych w komórkach pobudliwych. Przedział ten pełni również ważną rolę w cytokinezie i transporcie metabolitów. W cytozolu znajdują się wtręty cytoplazmatyczne, które występują stale lub tymczasowo w komórce. Najczęściej to nagromadzenia metabolitów komórki, które występują w postaci ziaren lub kropel. Wśród nich można wyróżnić ziarna glikogenu jako materiału zapasowego, barwników (m.in. melaniny i lipofuscyny), a także krople lipidowe pełniące funkcję rezerw

energetycznych. Jednak mogą mieć też charakter patologiczny – przez odkładanie nierozpuszczalnych białek powodujących m.in. chorobę Alzheimera oraz choroby prionowe.

Proteasomy

To białkowe kompleksy enzymatyczne prowadzące pozalizosomalną degradację białek. Białka, które są przeznaczone do degradacji w proteasomie, zostają oznakowane przez przyłączenie wielu podjednostek ubikwityny. Poliubikwitynacja jest procesem wieloetapowym i wymaga udziału zarówno różnych enzymów, jak i dostarczenia energii pochodzącej z ATP.

Proteasom odpowiada za niszczenie białek o nieprawidłowej konformacji, uszkodzonych i zużytych, przez co pełni rolę w regulacji cyklu komórkowego, apoptozie oraz ogólnej przebudowie komórek. Liczba proteasomów wzrasta wraz z aktywnością metaboliczną komórki. Wewnątrz komórki organizmu człowieka znajduje się prawie 30 tys. proteasomów, które są umiejscowione głównie w cytoplazmie oraz jądrze komórkowym. Masa cząsteczkowa tej struktury wynosi 2 MDa. Protasom ma kształt pustego cylindra i składa się z dwóch części – rdzenia katalitycznego 20S oraz podjednostki aktywującej i regulatorowej 19S, zwanej aktywatorem. Rdzeń katalityczny zbudowany jest z czterech pierścieni, na które składa się 28 podjednostek polipeptydowych – 14 podjednostek α i 14 podjednostek β. Aktywne miejsca proteolityczne znajdują się w podjednostce β1 oraz β2 i β5, a ich aktywność zależy od pH i obecności inhibitorów. Część regulatorowa zbudowana jest z pokrywy i podstawy. Pokrywa rozpoznaje poliubikwitynowany substrat i odszczepia od niego reszty ubikwityny, które mogą być ponownie wykorzystane. Natomiast podstawa bierze udział w rozfałdowaniu łańcucha polipeptydowego i wsunięciu go do wnętrza proteasomu, gdzie jest degradowany do oligopeptydów.

Typowy aktywny kompleks proteasomowy 26S zbudowany jest z rdzeniowej części katalitycznej i dwóch podjednostek regulatorowych 19S przyłączonych po obu stronach cylindrycznej podjednostki 20S. Większość proteasomów komórkowych stanowią jednak proteasomy 20S, które nie są zdolne do proteolizy ubikwitynowanych białek komórkowych, ponieważ w budowie nie mają podjednostki 19S. Mogą za to degradować niezubikwitynowane białka o wadliwej strukturze przestrzennej. Szacuje się, że nawet 90% białek komórkowych jest degradowanych w proteasomach.

Aspekt kliniczny

Nieprawidłowe funkcjonowanie układu ubikwityno-proteosomalnego prowadzi do wielu schorzeń dziedziczonych i nabytych. Dysfunkcja tego układu może skutkować nadmierną lub zmniejszoną degradacją białek. Do chorób związanych z nieprawidłowym działaniem układu ubikwityna–proteasom można zaliczyć choroby neurodegeneracyjne (Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona, prionowa), choroby o podłożu immunologicznym i zapalnym oraz nowotwory.

Rybosomy

Stanowią makrokompleksy zbudowane z białek i rRNA. Są miejscem syntezy białek w komórce, przy czym na wolnych rybosomach w cytoplazmie są syntetyzowane białka czynnościowe i wchodzące w skład komórki, takie jak białka cytozolu, budujące cytoszkielet, mitochondrialne i peroksysomalne oraz przeznaczone do jądra (m.in. enzymy związane z replikacją, transkrypcją i naprawą DNA). Syntetyzowane białka są wyposażone w specjalne sekwencje sygnałowe, które stanowią warunek niezbędny i jednocześnie wystarczający, aby skierować białko do konkretnego przedziału.

Poza tym, że rybosomy występują jako wolne ziarna w cytozolu, są obecne na powierzchni błon niektórych struktur komórkowych. Należy podkreślić, że znajdują się również w organellach półautonomicznych jak mitrochondrium. Duże nagromadzenie rybosomów w cytoplazmie powoduje wzrost jej zasadochłonności.

Rybosomy eukariotyczne o stałej sedymentacji **80S** składają się z dwóch podjednostek – **małej 40S** oraz **dużej 60S** (S to jednostki Svedberga ich współczynników sedymentacji). Podjednostka 40S zbudowana jest z 33 białek oraz 18S rRNA, podczas gdy duża podjednostka składa się z 45 białek i 5S; 5,8S oraz 28S rRNA. Podjednostki rybosomów są syntetyzowane na terenie jąderka, a ich składanie w jednostkę 80S zachodzi w cytoplazmie. Oczywiste jest, że dla prawidłowego działania rybosomu niezbędna jest komunikacja między małą i dużą podjednost-

ką. W budowie rybosomu znajdują się trzy centra odpowiedzialne za jego aktywność: centrum dekodujące, gdzie ma miejsce dekodowanie informacji genetycznej na mRNA, które jest zlokalizowane w mniejszej podjednostce rybosomalnej, **centrum peptydylotransferazy**, gdzie formowane są wiązania peptydowe pomiędzy aminokwasami i syntetyzowany jest polipeptyd, występujące w dużej podjednostce, oraz centrum o aktywności GTPazy, które jest postrzegane jako główny element zasilający całą maszynerię translacyjną w energię, zapewniając jednokierunkowość procesu translacji.

Zespół wielu rybosomów połączonych nicią matrycową, czyli mRNA, stanowi polirybosom, który jest zwany inaczej polisomem.

Retikulum endoplazmatyczne

Retikulum endoplazmatyczne, zwane siateczką śródplazmatyczną, zajmuje około 10% objętości komórki i występuje w postaci obłonionych zbiorników, woreczków, rurek i pęcherzyków. Dzieli się na dwa rodzaje – retikulum endoplazmatyczne szorskie i gładkie – które różnią się strukturą przestrzenną, składem chemicznym i pełnioną funkcją. Obywa typy siateczki śródplazmatycznej łączą się ze sobą, tworząc pewnego rodzaju sieć w komórce. Błona retikulum endoplazmatycznego, podobnie jak inne błony wewnątrzkomórkowe, ma grubość około 5 nm i cechuje się zatartą trójwarstwową strukturą, słabszą asymetrią, brakiem glikokaliksu, mniejszą zawartością cholesterolu, lecz wyższą zawartością białek i fosfolipidów.

Retikulum endoplazmatyczne szorstkie

Retikulum endoplazmatyczne szorstkie (ang. *rough endoplasmic reticulum*, RER) występuje we wszystkich jądrzastych komórkach z wyjątkiem plemnika. Szczególnie obficie jest obecne w komórkach, które pełnią funkcje wydzielnicze (np. komórki pęcherzyka trzustki, fibroblasty czy plazmocyty). Duże nagromadzenie RER w komórce manifestuje się wzrostem zasadochłonności cytoplazmy. W komórce RER jest zlokalizowane w pobliżu jądra komórkowego i łączy się z otoczką jądrową. Stanowi system leżących obok siebie spłaszczonych zbiorników (cystern) o szerokości 20–30 nm, których błona pokryta jest rybosomami (**Fot. 10**).

RER odpowiada za syntezę białek transbłonowych, wydzielniczych (przeznaczonych na eksport) oraz lizosomalnych. Synteza białek w RER rozpoczyna się na rybosomach w cytoplazmie powstaniem specjalnej hydrofobowej sekwencji zwanej **peptydem sygnałowym** o długości 4–14 aminokwasów. Peptyd sygnałowy jest rozpoznawany i wiązany przez cząstkę rozpoznającą sygnał (ang. *signal recognition particle*, SRP). **Cząstka SRP** stanowi mały kompleks rybonukleoproteinowy zbudowany z sześciu podjednostek białkowych oraz 300-nukleotydowego RNA. Związanie SRP z peptydem sygnałowym powoduje zatrzymanie lub obniżenie tempa syntezy białka i przemieszczenie rybosomu w pobliże błon RER. W błonie RER występują receptory pozwalające na związanie SRP oraz rybosomu, co z kolei inicjuje powstanie hydrofilowego kanału w błonie RER, zwanego kanałem translokonu. Na tym etapie SRP oddysocjowuje. Rybosom wznawia syntezę łańcucha polipeptydowego do światła RER. Peptyd sygnałowy zostaje odcięty przez **peptydazę sygnałową** działającą wewnątrz cystern RER. Po zakończonej syntezie białka w świetle RER ulegają fałdowaniu, czyli nabywają ostateczną konformację, oraz N-glikozylacji polegającej na przyłączeniu reszty cukrowej do białka. Następnie białka są pakowane do pęcherzyków i transportowane do aparatu Golgiego, gdzie są modyfikowane. W warunkach prawidłowych błędnie zsyntetyzowane i sfałdowane białka ulegają poliubikwitynacji i trafiają do proteasomów, gdzie są degradowane.

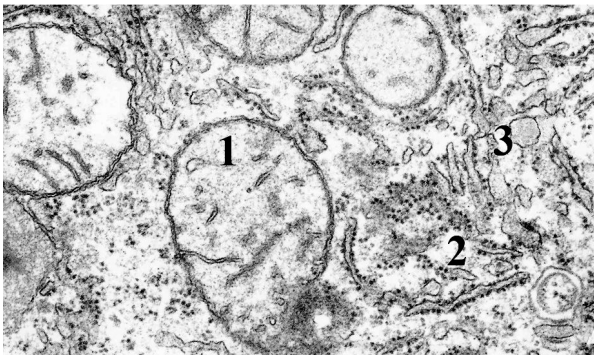
W trakcie syntezy białka na powierzchni błony RER mogą być przyłączone polisomy, które efektywniej wykorzystują matrycę mRNA w czasie, czyli jednocześnie na jednej nici mRNA wiele pojedynczych rybosomów syntetyzuje wiele łańcuchów polipeptydowych. W błonie i świetle tego RER znajdują się enzymy, które katalizują zachodzące reakcje biochemiczne.

Retikulum endoplazmatyczne gładkie

Retikulum endoplazmatyczne gładkie (ang. *smooth endoplasmic reticulum*, SER) występuje we wszystkich jądrzastych komórkach, a szczególnie jest rozbudowane w komórkach mięśniowych, steroidotwórczych i hepatocytach. To system rozgałęziających się, wzajemnie połączonych rurek (kanalików) o średnicy 40–60 nm, których ścianę stanowi błona niepokryta rybosomami, ale zawierająca wiele bia-

łek enzymatycznych, kanałowych i receptorowych (**Fot. 10**). Odpowiada za syntezę lipidów, wśród których można wyróżnić lipidy błonowe, w tym cholesterol, triacyloglicerole oraz fosfolipidy i glikolipidy. Dodatkowo jest zaangażowane w detoksykację szkodliwych metabolitów i ksenobiotyków, w tym leków. Neutralizacja chemiczna ujęta jest w dwie fazy. Faza I jest zapoczątkowana przez cytochrom P450, który zakotwiczony jest w błonie SER, i obejmuje reakcje biotransformacji toksycznych związków hydrofobowych w hydrofilowe. Wśród reakcji I fazy można wyróżnić hydroksylację, utlenianie, redukcję i hydrolizę. Kolejno w fazie II dochodzi do sprzęgania produktów I fazy z substancjami endogennymi, m.in. glukuronianem, siarczanem oraz aminokwasami. W organizmie człowieka reakcje te zachodzą głównie w hepatocytach i w niewielkim stopniu nerkach.

Dodatkowo hydroksylacja na terenie SER jest istotna w procesie syntezy cholesterolu ze skwalenu i jego dalszych przekształceniach. SER uczestniczy też w magazynowaniu jonów Ca^{2+}, które są aktywnie transportowane do światła SER z cytoplazmy za pomocą pompy wapniowej, gdzie są wiązane przez białko wiążące jony Ca^{2+}, czyli kalsekwestrynę. W związku z tym SER występuje obficie w komórkach tkanki mięśniowej.



Fot. 10. Elektronogram: 1 – mitochondrium; 2 – RER; 3 – SER (dzięki uprzejmości prof. dr. hab. Stanisława Orkisza)

Aparat Golgiego

Aparat Golgiego (kompleks, układ lub system Golgiego, ang. *Golgi body*, *Golgi apparatus*, AG) to błoniasta struktura komórki znajdująca się zazwyczaj w pobliżu jądra. Szczególnie rozbudowany jest w komórkach wydzielniczych. Pojedyncza jednostka strukturalno-czynnościowa AG to **diktiosom**, który składa się zwykle z kilku spłaszczonych zbiorników, połączonych z nimi rurek i pęcherzyków. W komórce może być od jednego do stu diktiosomów, które mogą być połączone za pomocą kanalików w jeden system stanowiący AG. Średnica pojedynczego diktiosomu wynosi około 1 μm. W strukturze diktiosomu można wyróżnić dwie powierzchnie tworzące bieguny. Pierwszy z nich to **biegun cis**, zwany biegunem proksymalnym, formowania, wejścia lub syntezy, który ma kształt wypukły, towarzyszą mu małe pęcherzyki i najczęściej jest położony blisko RER. Błona bieguna cis ma budowę podobną do błon retikulum endoplazmatycznego i może być pokryta rybosomami. Drugi biegun określany jest jako **biegun trans** (biegun dystalny, wyjścia lub dojrzewania) o kształcie wklęsłym, który jest zwrócony do błony komórkowej, a w jego pobliżu są pęcherzyki o większej średnicy i zagęszczonej zawartości, zwane wakuolami zagęszczającymi. Błona bieguna trans przypomina strukturę błony komórkowej, zawiera więcej lipidów niż błona bieguna cis i jest gładka. Organellum to cechuje niejednorodność morfologiczna, jak również zmienność względnych proporcji budujących go elementów w różnych typach komórek. Do bieguna cis diktiosomu trafiają pęcherzyki zawierające substancje zsyntetyzowane w retikulum endoplazmatycznym, które następnie są transportowane przez pączkowanie z jednego zbiornika i fuzję z kolejnym, aż do osiągnięcia bieguna trans.

Główna funkcja AG polega na kierowaniu przepływem makrocząsteczek i ich sortowaniu. Biegun cis pełni rolę obszaru ratunkowego dla białek z RER, które przypadkowo trafiły do diktiosomu – po rozpoznaniu takich białek są one zamykane w pęcherzyki i kierowane do RER. Następnie AG bierze udział w przebudowaniu błon z błon o budowie i składzie zbliżonym do błon retikulum endoplazmatycznego do błon podobnych do plazmolemmy. AG pełni kluczową rolę w odnowie błony komórkowej i formowaniu glikokaliksu. Na terenie AG dochodzi również do modyfikacji struktury cząsteczek. Zachodzą tu modyfikacje potranslacyjne białek, w tym w całości proces O-glikozylacji, terminalnej N-glikozylacji, a także kontrolowana proteoliza, dodawanie grup siarczanowych i kwasów tłuszczowych. Ważną funkcją AG jest także modyfikowanie enzymów lizosomalnych, które zostały zsyntetyzowane i zmodyfikowane w procesie N-glikozylacji w RER. Mianowicie dochodzi do przyłączenia grupy fosforanowej do mannozy, dzięki czemu powstaje charakterystyczne ugrupowanie enzymów lizosomalnych, czyli **mannozo-6-fosforan**. Ugrupowanie to jest rozpoznawane przez recepto-

ry w błonie AG, dzięki czemu enzymy mogą zostać przetransportowane do endosomu.

Aspekt kliniczny

Wrodzone zaburzenia glikozylacji to grupa wieloukładowych chorób metabolicznych, które wynikają z nieprawidłowej glikozylacji białek i lipidów. Zaburzenia te obejmują defekty zachodzące podczas procesu glikozylacji terminalnej, głównie w AG, oraz związane z utrzymaniem homeostazy tego organellum. Obraz kliniczny schorzeń jest różnorodny i obejmuje uszkodzenia o różnym stopniu nasilenia w obrębie wielu narządów i układów (m.in. zaburzenia neurologiczne, układu immunologicznego, narządu wzroku, hematologiczne, uszkodzenia wątroby, kardiomiopatię, nieprawidłowy rozkład tkanki tłuszczowej, problemy dermatologiczne, nieprawidłowości w układzie kostnym).

Lizosom

Jest obłonionym pęcherzykiem o średnicy między 0,25 a 1 μm. W jednej komórce może być od 50 do nawet 1000 lizosomów. Komórkami szczególnie bogatymi w lizosomy są leukocyty. Wewnątrz lizosomu znajduje się około 50 rodzajów **kwaśnych hydrolaz** (m.in. estarazy, glikozydazy i proteazy), które są syntetyzowane w RER, a następnie ulegają fosforylacji na terenie AG. Charakterystyczne ugrupowanie enzymów lizosomalnych jest rozpoznawane przez receptory w błonach trans diktiosomu. Po rozpoznaniu mannozo-6-fosforanu dochodzi do zamknięcia enzymów w pęcherzyki hydrolazowe, które łączą się następnie z endosomami. Niskie pH endosomu powoduje oddysocjowanie enzymów lizosomalnych od receptorów, a następnie ich aktywację. W wyniku pączkowania endosomów późnych dochodzi do powstania lizosomów. Optimum aktywności enzymów hydrolitycznych wynosi około 4,5–5, stąd takie pH jest wewnątrz lizosomu. Niskie pH jest utrzymywane przez **pompę protonową**, która transportuje aktywnie jony H^+ z cytozolu do wnętrza lizosomu. Błona lizosomu jest nieprzepuszczalna dla enzymów lizosomalnych, ale zawiera nośniki będące integralnymi białkami błonowymi, przenoszące produkty hydrolizy do cytozolu. Tworzą one systemy transportujące jony, substancje i związki niskocząsteczkowe przez błonę lizosomu. Obecnie znanych jest ponad 20 systemów transportujących. Dodatkowo wewnętrzna warstwa błony lizosomu jest pokryta oligosacharydami, które chronią błonę przed enzymami hydrolitycznymi.

Lizosomy przyjmują różny wygląd w zależności od zawartości i stanu czynnościowego. W niejednorodnej morfologicznie populacji lizosomów można wyróżnić lizosomy pierwotne oraz wtórne. **Lizosomy pierwotne** najczęściej znajdują się blisko AG i cechują się obecnością hydrolaz i brakiem substratów. Drugą grupę lizosomów stanowią **lizosomy wtórne**, które są powstają w wyniku fuzji lizosomu pierwotnego z pęcherzykami zawierającymi materiał, który ma zostać strawiony.

Lizosomy przeprowadzają procesy rozkładu, czyli lizy makrocząsteczek (białek, lipidów, kwasów nukleinowych oraz polisacharydów). Pełnią rolę w przebudowie struktur komórkowych w czasie wzrostu i różnicowania komórek. Mogą uczestniczyć w trawieniu materiału pobranego z zewnątrz (nazywane są wtedy heterolizosomami) lub biorą udział w lizie własnych struktur (wówczas nazywane są autolizosomami).

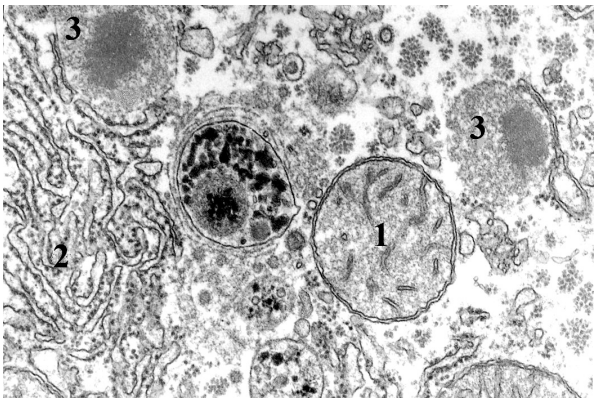
Niekiedy enzymy lizosomalne mogą być uwalniane poza komórkę, gdzie biorą udział w trawieniu składników macierzy zewnątrzkomórkowej. Po zakończeniu procesów trawienia lizosomy mogą przekształcać się w ciała resztkowe zawierające niestrawione składniki, które zazwyczaj pozostają w komórce.

Aspekt kliniczny

Istnieje wiele chorób pierwotnych i wtórnych, które są spowodowane zaburzeniami w aktywności enzymów hydrolitycznych i funkcjonowaniu lizosomów. W wyniku braku jednej z hydrolaz dochodzi do nagromadzenia wewnątrz lizosomu substratu dla brakującego enzymu, stąd choroby te określa się mianem **lizosomalnych chorób spichrzeniowych**. Przykładem choroby spichrzeniowej są mukopolisacharydozy, którym towarzyszy akumulacja glikozaminoglikanów w lizosomach, co skutkuje uszkodzeniem pozostałych elementów komórki. Wśród mukopolisacharydoz można wyróżnić **zespół Hurler**, w którym w lizosomach brakuje α-L-iduronidazy, co skutkuje akumulacją siarczanu heparanu i dermatanu. W przebiegu choroby obserwuje się pogorszenie stanu zdrowia, powiększenie wątroby i śledziony, karłowatość i zniekształcenie prawidłowych rysów twarzy.

Peroksysom

To pęcherzyk o średnicy między 0,2 a 1 μm, który jest otoczony błoną. W jednej komórce może być nawet kilkaset peroksysomów. Do komórek szczególnie bogatych w peroksysomy należą komórki tkanki tłuszczowej brunatnej, hepatocyty i komórki kanalików proksymalnych nerki. Organelle te zawierają we wnętrzu **katalazę**, oksydazę D-aminokwasów i moczanową. Enzymy mogą krystalizować w peroksysomie, tworząc rdzeń, tzw. krystaloid, który jest dobrze widoczny na elektronogramach w postaci gęstych elektronowo struktur (**Fot. 11**). Peroksysomy są połączone między sobą tzw. siateczką peroksysomową, w wyniku czego tworzą raczej przedział błonowy niż pojedyncze kuliste jednostki. Obecna koncepcja biogenezy peroksysomów zakłada, że pączkują one z siateczkowatego przedziału, w wyniku czego powstają nowe peroksysomy. Białka peroksysomowe są syntetyzowane na wolnych polirybosomach w cytozolu, skąd są importowane do peroksysomu. Peroksysomy swoją nazwę zawdzięczają nadtlenkowi wodoru, który jest wytwarzany przy udziale oksydaz i rozkładany przez katalazę przy jednoczesnym utlenieniu rozmaitych substratów.



Fot. 11. Elektronogram: 1 – mitochondrium; 2 – RER; 3 – peroksysom (dzięki uprzejmości prof. dr. hab. Stanisława Orkisza)

Peroksysomy mają ogromne znaczenie dla prawidłowego rozwoju i funkcjonowania organizmu. Neutralizacja szkodliwego nadtlenku wodoru nie jest jedynym procesem, w którym uczestniczą enzymy zawarte we wnętrzu tych organelli. Są one zaangażowane w proces β-oksydacji kwasów tłuszczowych, syntezę plazmalogenów będących składnikiem osłonek mielinowych, a także tlen uwolniony w reakcjach rozkładu nadtlenku wodoru bierze udział w utlenianiu wielu metabolitów, m.in. etanolu do mniej szkodliwego aldehydu octowego. Zachodzące w peroksysomach reakcje utleniania zużywają około 20% tlenu wykorzystywanego przez komórkę. Podczas tych reakcji dochodzi do uwalniania energii, która nie jest magazynowana w postaci ATP, tylko ulega rozproszeniu w postaci ciepła. Inny enzym, oksydaza moczanowa, która występuje w peroksysomach komórek wątroby ssaków z wyjątkiem małp człekokształtnych i człowieka, katalizuje reakcje rozkładu kwasu moczowego do allantoiny. Czas półtrwania peroksysomów wynosi w przybliżeniu około dwóch dni, co sugeruje, że ich biogeneza, aktywność biochemiczna i degradacja są procesami bardzo dynamicznymi.

Aspekt kliniczny

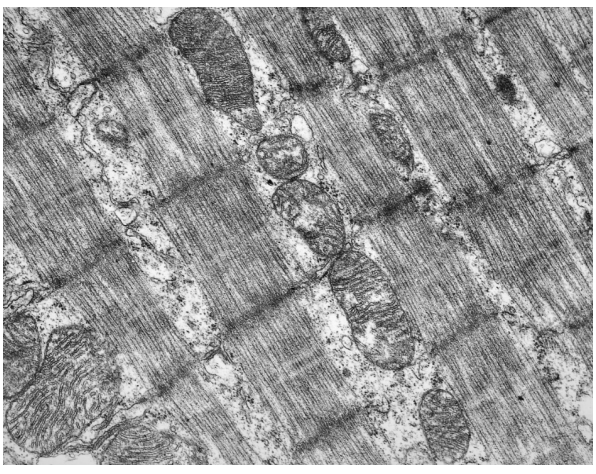
Adrenoleukodystrofia sprzężona z chromosomem X z częstością występowania 1:17000 jest uwarunkowaną recesywnie, postępującą chorobą metaboliczną spowodowaną defektem genu kodującego błonowe białko transportowe ABCD1 dostarczające długołańcuchowych kwasów tłuszczowych do peroksysomu. Zaburzenie procesu β-oksydacji powoduje akumulację w organizmie kwasów tłuszczowych. Choroba ta prowadzi do postępującej demielinizacji w OUN oraz zaburza steroidogenezę w korze nadnerczy i w jądrach.

Mitochondrium

To organelle komórkowe otoczone dwiema błonami, o kształcie wydłużonych laseczek, niteczek lub ziaren (**Fot. 10, 11**). Średnica mitochondrium wynosi około 0,5 μm, a jego długość mieści się w zakresie od 2 do 5 μm. Mitochondria występują we wszystkich komórkach jądrzastych. Pojedyncza komórka może zawierać od kilku do kilku tysięcy mitochondriów, lecz ich liczba w komórce waha się w dużym zakresie. Szczególnie dużo mitochondriów występuje w komórkach wykonujących intensywną pracę chemiczną, mechaniczną lub fizyczną, w których mogą one zajmować nawet 20% objętości komórki. Lokalizacja mitochondriów w komórce nie jest stała. Mają one zdolność do przemieszczania się do miejsca o zwiększonym zapotrzebowaniu na energię, wykorzystując ruchy cytoplazmy lub elementy cytoszkieletu.

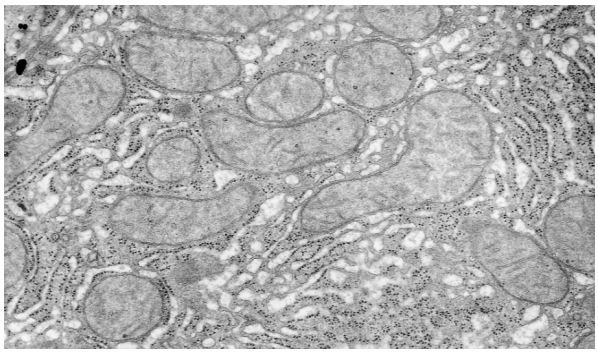
Mitochondrium otoczone jest dwiema błonami – zewnętrzną i wewnętrzną, z których każda

jest typową dwuwarstwą lipidową zawierającą wiele wyspecjalizowanych białek transbłonowych. Błona zewnętrzna jest gładka, posiada liczne kanały tworzone przez poryny, a także zawiera duże ilości cholesterolu i fosfatydyloinozytolu. Z kolei błona wewnętrzna jest bogata w białka, w tym zawiera wiele białek unikatowych, które nie występują w innych miejscach w komórce. Charakterystyczny dla niej fosfolipid, jakim jest **kardiolipina**, zmniejsza przepuszczalność tej błony, przyczyniając się do większej wydajności energetycznej oddychania komórkowego. Błona wewnętrzna cechuje się też wysoką selektywnością przepuszczalności i zawiera specjalne systemy transportowe dla wybranych związków. Na szczególną uwagę zasługują nośniki nukleotydów adenylanowych (zwanych translokazą ATP i ADP), nieorganicznych fosforanów oraz anionów di- i trikarboksylowych. Ponadto błona ta ulega charakterystycznym sfałdowaniom, wytwarzając **grzebienie**, które dają charakterystyczny wygląd mitochondriów na elektronogramach. Grzebienie te mogą leżeć pod różnym kątem – najczęściej położone są prostopadle do osi długiej organellum i mają kształt blaszek. Mitochondria, które zawierają taki układ grzebieni, nazywa się **mitochondriami blaszkowatymi** lub lamelarnymi. Drugim typem mitochondriów występujących w komórkach steroidotwórczych są **mitochondria tubularne**, czyli cewkowate, w których grzebienie mają kształt rurek o przekroju okrągłym. Nasilenie pofałdowania błony jest zależne od potrzeb energetycznych komórki (**Fot. 12, 13**).



Fot. 12. Elektronogram mitochondriów w tkance mięśniowej prążkowanej szkieletowej (dzięki uprzejmości prof. dr. hab. Stanisława Orkisza)

Między błonami występuje **przestrzeń międzybłonowa**, która jest miejscem o najniższym pH w całym mitochondrium. Przestrzeń jest słabo dostrzegalna w mitochondriach mało aktywnych. Wnętrze mitochondrium wypełnia macierz zwana **matriks mitochondrialnym**, która ma konsystencję żelu i zawiera koliste DNA, rybosomy mitochondrialne o cechach bakteryjnych (55S), ciałka gęste oraz cząsteczki organiczne i nieorganiczne. **Mitochondrialne DNA** różni się od jądrowego kształtem, zawartością par GC, gęstością i temperaturą topnienia. Mitochondria zawierają 37 genów, lecz syntetyzują jedynie 13 białek błony wewnętrznej. Pozostałe białka, w tym enzymy, są syntetyzowane przez rybosomy cytoplazmatyczne pod kontrolą DNA jądrowego, a następnie są transportowane do mitochondrium.



Fot. 13. Elektronogram mitochondriów (dzięki uprzejmości prof. dr. hab. Stanisława Orkisza)

Główną funkcją mitochondriów jest synteza ATP na drodze fosforylacji oksydacyjnej, co wymaga współdziałania wielu składników, w tym elementów łańcucha oddechowego i syntazy ATP. W trakcie przenoszenia elektronów składniki łańcucha oddechowego wewnętrznej błony wykorzystują uwalnianą energię do „pompowania" protonów z macierzy do przestrzeni międzybłonowej. Powstały gradient protonowy służy jako źródło energii do syntezy ATP. **Syntaza ATP** znajduje się w błonie wewnętrznej i nazywana jest grzybkiem mitochondrialnym. Jest to kompleks złożony z kilkunastu podjednostek tworzących część hydrofobową, zanurzoną w błonie (nazwaną F0), i hydrofilową, skierowaną do macierzy mitochondrialnej (F1). Fragment F0 stanowi kanał dla przepływających protonów. Fragment F1 jest zbudowany z trzech podjednostek α i trzech podjednostek β, które położone są naprzemiennie, tworząc heksamer. Oprócz tego występują podjednostki γ, δ i ε tworzące ramię centralne enzymu. Miejsca katalityczne znajdują się w każdej z trzech podjednostek β w punkcie styku pomiędzy podjednostkami α i β.

Grzybek działa jak „turbina molekularna", co oznacza, że protony powracające z przestrzeni międzybłonowej do macierzy zgodnie z gradientem stężenia wprawiają fragment F0 w ruch obrotowy. Mechaniczna energia tarcia fragmentu F0 względem nieruchomego F1 powoduje cykliczną zmianę konformacji w miejscach katalitycznych w podjednostce β, prowadząc do fosforylacji ADP do ATP. Syntaza ATP funkcjonuje odmiennie, gdy spada potencjał wewnętrznej błony mitochondrialnej. Przeprowadza wtedy reakcję hydrolizy ATP i pompuje jednocześnie protony do przestrzeni międzybłonowej.

W komórkach tkanki tłuszczowej brunatnej mitochondria wytwarzają energię, która jest przekształcana na ciepło. W tym przypadku w błonie wewnętrznej występuje białko **UPC-1**, zwane termogeniną, mające postać kanału jonowego przepuszczalnego dla jonów wodorowych. Białko to przepuszcza część protonów do macierzy mitochondrialnej, co powoduje rozproszenie energii i jej emisję w postaci ciepła. Termogenina została także odnaleziona w tzw. beżowej tkance tłuszczowej, co jest związane z główną funkcją tej tkanki, czyli produkcją energii. Dodatkowo w warunkach długotrwałego narażenia na niską temperaturę dochodzi do wzrostu poziomu tego białka w mitochondriach żółtej tkanki tłuszczowej.

Na terenie matriks mitochondrialnego zachodzi szereg procesów, do których należy dekarboksylacja oksydacyjna pirogronianu, cykl kwasów trikarboksylowych, dwa etapy cyklu mocznikowego, trzy etapy biosyntezy układu porfirynowego, β-oksydacja i wydłużanie łańcuchów kwasów tłuszczowych.

Ponadto mitochondria regulują przeżywanie komórek i ich śmierć przez apoptozę, a także generują reaktywne formy tlenu, które wchodzą łatwo w reakcje z biomolekułami, prowadząc do ich uszkodzenia.

Aspekt kliniczny

Choroby mitochondrialne wynikają z nieprawidłowego funkcjonowania fosforylacji oksydacyjnej – łańcucha oddechowego i syntazy ATP. Jest to zróżnicowana grupa chorób dziedzicznych o szerokim spektrum objawów klinicznych, mogących pojawić się w każdym wieku. Mogą one być wynikiem mutacji zarówno w mitochondrialnym DNA, jak i DNA jądrowym. Przykładem choroby wynikającej z mutacji punktowej w mitochondrialnym DNA jest **zespół MELAS** (zespół: miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, incydenty podobne do udarów).

Cytoszkielet

Nadaje komórkom kształt i sztywność. Ponadto organizuje wnętrze komórki, gdyż bierze udział w rozmieszczeniu organelli i transporcie wewnątrzkomórkowym. Jest zaangażowany w ruch komórki i jej ekspansję w środowisku, podział komórki oraz mechaniczne oddziaływanie z otoczeniem. Jest zorganizowany przez trzy główne elementy: mikrotubule, mikrofilamenty oraz filamenty pośrednie.

Mikrotubule

Zbudowane są z heterodimerów **α-** i **β-tubuliny**, które w obecności GTP polimeryzują i tworzą protofilamenty. Zdecydowana większość kompletnych mikrotubul zbudowana jest z 13 protofilamentów, które agregują bocznie i ułożone są koncentrycznie obok siebie. Rozpowszechnionym wyjątkiem są niekompletne mikrotubule dubletów (w budowie aksonemy rzęski) lub triplety (w budowie centrioli). Średnica zewnętrzna mikrotubuli wynosi 25 nm, a wewnętrzna – 15 nm. Te elementy cytoszkieletu powstają w **centrum organizacji mikrotubul** zwanym **centrosomem**. Znajdują się tam struktury zbudowane z γ-tubuliny, z których każda stanowi punkt startowy lub miejsce inicjacji wzrostu pojedynczej mikrotubuli. Mikrotubule są strukturami spolaryzowanymi – ciągle następuje ich przebudowa polegająca na polimeryzacji (biegun dodatni, gdy jest wysokie stężenie tubuliny i niskie jonów wapniowych, szybkie tempo dobudowywania podjednostek tubuliny) i depolimeryzacji (biegun ujemny, gdy zachodzi hydroliza GTP przyłączonego do heterodimerów, wolne tempo dobudowywania podjednostek tubuliny). Polarność mikrotubul ma duże znaczenie nie tylko dla ich montażu, ale również dla funkcji, jaką mają pełnić po uformowaniu. Struktury te mogą być labilne, co oznacza, że pojawiają się czasowo m.in. w trakcie organizacji wrzeciona podziałowego, lub trwałe, gdy budują aksonemę rzęski lub centriole. Dodatkowo w komórce występują **białka, które towarzyszą mikrotubulom** (ang. *microtubule-associated proteins*, MAP). Zapewniają one stabilność mikrotubulom, hamując ich depoli-

meryzację. Białko tau należy do najlepiej przebadanych białek MAP. Jest to małocząsteczkowe MAP i stanowi integralny składnik splotów neurofibrylarnych, które są wyznacznikiem degeneracji w chorobie Alzheimera.

Z mikrotubulami współpracują także białka motoryczne, takie jak **kinezyna** i **dyneina**, zwane też białkami kroczącymi, które odpowiadają za ATP-zależny transport organelli i pęcherzyków wzdłuż mikrotubul w obrębie komórki. Warto podkreślić, że białka obydwu rodzin przemieszczają się po mikrotubuli w przeciwnych kierunkach. Otóż kinezyny odpowiedzialne są za transport odśrodkowy, a dyneiny za transport dośrodkowy. Przypuszcza się, że mikrotubule biorą udział w determinowaniu właściwej organizacji i lokalizacji AG.

Aspekt kliniczny

Tubulina stanowi cel dla wielu związków, w tym leków i trucizn. **Niektóre alkaloidy** (m.in. kolchicyna wyizolowana z zimowita jesiennego oraz winkrystyna i winblastyna z barwinka różowego) **wiążą się z tubuliną**, poprzez co hamują polimeryzację mikrotubul, co prowadzi do zaburzeń powstawania wrzeciona podziałowego i w efekcie zatrzymanie mitozy w fazie metafazy. Kolchicyna z powodu znacznej toksyczności nie jest stosowana w leczeniu chorób przewlekłych, podczas gdy winkrystyna i winblastyna są wykorzystywane jako leki w leczeniu nowotworów złośliwych (m.in. chłoniaka Hodgkina). Podobne działanie wykazują leki cytotoksyczne z grupy taksanów w niskich stężeniach (paklitaksel wyizolowany z kory cisa i docetaksel wyizolowany z igieł cisa). Ich mechanizm działania polega na hamowaniu depolimeryzacji mikrotubul, a zatem stabilizują wrzeciono podziałowe, uniemożliwiając podział chromosomów między dwie potomne komórki, co w konsekwencji prowadzi do śmierci komórki.

Centriole

To cylindryczne struktury o średnicy 200 nm, zbudowane z dziewięciu tripletów mikrotubul koncentrycznie rozmieszczonych na kształt turbiny. Mikrotubule łączą się ze sobą w triplety za pomocą białek fibrylarnych, a ściany dwóch mikrotubul zbudowane są z 11, a nie 13 protofilamentów, tak jak w wolnej mikrotubuli. Do wnętrza centrioli dochodzą promieniście włókienka białkowe wiążące jony wapniowe.

W komórkach interfazowych obok dojrzałej centrioli pierwotnej występuje zwrócona do niej prostopadle centriola wtórna, która tworzy **centrosom** inicjujący polimeryzację mikrotubul. Centrosom pełni niezwykle istotne funkcje zarówno w komórkach spoczynkowych, jak i w trakcie podziału komórkowego. W interfazie stanowi główne centrum organizacji mikrotubul, uczestnicząc w regulacji kształtu komórki, rozmieszczenia i integralności organelli, transportu wewnątrzcytoplazmatycznego czy odpowiedzi na sygnały zewnątrzkomórkowe. W profazie podziału komórki centrosomy ulegają duplikacji i rozchodzą się do przeciwległych biegunów komórki, gdzie organizują wrzeciono podziałowe. Centriole budują również ciałka podstawowe wici i rzęsek.

Aspekt kliniczny

Liczba centrioli w komórce podlega ścisłej regulacji. Zbyt duża ich liczba w komórkach proliferujących (m.in. w licznych typach nowotworów) prowadzi do powstania większej liczby centrosomów, a w konsekwencji do powstania wielobiegunowego wrzeciona podziałowego, nierównego rozdziału chromosomów do komórek potomnych i niestabilności genetycznej komórki. Z drugiej strony zbyt mała liczba centrioli w komórkach nabłonka migawkowego uniemożliwia wytworzenie odpowiedniej liczby rzęsek. Prowadzi to do zmniejszonego przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego, spowolnionego transportu komórki jajowej do macicy, a także mało wydajnego usuwania śluzu wraz z zanieczyszczeniami z dróg oddechowych, co z kolei powoduje chroniczne infekcje dróg oddechowych.

Mikrofilamenty

Mikrofilament (filament cienki, filament aktynowy) zbudowany jest z **aktyny G**, która w obecności ATP łatwo polimeryzuje w **aktynę F** i finalnie składa się z dwóch łańcuchów polipeptydowych spiralnie zwiniętych i tworzących α-helisę. Proces polimeryzacji aktyny G jest szybki i łatwo inicjowany, a polimeryzacja zachodzi na końcu plus, podczas gdy depolimeryzacja ma miejsce na końcu minus, co powoduje przesuwanie filamentów w komórce przy

zachowaniu tej samej długości. Średnica mikrofilamentu wynosi 6–7 nm. Filamenty są cienkie, giętkie oraz elastyczne, a także, podobnie jak mikrotubule, mogą być trwałe lub nietrwałe. Z filamentami aktynowymi oddziałują liczne białka zwane **białkami wiążącymi aktynę** (ang. *actin-binding proteins*, ABP). Do ABP należą białka, które wiążą się z aktyną G, co ułatwia (profilina) lub hamuje (tymozyna) polimeryzację. Oprócz tego wśród ABP są białka wiążące filamenty między sobą (wilina, fascyna), kotwiczące filamenty do struktur komórki (spektryna), formujące siateczkę mikrofilamentów (filamina), stabilizujące mikrofilamenty (tropomiozyna) lub uczestniczące w ruchu komórek (białka motoryczne – miozyna I i II).

Mikrofilamenty tworzą dynamiczne pokłady w większości komórek, a szczególnie gęstą ich sieć można zaobserwować w pobliżu błony komórkowej (tzw. kora komórki). Stanowią rdzeń mikrokosmków, a w niektórych komórkach skupiają się pod błoną komórkową w szczytowej części komórki, tworząc tzw. siateczkę graniczną. Ponadto tworząc pierścień kurczliwy, odpowiadają za cytokinezę, tworzą włókna naprężeniowe oraz biorą udział w organizacji połączeń międzykomórkowych. Są zaangażowane w tworzenie tymczasowych uwypukleń w wiodącej stronie pełzającej komórki, czyli filipodiów i lamelipodiów. **Filipodium** to cienka, sztywna i długa wypustka komórki o długości 5–10 μm i szerokości 0,1 μm, która powstaje w celu „badania" środowiska wokół komórki. Uważa się, że struktury te powstają przez dynamiczną polimeryzację filamentów aktynowych, które rozciągają błonę komórkową bez jej rozrywania. Z kolei **lamelipodium** stanowi szeroką i falującą wypustkę, która tworzy się na wiodącej krawędzi komórki. Powstaje w wyniku lokalnej polimeryzacji aktyny, której towarzyszy depolimeryzacja kory komórki i upłynnienie cytoplazmy. W tym samym czasie w tylnej części komórki dochodzi do skurczu, co jest spowodowane oddziaływaniem miozyny z filamentami aktynowymi i w konsekwencji prowadzi do przemieszczenia się komórki.

Filamenty pośrednie

Stanowią grupę białek włókienkowych o średnicy 8–12 nm, które cechują się większą sztywnością fizyczną niż pozostałe elementy cytoszkieletu. Pojedyncza cząsteczka białka, monomer, zawiera fragmenty globularne zarówno na N-końcu, jak i na C-końcu, które połączone są domeną środkową o strukturze α-helisy. Monomery owijają się wokół siebie, tworząc dimery, a stabilne dimery łączą się dachówkowato, tworząc protofilament. Dopiero osiem splecionych spiralnie protofilamentów tworzy właściwy filament pośredni.

Filamenty te nie wykazują biegunowości i raz spolimeryzowane, stanowią najbardziej trwały element cytoszkieletu. Ich rozpad jest regulowany fosforylacją. Filamenty pośrednie występują zarówno na terenie cytoplazmy, jak i jądra. Znajdują się we wszystkich komórkach, ale szczególnie dużo filamentów pośrednich mają komórki podatne na urazy. Na ogół jeden rodzaj komórki ma jeden główny typ filamentów, ale wyróżnia się sześć typów filamentów pośrednich:

- typ I: filamenty zbudowane z kwaśnej keratyny,
- typ II: filamenty zbudowane z obojętnej i zasadowej keratyny,
- typ III: filamenty zbudowane z wimentyny, desminy, kwaśnego włóknistego białka tkanki glejowej,
- typ IV: neurofilamenty,
- typ V: filamenty laminowe blaszki jądrowej wszystkich komórek,
- typ VI: filamenty nestyny.

Filamenty keratynowe (czyli cytokeratynowe, tonofilamenty, tonofibryle) występują głównie w komórkach nabłonkowych i ich wytworach, zwłaszcza tych narażonych na działanie dużych sił mechanicznych (np. naskórek). Z kolei **filamenty wimentynowe** są charakterystyczne dla komórek tkanki łącznej, desminowe – dla komórek tkanki mięśniowej, a **glejowe** – dla tkanki nerwowej.

Filamenty pośrednie biorą udział w utrzymaniu kształtu komórek, wzmacniają je mechanicznie i odpowiadają za usytuowanie różnych struktur komórkowych w określonym miejscu, co stabilizuje cały cytoszkielet. Są zaangażowane w organizację połączeń międzykomórkowych.

Zróżnicowanie szczytowej powierzchni komórek

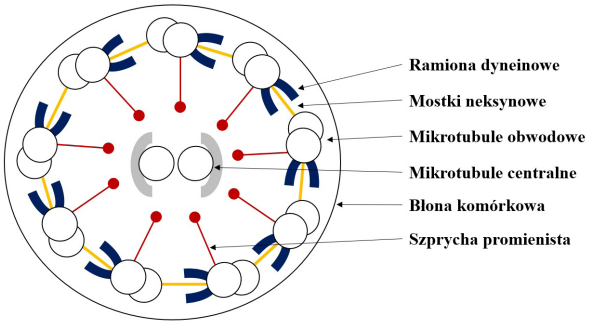
Szczytowa powierzchnia komórek tkanki nabłonkowej, która ma kontakt ze środowiskiem zewnętrznym, może posiadać dwa rodzaje palczastych wypustek cytoplazmatycznych otoczonych błoną komórkową. Na powierzchni komórek mogą występować rzęski, zwane migawkami, które mają zdolność do ruchu i odpowiadają za przesuwanie śluzu,

który pokrywa nabłonek. Wraz ze śluzem przenoszone są zanieczyszczenia (nabłonek dróg oddechowych) lub komórka jajowa (nabłonek wyścielający jajowód). Ponadto na powierzchni komórek mogą występować pojedynczo lub w skupiskach mikrokosmki. Szczególnie liczne mikroskosmki tworzą tzw. brzeżek szczoteczkowy, zwany również rąbkiem prążkowanym, występujący na powierzchni nabłonka jelitowego, którego rolą jest zwiększanie powierzchni chłonnej jelita.

Rzęski

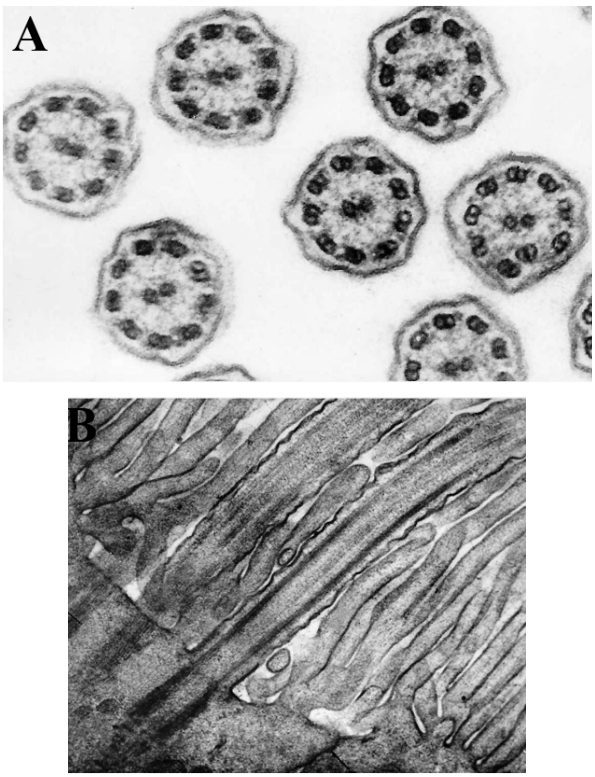
Rzęska, zwana migawką, ma długość 7–10 μm, a jej średnica wynosi 0,2 μm. Zasadniczo wyróżnia się dwa typy rzęsek: rzęski ruchome oraz rzęski nieruchome czuciowe, zwane pierwotnymi. Oba typy różnią się pod względem budowy i funkcji pełnionej w organizmie.

Rzęski ruchome mogą występować pojedynczo, ale ich liczba na wolnej powierzchni komórki może dochodzić nawet do 250. Rzęska ruchoma otoczona jest błoną komórkową, pod którą znajduje się aparat ruchowy zwany aksonemą. **Aksonema** ma charakterystyczny układ – tworzy ją dziewięć dubletów mikrotubul ułożonych obwodowo oraz dwie mikrotubule położone centralnie, które nie są połączone ze sobą. Mikrotubule w parach połączone są białkiem tektyną, a dublety mikrotubul połączone są elastycznym wiązaniem neksynowym, zwanym mostkiem neksynowym. Oprócz tego w strukturze aksonemy występują zewnętrzne i wewnętrzne ramiona zbudowane z białka motorycznego dyneiny, umożliwiające przesuwanie się dubletów względem siebie. Głowy dyneiny są miejscem wiązania i hydrolizy ATP, a więc charakteryzują się one aktywnością ATPazy i są odpowiedzialne za aktywność motoryczną kompleksu dyneinowego. Od par mikrotubuli odchodzą promieniście ku środkowi aksonemy białkowe szprychy promieniste. Część rzęski wychodząca poza komórkę nazywa się łodygą (**Ryc. 9, Fot. 14**). Poniżej łodygi aksonema przechodzi w **ciałko podstawowe** o zmienionym układzie mikrotubul. Mikrotubule centralne zanikają, a do dubletów mikrotubul leżących obwodowo dołącza dodatkowa mikrotubula, tworząc triplet. Ciałko podstawowe bierze udział w przyspieszaniu polimeryzacji tubuliny i koordynuje ruch mikrotubul. W głębi cytoplazmy ciałko podstawowe przechodzi w **aparat korzonkowy**, który zakotwicza rzęskę w cytoszkielecie.



Ryc. 9. Przekrój poprzeczny przez łodygę rzęski ruchomej

Ruch migawek ma dwie fazy – aktywną oraz bierną – które przypominają „uderzenie bicza". Faza aktywna polega na zgięciu łodygi w jedną stronę do zewnętrznej warstwy śluzu i jest zależna od dyneiny. Druga faza polega na biernym wyprostowaniu rzęski i jest zależna od neksyny, a zgięta rzęska po zakreśleniu elipsy wraca do położenia wyjściowego. Każdy cykl trwa zwykle około 0,1 s.



Fot. 14. Elektronogram rzęski ruchomej: A – przekrój poprzeczny; B – przekrój podłużny (dzięki uprzejmości prof. dr. hab. Stanisława Orkisza)

Ruch rzęsek jest zsynchronizowany, dzięki czemu kolejne rzęski zginają się i prostują z opóźnieniem w stosunku do siebie. Generuje to ściśle określony wzór rzęsek poruszających się rytmicznie, co w konsekwencji można obserwować w posta-

ci fal metachronalnych i jest porównywane do „falującego łanu zboża". Rzęski ruchome występują na powierzchni apikalnej komórek nabłonka wyścielającego drogi oddechowe, ucho środkowe i trąbkę Eustachiusza, jajowody oraz tworzone są przez plemniki (w tym przypadku nazywane są wiciami).

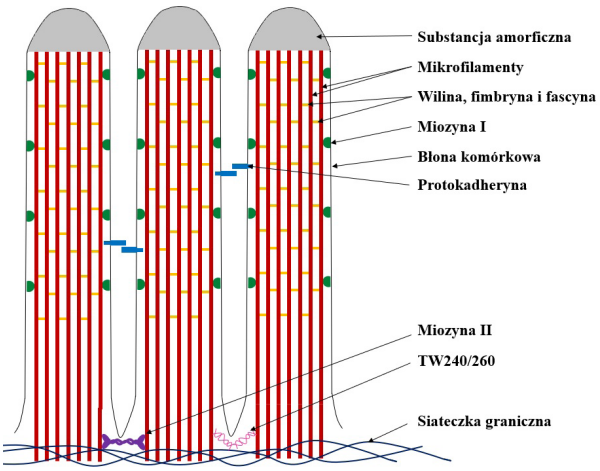
Rzęski nieruchome cechują się z reguły nieco odmienną strukturą i są pozbawione pary centralnej mikrotubul. U człowieka rzęski pierwotne tworzone są jako pojedyncze struktury przez wiele komórek będących w fazie G1 lub G0 cyklu komórkowego. W związku z obecnością receptorów w błonie tych rzęsek obecnie uważa się, że pełnią one funkcje sensoryczne.

Aspekt kliniczny

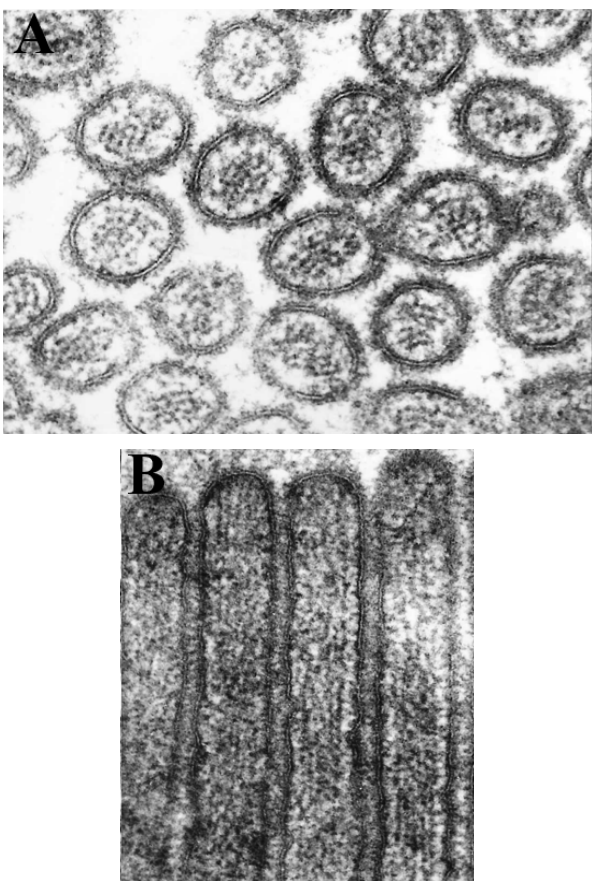
Pierwotna dyskineza rzęsek jest rzadką genetycznie uwarunkowaną chorobą, która jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Choroba jest wywołana mutacją genu kodującego dyneinę, w związku z tym obserwuje się nieprawidłowości w budowie aksonemy, takie jak całkowity brak ramion dyneinowych, brak ramion dyneinowych zewnętrznych lub wewnętrznych, nieprawidłowy układ i zaburzenia liczby mikrotubul w aksonemie. Objawy kliniczne dotyczące głównie górnych i dolnych dróg oddechowych wynikają z upośledzenia funkcjonowania rzęsek na powierzchni nabłonków dróg oddechowych. Choroba powoduje też defekt budowy plemników, co jest przyczyną bezpłodności u mężczyzn.

Mikrokosmki

Są wypustkami cytoplazmy o długości 0,5–2,0 μm i średnicy 0,1 μm. Na powierzchni jednej komórki może być od 1500 do 3000 mikrokosmków. Mikrokosmek otoczony jest błoną komórkową, pod którą znajduje się rdzeń zbudowany z pęczka filamentów aktynowych, które są ułożone równolegle do siebie. Szczytową część mikrokosmka stanowi amorficzna substancja. Filamenty połączone są między sobą białkami z grupy ABP, czyli wiliną, fascyną i fimbryną. Z błoną komórkową łączą się za pomocą mostków miozyny I zbudowanych z białka o masie cząsteczkowej 110 kDa i kalmoduliny. Mikrokosmki są połączone ze sobą za pomocą białek z grupy protokadheryn. Koniec filamentów zanurzony jest w cytoplazmie komórki w tzw. siateczce granicznej. W strefie międzykorzonkowej znajduje się gęsty sieciujący materiał, który łączy ze sobą pod różnymi kątami filamenty aktynowe. Do białek występujących w tej strefie można zaliczyć miozynę II i białko TW240/260 tworzące stabilne tetrametry (**Ryc. 10, Fot. 15**).



Ryc. 10. Przekrój podłużny przez mikrokosmki



Fot. 15. Elektronogram mikrokosmka: A – przekrój poprzeczny; B – przekrój podłużny (dzięki uprzejmości prof. dr. hab. Stanisława Orkisza)

Mikrokosmki występują na apikalnej powierzchni komórek nabłonka jelitowego, kanalika proksymalnego i dystalnego nefronu. Szacuje się, że

dzięki obecności brzeżka szczoteczkowego na apikalnej powierzchni nabłonka jelitowego powierzchnia chłonna jest zwiększona 30-krotnie. Brzeżek szczoteczkowy jest pokryty grubym glikokaliksem, w który znajdują się enzymy hydrolityczne.

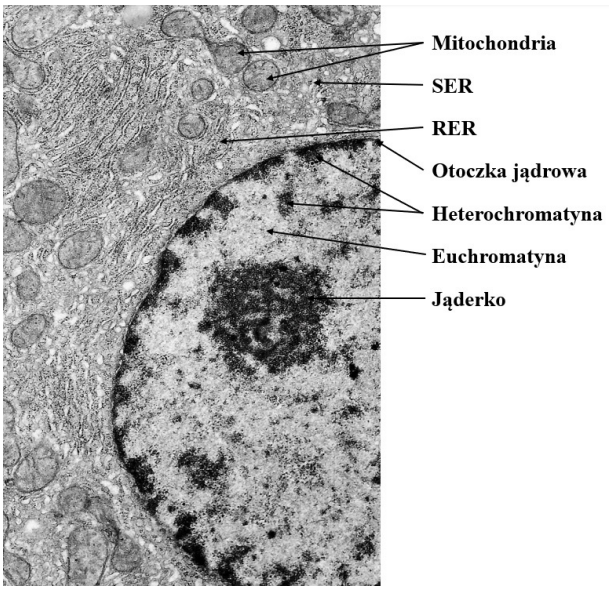
Szczególną odmianą mikrokosmków są stereocilia, które mają długość 25 μm. Struktury te występują na powierzchni komórek nabłonka wyścielającego najądrze oraz komórek rzęsatych w uchu wewnętrznym.

JĄDRO KOMÓRKOWE

Obecność jądra komórkowego jest charakterystyczną cechą wszystkich komórek eukariotycznych z wyjątkiem tych, które wtórnie je utraciły w trakcie różnicowania, czyli czerwonych krwinek, komórek warstwy zrogowaciałej naskórka i włókien soczewkowych. Większość komórek to **monokariocyty**, jednak występują również komórki posiadające dwa jądra komórkowe, czyli **bikariocyty** (hepatocyt oraz komórka baldaszkowata) oraz **polikariocyty** (megakariocyt oraz osteoklast).

W jądrze komórkowym znajduje się 99% materiału genetycznego komórki. Średnica jądra diploidalnego wynosi 5–10 μm i zależy od typu komórki, jej wieku oraz stanu funkcjonalnego. Jednak przyjmuje się, że jądro stanowi około 10% objętości komórki. W komórkach prawidłowych ma kształt okrągły lub owalny, który zmienia się podczas degeneracji komórki. Na preparatach histologicznych barwionych hematoksyliną i eozyną jądro komórkowe jest wybarwione barwnikiem zasadowym, czyli hematoksyliną, gdyż jest zasadochłonne.

Jądro jest oddzielone od cytoplazmy otoczką jądrową, pod którą znajduje się blaszka jądrowa (**Fot. 16**). Wnętrze jądra wypełnia płyn zwany karioplazmą lub nukleoplazmą, podobny w składzie do cytozolu. Głównym składnikiem jądra jest chromatyna. Dodatkowo na terenie jądra znajdują się jąderka, macierz jądrowa budująca nukleoszkielet oraz struktury ziarniste. W jądrze występuje wiele ważnych receptorów białkowych, które są czynnikami transkrypcji. Wśród nich można wyróżnić receptory dla hormonów steroidowych, hormonów tarczycy, witaminy D i lipidów. Związanie ligandów do ich receptorów prowadzi do aktywacji genów oraz regulacji kluczowych procesów metabolicznych i rozwojowych.

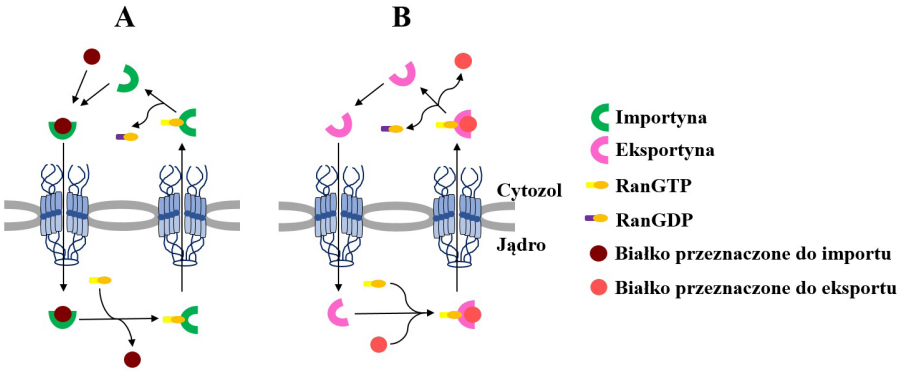


Fot. 16. Elektronogram jądra komórkowego (dzięki uprzejmości prof. dr. hab. Stanisława Orkisza)

Otoczka jądrowa

Składa się z dwóch błon – zewnętrznej i wewnętrznej – między którymi znajduje się przestrzeń okołojądrowa o szerokości 30–50 nm. Zewnętrzna błona otoczki stanowi przedłużenie RER, dlatego może posiadać rybosomy na powierzchni. Otoczka zostaje rozerwana i pofragmentowana na początku mitozy dzięki aktywności układu dyneina–mikrotubule. Dyneina związuje się z zewnętrzną błoną otoczki i przesuwa wzdłuż mikrotubuli, powodując jej napięcie, a w konsekwencji pęknięcie. Otoczka nie jest ciągła i posiada liczne pory, czyli miejsca, gdzie dwie błony stykają się ze sobą. W związku z tym, że otoczka jądrowa złożona jest z dwóch błon, to transport na drodze cytoplazma–jądro odbywa się wyłącznie przez **pory jądrowe**. Średnica struktury pora jądrowego wynosi 120 nm, podczas gdy kanał pora ma około 5 nm. Por jądrowy ma kształt oktagonalny, w wierzchołkach którego znajdują się kompleksy porowe zbudowane z nukleoporyn. Kompleksy porowe przyłączone są do błon otoczki przez glikoproteiny. Nukleoporyny, poza częścią centralną, tworzą dwa pierścienie po obu stronach, skąd odchodzą włókienka skierowane do cytoplazmy oraz koszyk jądrowy znajdujący się na terenie jądra.

Podczas gdy makrocząsteczki mniejsze niż 40 kDa mogą biernie dyfundować przez pory, większość białek pełniących funkcje w jądrze wykorzystuje aktywny transport za pośrednictwem nośnika. Większe cząsteczki są transportowane przez kanał



Ryc. 11. Schemat transportu przez pory jądrowe: A – import B – eksport

pora przy udziale białek-receptorów nazywanych **karioferynami** (importyn i eksportyn). Obecność w transportowanych cząstkach specjalnej sekwencji aminokwasowej, zwanej **sygnałem lokalizacji jądrowej** (ang. *nuclear localization signal*, NLS), decyduje o docelowej lokalizacji jądrowej. NLS może stanowić pojedynczą sekwencję złożoną z 4–8 aminokwasów, wśród których cztery lub więcej reszt aminokwasowych jest dodatnio naładowanych, czyli zawiera argininę lub lizynę. Dodatkowo NSL może mieć strukturę złożoną z dwóch sekwencji 2–3 dodatnio naładowanych aminokwasów, które są oddzielone 9–12-aminokwasowym regionem łącznikowym, który zawiera kilka reszt proliny. Transportowane białko po rozpoznaniu sygnału przez importynę w cytoplazmie jest wiązane przez włókienka zwrócone do cytoplazmy, które przesuwają je w stronę transportera. W wyniku konformacyjnego odkształcenia transportera otwiera się kanał umożliwiający import cząstek. Analogicznie przebiega transport z jądra do cytozolu, jednak w tym przypadku transportowane cząsteczki posiadają sekwencję **sygnału jądrowego eksportu** (ang. *nuclear export signal*, NES), który jest rozpoznawany przez eksportyny. NES stanowi krótką sekwencję aminokwasową (najczęściej 8–11 reszt) bogatą w leucynę. Kompleks cząsteczki i eksportyny jest przenoszony do cytozolu, gdzie białko jest uwalniane. Szlaki transportu są regulowane przez małe białko Ran o aktywności GTPazy, które występuje w cytoplazmie w formie Ran-GDP, a w jądrze jest związane z GTP (**Ryc. 11**).

Liczba porów w otoczce jądrowej zależy od intensywności transportu, a zatem aktywności komórki. Szacuje się, że hepatocyt może mieć 3000–7000 porów, podczas gdy komórki o wysokiej aktywności metabolicznej posiadają nawet do kilkudziesięciu milionów porów. Jeden por jądrowy może przeprowadzać 1000 translokacji na sekundę.

Blaszka jądrowa

Blaszka jądrowa o grubości 30–100 nm składa się z cienkiej warstwy filamentów pośrednich typu V zbudowanych z lamin typu A (lamina A i C) lub lamin typu B (lamina B_1 i B_2) stanowiących do 50% białek blaszki jądrowej oraz białek globularnych przylegających do wewnętrznej błony otoczki. Laminy są syntezowane przez wolne rybosomy w cytoplazmie, a następnie transportowane do jądra, gdzie są przyłączane do już istniejącej sieci. Blaszka jądrowa powstaje w wyniku oddziaływania dwóch łańcuchów polipeptydowych lamin, w których regiony α-helikalne owijają się wokół siebie, tworząc strukturę zwiniętej spirali. Białka te łączą się z otoczką jądrową przez białka integralne lub peryferyjne, wśród których najważniejsze to polipeptyd 1 i 2 oraz emeryna. Laminy posiadają w swojej strukturze NLS na swoim C-końcu i wykazują typowe cechy struktury trzeciorzędowej. Są wysoce konserwatywne pod względem długości i sekwencji aminokwasowej.

Blaszka odpowiada za utrzymanie kształtu jądra, stabilizuje kompleksy porów oraz chromatynę. Na początku mitozy laminy blaszki jądrowej ulegają fosforylacji, co skutkuje depolimeryzacją filamentów pośrednich i fragmentacją blaszki.

Chromatyna

To kompleks DNA, białek niehistonowych i histonów. Białka niehistonowe stanowią zróżnicowaną grupę białek, zarówno o dużej, jak i małej masie cząsteczkowej. Wśród nich są białka enzymatyczne, które syntezują i modyfikują kwasy nukleinowe, regulatorowe (odpowiadające za regulację aktywności genów) oraz strukturalne (związane z przestrzenną organizacją chromatyny). Z kolei **histony** mają nie-

wielką masę cząsteczkową, charakteryzują się dużą zawartością aminokwasów zasadowych, zwłaszcza lizyny i argininy. W zależności od wzajemnych proporcji argininy i lizyny wyróżnia się pięć klas tych białek: H1, H2A, H2B, H3 i H4. Są to białka o dość konserwatywnej strukturze i nie są charakterystyczne dla gatunku. Jednak w jądrzastych erytrocytach ptaków zamiast histonu H1 występuje głównie histon H5, w którym wiele reszt lizynowych zastąpione zostało przez reszty argininowe.

Chromatyna jest rozproszoną formą chromosomów i ulega kondensacji do chromosomów w profazie mitozy. W jądrach interfazowych występują dwie formy chromatyny (heterochromatyna i euchromatyna) widoczne już na poziomie mikroskopu świetlnego (**Fot. 16**). Szacuje się, że **heterochromatyna** stanowi około 10% chromatyny interfazowej, a stosunek heterochromatyny do euchromatyny odzwierciedla metabolizm komórki. Heterochromatyna jest skondensowaną i zbitą formą chromatyny – jest gęsta elektronowo, dlatego na elektronogramach jest widoczna w postaci intensywnie zabarwionych obszarów, które w jądrze interfazowym położone są odwodowo tuż pod otoczką jądrową. Heterochromatyna jest nieaktywna transkrypcyjnie. Wyróżnia się dwa typy heterochromatyny – konstytutywną i fakultatywną. **Heterochromatyna konstytutywna** to heterochromatyna z bardzo ciasno upakowanym DNA, który nie bierze udziału w procesie transkrypcji i występuje w taki sam sposób we wszystkich komórkach organizmu, niezależnie od stopnia ich specjalizacji. Heterochromatyna konstytutywna charakteryzuje się wysokim stopniem kondensacji, zbliżonym do współczynnika upakowania chromatyny w chromosomie metafazowym. Jej dekondensacja występuje tylko podczas replikacji w późnym okresie fazy S cyklu komórkowego. Jest to bardziej monotonna struktura, w skład której wchodzą sekwencje wielokrotnie powtórzone (minisatelity, mikrosatelity, sekwencje telomerowe i powtórzenia tandemowe) oraz DNA centromerowy. W związku z tym heterochromatyna konstytutywna jest zlokalizowana w obszarze przycentromerowym i telomerowym. Z kolei **heterochromatyna fakultatywna** powstaje z euchromatyny, której genetyczna aktywność przy danej specjalizacji komórki została stłumiona, ale w której występują geny kodujące mogące być aktywne przy innej specjalizacji komórki. Heterochromatyna fakultatywna stanowi więc wynik wyłączania pewnych odcinków genomu w trakcie różnicowania. Powszechnie znanym przykładem wyciszenia genów jest inaktywacja jednego z dwóch chromosomów X u samic ssaków, silnie skondensowanego i późno replikującego.

Euchromatyna jest luźna i mniej gęsta elektronowo. Zawiera aktywne geny (euchromatyna luźna) albo geny łatwo się aktywujące (euchromatyna zwarta). Często przekształca się w heterochromatynę, co skutkuje unieczynnieniem genów. Z kolei heterochromatyna może przekształcać się w euchromatynę.

Histony podlegają wielu modyfikacjom potranslacyjnym, m.in. acetylacji, metylacji, fosforylacji czy ubikwitynacji. Modyfikacje te pełnią kluczową rolę w regulacji stopnia upakowania DNA, a zatem jego dostępności dla maszynerii transkrypcyjnej. Wykazano, że acetylacja reszt lizyny na N-końcu łańcucha polipeptydowego histonu H4 powoduje zmniejszenie ładunku aminokwasu i zwiększenie hydrofobowości, co prowadzi do rozluźnienia struktury chromatyny, przez co jest ona bardziej dostępna dla czynników transkrypcyjnych. Z kolei usuwanie grup acetylowych zwiększa ładunek lizyny przez protonację grupy aminowej, co prowadzi do silniejszego oddziaływania elektrostatycznego między histonami z ujemnie naładowanym DNA. Acetylacja i deacetylacja histonów jest zależna od dwóch enzymów – acetylotransferazy histonowej i deacetylazy histonowej. Warto dodać, że metylacja nie wpływa bezpośrednio na zmiany strukturalne chromatyny, ale powoduje utworzenie miejsc wiązania dla innych białek, które wpływają na jej stopień kondensacji.

Przestrzenna organizacja chromatyny

Poszczególne formy chromatyny mogą przechodzić jedna w drugą, co determinuje stan czynnościowy chromatyny i może prowadzić do przejściowego rozluźnienia struktury.

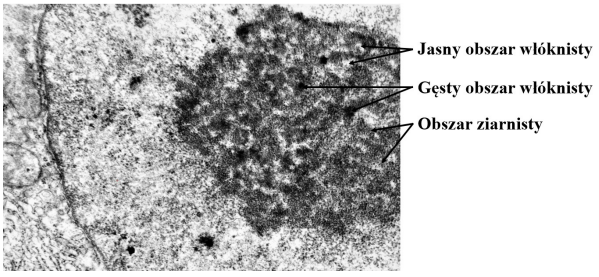
Podstawowym składnikiem chromatyny jest **nukleosom**. Ma on kształt krążka, którego rdzeń tworzy oktamer histonów i 146 par zasad, które są prawie dwukrotnie owinięte dookoła rdzenia. Oktamer jest zbudowany z dwóch tetramerów histonów H2A, H2B, H3 i H4. Do każdego nukleosomu przyłączony jest odcinek DNA niezwiązany z histonami rdzeniowymi, tzw. **łącznikowy DNA** o długości 20–80 nukleotydów. Długość łącznikowego DNA jest tkankowo swoista. Nukleosomy, układając się w przestrzeni jądrowej jeden obok drugiego, są zdolne do samoorganizowania się w struktury

wyższego rzędu, wykorzystując ogony histonowe. Te ogony to N-końcowe odcinki łańcuchów polipeptydowych, które łatwo ulegają modyfikacjom chemicznym, dzięki czemu odgrywają ważną rolę w regulacji stopnia kondensacji chromatyny. Na granicy nukleosom–łącznikowy DNA znajduje się histon H1, który spina nić DNA wchodzącą i wychodzącą z nukleosomu.

Kolejne nukleosomy na jednej nici DNA tworzą **nukleofilament** przypominający „sznur korali". Nukleofilament zwany jest także włóknem 11 nm ze względu na grubość i charakteryzuje się współczynnikiem upakowania wynoszącym 7. Struktura nukleofilamentu może się rozluźniać lub zagęszczać dzięki histonom H1, które oddziałując ze sobą, powodują zbliżenie nukleosomów do siebie – tworzy się coraz bardziej zygzakowaty układ. Ta struktura przyjmuje spiralną formę, która zwana jest **włóknem chromatynowym o szerokości 30 nm** lub **solenoidem**. Struktura solenoidu ma cylindryczne puste centrum stanowiące oś solenoidu, wokół którego ułożone są równolegle nukleosomy. Nukleosomy we włóknie solenoidowym są stabilizowane przez histon H1 oraz zasadowe N-końcowe części histonów rdzenia nukleosomu. Całość tworzy lewoskrętną helisę. Następnie włókna solenoidowe zostają wybrzuszone w postaci bocznych pętli zaczepionych w zrębie, co powoduje powstanie **włókienek wyższego rzędu**, tj. **włókna chromatyny interfazowej** o grubości 240 nm, stanowiących kolejny poziom organizacji chromatyny. Zachodzi dalsza kondensacja solenoidu z włókienkami wyższego rzędu, dzięki czemu dochodzi do dalszego skrócenia struktury. Najwyższy poziom upakowania chromatyny (około 10–12 tys. razy) wykazują **chromosomy** w stadium metafazy o grubości 1400 nm. W konsekwencji nić DNA o długości około 2 m jest upakowana w jądrze komórkowym o średnicy 5–10 μm.

Jąderko

W jądrze komórkowym może występować 1–5 jąderek w zależności od stanu czynnościowego komórki i intensywności syntezy białek. Jąderko ma zazwyczaj kształt wyraźnej kulistej grudki i nie jest otoczone błoną. Na preparatach barwionych hematoksyliną i eozyną jest intensywnie wybarwione hematoksyliną. Z kolei na elektronogramach jest widoczne jako gąbczasta struktura zawierająca trzy obszary: **jasne centra włókienkowe**, **gęste obszary włókienkowe** oraz **obszar ziarnisty** (**Fot. 17**). Jasne centra włókienkowe są na ogół położone środkowo i zawierają aktywne i nieaktywne geny rybosomowego DNA oraz czynniki transkrypcyjne. Gęste obszary włókienkowe leżą bardziej obwodowo i są miejscem, gdzie zachodzi dojrzewanie pre-rybosomowego RNA. Ostatnim obszarem jąderka jest obszar ziarnisty złożony z dojrzewających podjednostek rybosomów. Między jąderkiem a nukleoplazmą pozająderkową następuje intensywna wymiana składników. Główną funkcją jąderek jest produkcja podjednostek rybosomowych. Na ten proces składają się: transkrypcja rybosomalnego DNA, obróbka pre-rybosomalnego RNA oraz składanie małej i dużej podjednostki rybosomowej, w skład których wchodzą odpowiednie rodzaje rRNA oraz białka rybosomowe. Gotowe podjednostki rybosomowe zostają wyeksportowane z jąderek poprzez nukleoplazmę do cytoplazmy. Wydajność biosyntezy rybosomów skorelowana jest z aktywnością proliferacyjną komórek, tempem ich wzrostu i aktywnością metaboliczną. Oprócz tego jąderko reguluje cykl komórkowy, a także kontroluje starzenie komórkowe. Jest miejscem wiązania i uwalniania wielu białek jądrowych i syntezy cząstki SRP. Jąderka zanikają w profazie podziałów komórkowych i odtwarzają się pod koniec telofazy w swoistych rejonach chromosomów jąderkotwórczych (ang. *nucleolar organizer*, NOR). Chromosomy zawierające NOR to chromosomy pary 13., 14., 15., 21. i 22., które w okolicy przewężeń wtórnych zawierają rybosomowy DNA.



Fot. 17. Elektronogram jąderka (dzięki uprzejmości prof. dr. hab. Stanisława Orkisza)

CYKL KOMÓRKOWY

To powtarzająca się sekwencja biochemicznych i biofizycznych zdarzeń prowadzących do podziału komórki. O tym, czy komórka wejdzie w cykl komórkowy, czy też nie będzie się dzielić, decyduje szereg czynników docierających do komórki

z otaczającego ją środowiska, jak też czynników wewnątrzkomórkowych. Długość cyklu komórkowego zależy od rodzaju komórki i funkcji, jaką pełni w organizmie, i u większości komórek zwierzęcych wynosi od 8 do 24 godzin. W cyklu komórkowym wyróżnia się interfazę, zwaną okresem międzypodziałowym, na którą składają się fazy G1 (ang. *gap* – przerwa), S i G2, oraz fazę M, w której zachodzi podział komórki. W **fazie G1** nowo powstałe komórki potomne podwajają swoją objętość, zachodzi w nich aktywacja zatrzymanych procesów oraz zwiększenie liczby struktur wewnątrzkomórkowych. Dodatkowo ma miejsce synteza enzymów niezbędnych do replikacji materiału genetycznego. Czas trwania fazy G1 jest zróżnicowany i wynosi od kilku do nawet kilkunastu godzin.

Kolejno rozpoczyna się **faza S**, w której następuje synteza DNA. Faza ta jest obok fazy M najistotniejszym etapem cyklu. Replikacja zaczyna się w obszarach euchromatyny, później heterochromatyny, a finalnie DNA ulega podwojeniu z 2c do 4c. Równocześnie syntetyzowane są histony. Faza S w komórkach diploidalnych trwa około 8 godzin. W **fazie G2** zachodzi synteza tubuliny niezbędnej do organizacji wrzeciona podziałowego, synteza składników błony oraz podwojenie liczby organelli komórkowych. Faza G2 trwa kilka godzin.

Komórki mogą opuścić cykl komórkowy i przebywać w stanie spoczynkowym zwanym **fazą G0**. Wtedy funkcjonują normalnie, ale nie dzielą się i mogą w takim stanie trwać czasowo lub stale. Pod wpływem różnych czynników chemicznych i fizycznych mogą ponownie wrócić do cyklu komórkowego. Faza G0 jest charakterystyczna m.in. dla dojrzałych neuronów oraz kardiomiocytów, które przebywają w niej cały czas, lub komórek wątroby i trzustki, które wracają do cyklu po pewnym czasie. Po interfazie zachodzi **faza M**, której celem jest precyzyjne rozdzielenie zreplikowanych chromosomów (kariokineza) oraz rozdzielenie innych składników komórki (cytokineza). W trakcie fazy M komórki mogą podzielić się na drodze mitozy lub mejozy.

Mitoza

Jest procesem podziału komórki charakterystycznym dla komórek somatycznych. Powstają dwie komórki potomne, które dysponują materiałem genetycznie identycznym (pod względem jakości i ilości) jak komórka rodzicielska. Mitoza składa się z podziału jądra, czyli **kariokinezy**, której celem jest równy podział chromosomów pomiędzy dwie komórki potomne, po którym następuje podział cytoplazmy zwany **cytokinezą**. Podczas kariokinezy zachodzi kondensacja chromatyny do chromosomów, rozdzielenie każdego chromosomu na dwie chromatydy (zwane chromosomami) i przemieszczenie ich do biegunów komórki rodzicielskiej. Kariokineza składa się z czterech etapów: profazy, metafazy, anafazy i telofazy. Cytokineza jest mniej precyzyjna, a jej celem jest skierowanie do komórek potomnych porównywanych ilości cytoplazmy i organelli.

Profaza

Podczas profazy zachodzi kondensacja chromatyny, która od formy nukleofilamentów, przez włókno chromatynowe, organizuje się do widocznych pod mikroskopem splątanych nici, które ujawniają się pod koniec fazy jako siostrzane chromatydy połączone w centromerze. Komórka stopniowo ogranicza procesy biochemiczne, a organelle ulegają fragmentacji na małe pęcherzyki. Ponadto dochodzi do rozpadu otoczki jądrowej, co jest poprzedzone fosforylacją lamin blaszki jądrowej. W jądrze zanika jąderko. Dwie pary centrioli rozsuwają się, wyznaczając przyszłe bieguny komórki, w których rozpoczyna się organizacja wrzeciona podziałowego. Dyneiny transportują dimery α i β tubuliny do biegunów wrzeciona w czasie polimeryzacji, a także rozpoczyna się przyłączanie mikrotubul do kinetochorów chromosomów. Jeżeli procesy aktywacji centrosomów przebiegają z tą samą dynamiką, to powstaje wrzeciono symetryczne. Jeśli jednak zabraknie jednego z białek regulacyjnych, powstaje wrzeciono niesymetryczne jednobiegunowe.

Ostateczna **struktura wrzeciona** jest wynikiem organizacji trzech typów mikrotubul. Pierwszy typ to mikrotubule skierowane ku biegunom komórki, tworzące tzw. mikrotubule astralne (gwieździste), które podczepiają bieguny do błony komórkowej lub biegną ku strefie równikowej wrzeciona tuż pod błoną komórkową. Drugi typ to mikrotubule skierowane do wnętrza komórki, które są nazywane włóknami międzybiegunowymi (międzystrefowymi). Włókna te mogą mieć położenie antyrównoległe i podlegać sieciowaniu. Trzecią grupę stanowią mikrotubule, które łączą oba bieguny mitotyczne z kinetochorami chromosomów, spychając je ku równikowi. Są to tzw. mikrotubule kinetochorowe.

Metafaza

Jest najdłużej trwającą fazą mitozy – szacuje się, że trwa ponad 30% czasu całej mitozy. W metafazie obserwuje się skrócenie i pogrubienie chromosomów, a więc chromosomy metafazowe są krótsze i wyraźniejsze niż profazowe. Chromosomy oscylują w pobliżu równika komórki tak długo, aż obydwa kinetochory każdego z chromosomów zostaną połączone z mikrotubulami wychodzącymi z przeciwnych biegunów. Poddane sile ciągnącej z obydwu stron, chromosomy ustawiają się w płaszczyźnie równikowej, tworząc **płytkę metafazową**, zwaną równikową, która jeśli jest oglądana z góry, tworzy **gwiazdę macierzystą**.

Anafaza

W anafazie zachodzi fizyczne rozdzielenie chromatyd i ich ruch w kierunku przeciwległych biegunów. Anafaza rozpoczyna się w momencie rozdzielenia się białek łączących siostrzane chromatydy. Niekiedy faza ta jest dzielona na **anafazę A**, w której obserwuje się ruch chromatyd w stronę biegunów, oraz **anafazę B**, która polega na wydłużeniu wrzeciona podziałowego i fizycznym oddaleniu od siebie biegunów komórki. Ruch chromatyd warunkowany jest interakcją mikrotubul z zawartą w centromerze dyneiną, która przesuwa się wzdłuż mikrotubul, przyciągając chromatydy. Dodatkowo zachodzi depolimeryzacja mikrotubul, która powoduje ich skracanie.

Telofaza

W telofazie dochodzi do odtworzenia struktur potomnych jąder. Otoczka i blaszka jądrowa zostają odbudowane z pęcherzyków zawierających fragmenty lamin wraz z zespołami białek porów. Chromosomy dekondensują do chromatyny i pojawia się jąderko. W komórce aktywowane są procesy transkrypcji i translacji. Pod koniec telofazy zachodzi depolimeryzacja mikrotubul wrzeciona podziałowego, co wzbogaca cytoplazmatyczną pulę tubuliny.

Mejoza

Stanowi specyficzną odmianę podziału, w której powstają komórki o haploidalnej liczbie chromosomów i zawartości DNA 1c. Redukcja liczby chromosomów oraz ilości DNA zachodzi w trakcie następujących po sobie dwóch podziałów. W czasie pierwszego podziału (zwanego mejozą I lub podziałem redukcyjnym) komórki potomne otrzymują połowę chromosomów komórki wyjściowej, co oznacza, że do każdej komórki potomnej skierowane są całe chromosomy, a nie pojedyncze chromatydy. Natomiast w trakcie drugiego podziału (zwanego mejozą II lub podziałem wyrównawczym) dochodzi do redukcji zawartości DNA z 2c w komórkach wyjściowej do 1c w komórkach potomnych dzięki temu, że podział ten zachodzi szybko po podziale pierwszym i nie poprzedza go faza S.

Cechą charakterystyczną mejozy I jest wydłużona profaza, która stanowi około 90% całości, a ze względu na zachowanie chromosomów w tej fazie wyróżnia się pięć etapów:

- **leptoten** – zwiększanie rozmiarów jądra, w którym chromosomy kondensują i są połączone na obu swych końcach do lamin otoczki jądrowej,
- **zygoten** – homologiczne chromosomy zbliżają się do siebie i łączą w procesie tzw. koniugacji; proces ten rozpoczyna się od zetknięcia końców chromosomów przyłączonych do otoczki, a połączenie to określa się mianem kompleksu synaptonemalnego; jest to wstęgowata struktura białkowa, która łączy chromosomy na zasadzie zamka błyskawicznego, powodując ich ułożenie równolegle do siebie; połączoną parę chromosomów określa się jako **biwalent** lub **tetrada**,
- **pachyten** – wymiana fragmentów DNA między niesiostrzanymi chromatydami wchodzącymi w skład biwalentu; proces ten to **rekombinacja** (ang. *crossing over*), a wyrazem zachodzącej rekombinacji jest powstanie guzków rekombinacyjnych,
- **dilopten** – rozsunięcie chromosomów w biwalentach z pozostawieniem łączności w miejscach, w których doszło do wymiany DNA; miejsca te określa się mianem **chiazm**,
- **diakineza** – chromosomy ulegają dalszej kondensacji, grubieją i tracą połączenie z otoczką jądrową, w wyniku odsunięcia się od siebie siostrzanych chromatyd dostrzega się wyraźnie cztery chromatydy w obrębie każdego biwalentu, powstaje wrzeciono kariokinetyczne.

Po rozproszeniu otoczki jądrowej biwalenty zostają szybko ustabilizowane w płaszczyźnie równikowej komórki. W anafazie pierwszego podziału dochodzi do zerwania wiązań w obrębie chiazm i uwolnienia sklejonych dotąd ramion siostrzanych

chromatyd. Następuje rozdzielenie tetrad na połowy i całe chromosomy wędrują w stronę określonego bieguna. W wyniku tego procesu każda potomna komórka ma zredukowaną o połowę liczbę chromosomów, chociaż ma jednocześnie ilość DNA równą 2c. Po odtworzeniu otoczki jądrowej, co ma miejsce w telofazie pierwszego podziału, chromosomy mogą pozostać częściowo skondensowane, ale niemal natychmiast rozpoczyna się profaza drugiego podziału. W anafazie drugiego podziału następuje ruch pojedynczych chromatyd do komórek potomnych. Dzięki temu w komórkach tych liczba chromosomów nie ulega już zmianie, a ponieważ w chromatydach nie nastąpiła uprzednia replikacja, zawartość DNA jest zredukowana do połowy.

Podsumowując, w wyniku mejozy z jednej diploidalnej komórki rodzicielskiej powstają cztery komórki haploidalne (komórka jajowa i plemnik), które są zróżnicowane pod względem genetycznym.

Cytokineza

Rozpoczyna się już w trakcie anafazy, trwa przez telofazę i część interfazy. W okolicy równika komórki, w płaszczyźnie prostopadłej do wrzeciona podziałowego, pojawia się **pierścień kurczliwy** utworzony z filamentów aktynowych zakotwiczonych w błonie komórkowej za pośrednictwem białek. Dzięki współdziałaniu tych filamentów z miozyną dochodzi do wciągania błony komórkowej i wytworzenia bruzdy podziałowej, a następnie do podziału cytoplazmy między dwie komórki. Powiększoną powierzchnię nowo powstałych komórek potomnych pokrywa błona zsyntetyzowana w interfazie i zgromadzona w postaci wybrzuszeń błony komórkowej. Praktycznie równy podział organelli gwarantuje uprzednie rozproszenie retikulum endoplazmatycznego i AG, a także podział mitochondriów i peroksysomów. Podczas cytokinezy dochodzi też do formowania cytoszkieletu i odzyskiwania kształtu komórek.

Regulacja cyklu komórkowego

Mając na uwadze, jak ważny dla prawidłowego rozwoju każdej komórki jest cykl komórkowy, nie powinien dziwić fakt, że istnieją precyzyjne mechanizmy kontrolujące przebieg tego procesu. Mechanizmy te uruchamiane są w odpowiedzi na wykryte nieprawidłowości w określonych momentach zwanych **punktami kontrolnymi cyklu komórkowego**. W trakcie cyklu komórkowego występują trzy punkty krytyczne (tzw. **punkty restrykcyjne**), które podlegają szczególnej kontroli. Pierwszy punkt restrykcyjny znajduje się w fazie G1 przed wejściem do fazy S, gdzie kontroli podlega, czy wewnętrzne i zewnętrzne warunki są odpowiednie do podziału. Jeżeli komórka nie przejdzie punktu kontrolnego G1, może wyjść z cyklu komórkowego do fazy G0, z której potem może powrócić do fazy G1 w odpowiednich warunkach. Drugi punkt znajduje się w fazie G2 przed wejściem komórki w fazę M, gdzie sprawdzana jest kompletność replikacji oraz obecność uszkodzeń DNA. Jeśli mechanizmy punktu kontrolnego wykryją uszkodzenia lub błędy, podział komórkowy jest zatrzymywany, a komórka próbuje dokończyć replikację lub naprawić uszkodzony DNA. W przypadku, gdy uszkodzenia są zbyt poważne i niemożliwe do naprawienia, komórka jest kierowana na drogę programowanej śmierci komórki. Ostatni punkt kontrolny znajduje się między metafazą i anafazą (tzw. **punkt kontrolny wrzeciona podziałowego**) – komórka „sprawdza", czy wszystkie chromosomy są przyłączone do mikrotubul wrzeciona podziałowego. W związku z tym, że oddzielenie chromatyd podczas anafazy jest procesem nieodwracalnym, cykl komórkowy pozostanie zatrzymany do czasu, aż wszystkie chromosomy będą trwale przyłączone do przynajmniej dwóch mikrotubul z przeciwległych biegunów komórki.

Cykliny i kinazy zależne od cyklin (ang. *cyclin-dependent kinases*, CDK) kierują zdarzeniami w komórce i determinują postęp cyklu komórkowego. Sama CDK jest nieaktywna, ale dołączenie do niej cykliny umożliwia jej aktywację, co prowadzi do powstania funkcjonalnego enzymu. Cykliny i CDK formują razem aktywny heterodimer, przy czym cykliny tworzą jednostkę regulatorową, a CDK pełnią funkcję katalityczną w obrębie heterodimeru. CDK są kinazami, które fosforylują reszty seryny lub treoniny w białkach. Dołączone grupy fosforanowe działają jak przełączniki, modulując aktywność białek docelowych, co powoduje skoordynowane wejście komórki w następną fazę cyklu. Podczas gdy poziom CDK jest w komórce względnie stały, ich aktywność zależy głównie od syntetyzowanych okresowo cyklin. Cykliny po spełnieniu swojej funkcji ulegają bowiem poliubikwitynacji i są degradowane w proteasomach. Cykliny i CDK należą do białek konserwatywnych ewolucyjnie.

Do najważniejszych czynników kontrolujących przebieg cyklu komórkowego należy **białko p53**

zwane „strażnikiem genomu". Aktywność p53 jest dwufazowa – w razie uszkodzeń DNA dochodzi do zatrzymania cyklu komórkowego, dopóki nie skończy się naprawa DNA, jednak w razie rozległych, trudnych do reparacji uszkodzeń p53 uruchamia program apoptozy. Jest to możliwe, gdyż produkcja białek hamujących cykl (inhibitorów CDK) zachodzi w komórce pod wpływem p53 szybko, natomiast ekspresja czynników proapoptotycznych dopiero po pewnym czasie.

Aspekt kliniczny

Gen *TP53* jest jednym z najczęściej ulegających mutacjom genów supresorowych w sporadycznych nowotworach u człowieka. Większość z tych mutacji zlokalizowanych jest w domenie wiążącej DNA i o ile nie zaburzają struktury białka, to upośledzają jego wiązanie do DNA, a tym samym jego funkcję jako czynnika transkrypcyjnego. Szacuje się, że w ponad 50% przypadków nowotworów **białko p53** – produkt genu *TP53* – jest **nieprawidłowe lub nieaktywne**, co przyczynia się do pojawiania się oporności apoptycznej.

Starzenie się i śmierć komórki

Starzenie się należy do procesów złożonych i jest wypadkową zjawisk biochemicznych i fizjologicznych przebiegających na różnych poziomach organizacji ustroju, od pojedynczej komórki do tkanek i narządów włącznie. Stare komórki przestają się dzielić, lecz pozostają aktywne metabolicznie i wydzielają do środowiska wiele różnych cząsteczek. Wykazują też markery starzenia się, takie jak powiększone rozmiary i zwiększona ziarnistość, zwiększona aktywność β-galaktozydazy związanej ze starzeniem się, podwyższony poziom inhibitorów kinaz zależnych od cyklin oraz kumulacja defektów DNA. Obecnie istnieje wiele teorii tłumaczących proces starzenia się, wśród których można wyszczególnić teorie genetyczne, metaboliczne i wolnorodnikowe.

Homeostaza w organizmie utrzymywana jest więc przez wiele procesów, w tym również zachowanie równowagi między pojawianiem się nowych komórek a ich umieraniem. Stan równowagi wielu parametrów w ustroju pozwala na zabezpieczenie organizmu przed nieprawidłowościami wynikającymi m.in. z nadmiernej proliferacji komórek w tkankach czy narządach, która może prowadzić do rozwoju wielu chorób, w tym chorób nowotworowych. Stałym zjawiskiem w organizmie jest więc ciągłe usuwanie zmutowanych, uszkodzonych i niepotrzebnych komórek w celu utrzymania prawidłowych funkcji całego ustroju oraz ochrony przed wieloma chorobami.

Tab. 2. Pozostałe rodzaje śmierci komórkowej i ich cechy charakterystyczne

Typ śmierci komórki	Cechy charakterystyczne
Autofagia	Tzw. II typ programowanej śmierci komórek. Ma na celu utrzymanie komórki przy życiu w warunkach narażenia na niekorzystne czynniki. Dochodzi do degradacji składników komórki w wakuolach autofagosomalnych. Występują trzy typy autofagii: makroautofagia, mikroautofagia oraz autofagia zależna od białek opiekuńczych. Autofagia jest ewolucyjnie wysoce konserwatywnym i filogenetycznie starym procesem.
Pyroptoza	Śmierć komórek, zwłaszcza makrofagów, wywołana zakażeniem bakteriami typu Salmonella i Shigella. Proces ten inicjowany jest poprzez wielobiałkowe kompleksy zwane inflamasomami, które aktywują kaspazę-1. Kaspazy przyczyniają się do aktywacji prozapalnych cytokin i tworzenia porów w błonie, co sprzyja uwolnieniu cytokin. Te cząsteczki rekrutują więcej komórek odpornościowych i dalej utrwalają kaskadę zapalną. Pyroptoza stanowi część odpowiedzi przeciwdrobnoustrojowej.
Katastrofa mitotyczna	Śmierć komórek w metafazie, która wynika z niesprawnego działania punktów restrykcyjnych cyklu komórkowego. Molekularny mechanizm katastrofy mitotycznej wciąż nie został dobrze poznany. Prawdopodobnie jest związany z zapoczątkowaniem przepuszczalności błony mitochondrialnej i aktywacją kaspaz. Obserwuje się powstanie dużych wielojądrowych lub jednojądrowych komórek.
Anoikis	Programowana śmierć komórki, która polega na utracie bezpośredniego połączenia pomiędzy komórką a substancją komórkową lub między komórkami. Dokładny mechanizm anoikis nie jest poznany, chociaż wiadomo, że w tym przypadku najważniejszą rolę odgrywają białka integryny, które biorą istotny udział w procesie adhezji komórki do podłoża. Nabywanie oporności na anoikis jest charakterystyczne dla komórek nowotworowych i sprzyja tworzeniu przerzutów.
NEToza	Programowana śmierć komórki, zwłaszcza neutrofili, które po aktywacji uwalniają DNA z jądra komórkowego oraz zawartość ziarnistości znajdujących się w cytoplazmie, tworząc NET – zewnątrzkomórkową sieć neutrofilową. Ta zewnątrzkomórkowa struktura jest zdolna uwięzić i zniszczyć wiele patogenów, w tym bakterii i wirusów.

Komórki umierają na wiele sposobów – najpowszechniejszym mechanizmem śmierci komórek jest śmierć na drodze nekrozy lub apoptozy. Istnieją też inne rodzaje stanu agonalnego komórek, do których zalicza się autofagię, pyroptozę, katastrofę mitotyczną, anoikis oraz NETozę (**Tab. 2**).

Nekroza

Nekroza (martwica) wywoływana jest przez czynniki zewnętrzne, których nasilenie działa destrukcyjnie na komórki. Głównie obejmują one czynniki fizyczne (zarówno niska, jak i wysoka temperatura, promieniowanie radiacyjne i ulftrafioletowe) oraz chemiczne i biologiczne. W wyniku ich działania następuje zaburzenie równowagi osmotycznej w komórce, co prowadzi do zahamowania metabolizmu, obniżenia syntezy ATP i zaburzeń transportu elektronów. Dochodzi do obrzęku, a następnie pęcznienia komórki z powodu napływu wody i jonów do jej wnętrza. Uwolnione z lizosomów hydrolazy powodują autolizę i rozpad komórki, przez co jej zawartość trafia do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Nekroza jest procesem biernym, co oznacza, że nie jest wymagany nakład energii. Zazwyczaj dotyczy całych grup komórek i prowadzi do powstania lokalnego stanu zapalnego.

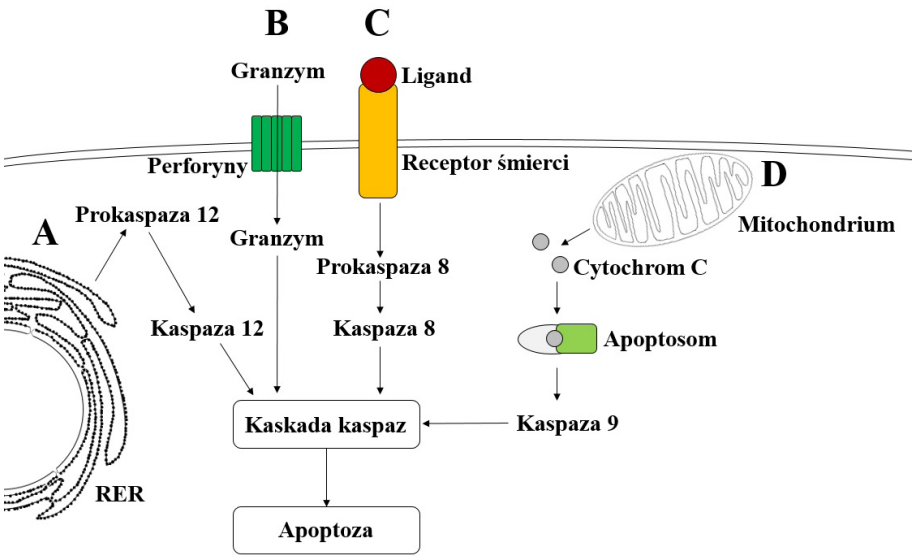
Apoptoza

Apoptoza, zwana programowaną śmiercią komórki, jest regulowanym procesem, który angażuje wiele wewnątrzkomórkowych cząsteczek sygnałowych i genów. Odgrywa główną rolę w regulacji rozwoju embrionalnego, a także jest kluczowa dla utrzymania homeostazy komórek osobników dojrzałych. Szacuje się, że każdego dnia około 10 mld zarówno zdrowych, jak i uszkodzonych czy bezużytecznych komórek dorosłego osobnika ulega apoptozie. Apoptoza to proces ściśle kontrolowany, który wymaga nakładu energii. Programowanej śmierci komórkowej zazwyczaj ulegają pojedyncze komórki, co nie powoduje powstania stanu zapalnego.

Podczas apoptozy komórka wykazuje wiele charakterystycznych cech zauważalnych już na poziomie mikroskopu świetlnego, do których należą obkurczanie komórki oraz zagęszczanie cytoplazmy spowodowane utratą wewnątrzkomórkowej wody i elektrolitów. Chromatyna jądrowa ulega kondensacji, co prowadzi do powstania swoistego dla apoptozy jądra pyknotycznego, które później ulega fragmentacji. Jądrowy DNA układający się pod otoczką jądrową jest trawiony przez endonukleazy do fragmentów, które są wielokrotnością oligomerów o wielkości około 180–200 par zasad. Zostaje również zaburzona asymetria w rozmieszczeniu fosfolipidów błonowych polegająca na ekspozycji fosfatydyloseryny w warstwie zewnętrznej, która w prawidłowych warunkach jest składnikiem warstwy P plazmolemmy. Dzieje się tak, ponieważ zapoczątkowanie szlaku apoptotycznego powoduje aktywację flopazy, która przenosi fosfatydyloseryny do warstwy E błony komórkowej. Na początkowym etapie apoptozy zwiększa się przepuszczalność błon mitochondrialnych, co powoduje uwolnienie z mitochondrium molekuł zaangażowanych w apoptozę. Nieprawidłowości funkcjonowania mitochondriów w czasie apoptozy obejmują również zaburzenia wytwarzania ATP i nasilone generowanie reaktywnych form tlenu. W typowym barwieniu histologicznym komórka apoptotyczna, która przeważnie oddziela się od pozostałych, pojawia się jako okrągła lub owalna masa o intensywnie wybarwionej eozyną cytoplazmie i okrągłym lub półksiężycowatym jądrze. Następstwem tych zmian jest rozpad komórki na pęcherzyki otoczone błoną i zawierające wewnątrz niezmienione organelle – tzw. **ciałka apoptotyczne**, które powstają z uwypukleń błony komórkowej. Fagocytowanie powstających ciałek przez makrofagi czy komórki dendrytyczne chroni tkanki przed histotoksycznym działaniem zawartości umierającej komórki.

Kaspazy, **czyli proteazy cysteinowe**, są jednymi z głównych komponentów białkowych, które odpowiadają za przebieg apoptotycznej śmierci komórki. Enzymy te początkowo są syntetyzowane jako nieaktywne prokaspazy, które do aktywacji wymagają dimeryzacji lub obróbki proteolitycznej. Ze względu na rolę, jaką pełnią w tym procesie, można je różnicować na kaspazy inicjatorowe, do których należą kaspazy-8 i -9, oraz kaspazy efektorowe, czyli wykonawcze, do których zalicza się kaspazy-3, -6 i -7. Kaspazy wykonawcze aktywują kolejne enzymy odpowiedzialne za degradację białek i struktur wewnątrzkomórkowych, m.in. otoczki jądrowej, chromatyny, cytoszkieletu, co prowadzi do dezintegracji procesów komórkowych, a w konsekwencji śmierci komórki.

W przebiegu procesu apoptozy wyróżnia się trzy fazy. Pierwszą jest **faza indukcyjna** polegająca na rozpoznaniu sygnału, jego modyfikacji i przekazaniu do wnętrza komórki. Następnie dochodzi do



Ryc. 12. Szlaki apoptozy: A – siateczkowy; B – pseudoreceptorowy; C – zewnętrzny; D – wewnętrzny

włączenia mechanizmów związanych ze zniszczeniem komórki, co określane jest mianem **fazy wykonawczej**. Trzecim etapem jest **faza degradacji**, w której dochodzi do zniszczenia komórki w wyniku fragmentacji DNA, rozpadu cytoszkieletu, a utworzone ciałka apoptotyczne oraz pozostałe fragmenty komórki ulegają fagocytozie.

Dodatkowo do regulatorów apoptozy zalicza się zarówno białka sprzyjające egzekucji sygnału apoptogennego (białka proapoptotyczne), jak i białka hamujące przebieg apoptozy (białka antyapoptotyczne). Najliczniejszą rodziną białek regulujących proces apoptozy jest rodzina Bcl-2, wśród których wyróżniamy dwie podrodziny – białka proapoptotyczne (m.in. Bax, Bak, Bid, Bik, Bad, NOXA, PUMA) i antyapoptotyczne (Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w, Mcl-1). Zaburzenie równowagi pomiędzy tymi grupami spowodowane czynnikami uszkadzającymi kieruje komórkę na szlak apoptozy.

Istnieją dwie podstawowe ścieżki, które prowadzą komórkę na drogę śmierci apoptotycznej. Pierwszy z nich to szlak zależny od mitochondriów, czyli wewnętrzny, który indukowany jest przez sygnały wewnątrzkomórkowe. Natomiast drugi to szlak zależny od receptorów śmierci, czyli zewnętrzny, który wyzwalany jest przez sygnały zewnątrzkomórkowe i rozpoczyna się od aktywacji receptorów śmierci. Zarówno w szlaku wewnętrznym, jak i zewnętrznym główną rolę pełnią kaspazy aktywowane kaskadowo, a podstawową rolę wykonawczą w obydwu ścieżkach odgrywa kaspaza-3 (**Ryc. 12**).

Szlak wewnętrzny jest aktywowany niedoborem czynników wzrostu, hormonów i cytokin oraz wpływem szkodliwego promieniowania, toksyn, wolnych rodników, hipoksji i hipertermii. Czynniki te zwiększają przepuszczalność błon mitochondrialnych, co prowadzi do uwolnienia do cytoplazmy cytochromu c. Uwolniony cytochrom c wiąże i aktywuje czynnik Apaf-1 oraz prokaspazę-9, tworząc wraz z ATP kompleks zwany **apoptosomem**, który w procesie obróbki proteolitycznej uaktywnia nieaktywny enzym. Kaspaza-9 aktywuje kaspazy wykonawcze – kaspazę-3, -6 i -7, które hydrolizują swoiste substraty, przez co generują charakterystyczny obraz komórki apoptotycznej. Zmiana przepuszczalności błon mitochondrialnych powoduje wypływ do cytoplazmy innych czynników proapopotycznych, w tym nukleaz, które przemieszczają się do jądra i niezależnie od kaspaz biorą udział w kondensacji i fragmentacji materiału genetycznego.

Szlak zewnętrzny rozpoczyna się od związania ligandów przez receptory błonowe – receptory śmierci, które należą do nadrodziny receptorów czynnika martwicy nowotworów. Zawierają domenę zewnątrzkomórkową bogatą w cysteinę oraz domenę cytoplazmatyczną zbudowaną z 80 aminokwasów, określaną mianem domeny śmierci, która odgrywa główną rolę w przekazywaniu sygnałów. Po związaniu jednego z ligandów do receptora zmienia się jego konformacja, po czym cytoplazmatyczna domena śmierci ulega uwolnieniu i łączy się z adaptorowym białkiem cytoplazmatycznym. W chwili połączenia białka adaptorowego z prokaspazą-8 powstaje kompleks sygnałowy, który odpowiada za autokatalityczną aktywację prokaspazy-8, która z kolei aktywuje prokaspazę-3, a tym samym

uruchamia fazę wykonawczą apoptozy. W niektórych przypadkach w komórce dochodzi do wzmocnienia sygnału za pośrednictwem mitochondriów, ponieważ aktywna kaspaza-8 powoduje proteolizę proapoptotycznego białka Bid, które ma zdolność przemieszczania się do mitochondriów. Działanie takie umożliwia innym białkom wbudowanie się w zewnętrzną błonę mitochondrialną, co z kolei skutkuje wypływem cytochromu c.

Apoptoza może przebiegać także na szlaku siateczkowym związanym z retikulum endoplazmatycznym lub pseudoreceptorowym (**Ryc. 12**). **Szlak siateczkowy**, zwany również szlakiem indukowanym stresem, jest aktywowany w wyniku pojawienia się zaburzenia równowagi jonowej i akumulacji nieprawidłowo sfałdowanych białek w komórce. Nieprawidłowości w strukturze białek powodują, że nie są one transportowane z RER. W błonie RER znajduje się prokaspaza-12, która po aktywacji reguluje aktywność pozostałych kinaz wykonawczych, prowadząc do apoptozy. **Szlak pseudoreceptorowy** angażuje ziarnistości komórek układu immunologicznego wykazujących aktywność cytotoksyczną, do których należą limfocyty T cytotoksyczne, komórki NK oraz neutrofile. Komórki te w swoich ziarnostościach gromadzą dwa rodzaje białek zwanych perforynami i granzymami. Po rozpoznaniu komórki docelowej komórka wykazująca aktywność cytotoksyczną uwalnia zawartość ziarnistości, a perforyny wbudowują się w błonę komórki docelowej i tworzą kanał zbudowany z około 20 podjednostek. Powstanie kanału w komórce docelowej prowadzi do zaburzenia jej integralności, swobodnego przepływu jonów, a w konsekwencji do apoptozy tej komórki. Dodatkowo do komórki docelowej są wprowadzane granzymy przez kanały utworzone przez perforyny. Granzymy są proteazami serynowymi, których rola polega na aktywacji degradacji białek cytozolowych i organelli komórkowych, a także degradacji chromatyny przez endonukleazy, co kończy się śmiercią tej komórki.

Aspekt kliniczny

Komórki nowotworowe posiadają wiele mechanizmów, które chronią je przed apoptozą, co skutkuje brakiem wrażliwości tych komórek na czynniki indukujące śmierć. W konsekwencji powoduje to niewystarczającą skuteczność terapii przeciwnowotworowej. Obserwowany u pacjentów brak wrażliwości na chemio- lub radioterapię spowodowany jest **nadmierną ekspresją białek antyapoptotycznych** lub **obniżeniem ekspresji białek proapoptotycznych**. Ponadto w komórkach nowotworowych obserwuje się **zmiany w poziomie ekspresji kaspaz**, szczególnie kaspazy-3. Brak tego enzymu lub tylko obniżenie jego ekspresji może zaburzać apoptozę, a nawet zahamować jej przebieg. Dodatkowo wykazano wzrost liczby komórek apoptotycznych w przebiegu zakażenia bakterią *Helicobacter pylori*. Po zakażeniu tą bakterią odsetek występowania komórek apoptotycznych wzrasta z 3% do 16% w porównaniu do warunków prawidłowych. Z kolei nasilona apoptoza może doprowadzić do zaniku komórek nabłonka błony śluzowej w żołądku.

III. HISTOLOGIA OGÓLNA

Histologia należy do nauk biologicznych i w pojęciu klasycznym jest nauką zajmującą się badaniem tkanek, tego, w jaki sposób są ze sobą powiązane, tak żeby budowały narządy. Słowo „histologia" ma greckie korzenie – wywodzi się od słowa *histo*, który można tłumaczyć jako 'tkanka, sieć', przy czym obydwa tłumaczenia są poprawne, ponieważ tkanki połączone są ze sobą siecią splecionych włókienek lub włókien. W rzeczywistości zakres histologii jest znacznie szerszy i obejmuje takie działy, jak: cytologia; histologia ogólna zajmująca się ogólną budową i funkcją podstawowych tkanek organizmu; histologia szczegółowa, czyli anatomia mikroskopowa, zajmująca się budową mikroskopową poszczególnych narządów i układów narządów; histofizjologia, czyli nauka o czynnościach tkanek w powiązaniu z ich strukturą; histochemia określająca metody wybarwiania i wykrywania (reakcje barwne) substancji chemicznych zawartych w poszczególnych tkankach oraz badająca w pewnym zakresie procesy biochemiczne w tkankach; histopatologia zajmująca się budową i funkcją tkanek w stanie chorobowym. Histologia łączy ze sobą wszystkie aspekty biologiczne na poziomie komórek i tkanek.

Ciało człowieka to zbiór pojedynczych komórek budujących tkanki, organy i systemy. Każdy system potrzebuje do działania wielu wzajemnie uzupełniających się elementów. Dlatego niezwykle ważna dla każdego organizmu jest prawidłowa budowa i funkcja na poziomie komórkowym. Zdrowie warunkuje stan odżywienia komórek, sprawnie działający system ochrony przeciwrodnikowej, odpowiednie stężenie białek, witamin, minerałów, neurotransmiterów, prawidłowa aktywność hormonów oraz odpowiednia ilość i rodzaj flory jelitowej. Wszystko to razem tworzy idealnie działającą całość, czyli organizm. Organizm to wspaniały system, którego sprawne działanie zależy od utrzymywania wewnętrznej równowagi. Większość chorób przewlekłych rozpoczyna się już na etapie komórkowym. Najczęściej człowiek przyzwyczaja się do pewnych objawów, nie zdając sobie sprawy, że jest to stan nieprawidłowy. Po przekroczeniu pewnej granicy wytrzymałości organizm zmusza nas do szukania pomocy. Histologia jest jednym z przydatnych narzędzi medycznych, a ponieważ większość chorób ujawnia się już na poziomie komórkowym, zastosowanie technik histologicznych umożliwia ich szybką diagnostykę.

TKANKI NABŁONKOWE (NABŁONEK)

Komórka jako podstawowy składnik budulcowy organizmów jest zorganizowaną cząstką żywej materii zdolną do samodzielnego istnienia w odpowiednim środowisku, natomiast tkanka jest zespołem komórek o podobnej morfologii, pochodzeniu i pełnionych funkcjach. W organizmie ssaków występują cztery podstawowe grupy tkanek:

- **nabłonkowe**,
- **łączne**,
- **mięśniowe**,
- **nerwowa z glejową**.

Tkanka nabłonkowa jest zespołem komórek ułożonych ściśle obok siebie, zespolonych skąpą ilością substancji międzykomórkowej, leżących na błonie podstawnej. Błona podstawna i substancja międzykomórkowa są wytworem komórek nabłonka. Zespoły komórek nabłonkowych tworzą dwa zasadnicze rodzaje struktur: wyściółki nabłonkowe i gruczoły. Nabłonki pokrywają zewnętrzne i wewnętrzne powierzchnie organizmu kontaktujące się (bezpośrednio lub pośrednio) ze środowiskiem zewnętrznym (skóra, spojówki i rogówka, drogi pokarmowe, oddechowe, moczowe i rozrodcze) oraz z płynami ustrojowymi (naczynia krwionośne i limfatyczne, jamy ciała). Gruczoły są skupiskami komórek nabłonkowych o zróżnicowanej wielkości i budowie, wyspecjalizowanymi w pełnieniu funkcji wydzielniczej. Nabłonki są unerwione, natomiast nigdy nie zawierają naczyń krwionośnych. Tlen i substancje odżywcze docierają do nich na drodze dyfuzji z naczyń znajdujących się w pod- lub okołonabłonkowej tkance łącznej. Komórki nabłonkowe w większości cechują się polaryzacją, czyli biegunowością ich błony komórkowej, a niekiedy także organizacji wewnętrznej. Można w nich z reguły wyróżnić dwie odmienne pod względem morfologicznym i funkcjonalnym powierzchnie: 1) szczytową (wolną) oraz 2) boczną i przypodstawną.

Histogeneza

W życiu zarodkowym tkanki nabłonkowe powstają z trzech listków zarodkowych.

- **ektodermy** – listek zewnętrzny,
- **mezodermy** – listek środkowy,
- **endodermy** – listek wewnętrzny.

Większość nabłonków ma jednak pochodzenie ektodermalne i endodermalne.

Z ektodermy wywodzi się naskórek, nabłonek wyścielający błonę śluzową jamy ustnej, nosa i odbytu, rogówka, gruczoły skóry, gruczoł mlekowy. Z mezodermy powstaje nabłonek jednowarstwowy płaski o najbardziej pierwotnym charakterze wyścielający:

- duże jamy ciała (opłucna, osierdzie, otrzewna) jako *mesothelium*, nabłonek surowiczy lub międzybłonek,
- naczynia krwionośne, naczynia limfatyczne i wsierdzie serca jako *endothelium* – śródbłonek.

Z endodermy powstają nabłonki wyścielające wątrobę, trzustkę, układ pokarmowy i oddechowy.

Blaszka podstawna

Jest jedyną formą zorganizowanej substancji międzykomórkowej wyprodukowanej przez komórki nabłonkowe. Tworzy ona cienki pokład oddzielający przypodstawną powierzchnię nabłonka od sąsiadujących tkanek (głównie tkanki łącznej). W barierach utworzonych przez dwie warstwy komórek nabłonkowych (stykają się ze sobą dwa nabłonki jednowarstwowe, np. bariera powietrze–krew w płucach czy bariera filtracyjna w ciałku nerkowym) blaszki podstawne obu nabłonków zespalają się we wspólną warstwę zajmującą centralne położenie w barierze i uczestniczącą w jej funkcji.

Blaszki podstawne występują także w tkankach innych niż nabłonkowa, gdzie jednak otaczają całe komórki (komórki mięśniowe, tłuszczowe, komórki Schwanna). Są one zawsze wytworem komórek, do których przylegają. W mikroskopie elektronowym widoczne są dwie warstwy blaszki podstawnej: tuż pod nabłonkiem występuje blaszka jasna o grubości około 25 nm, a pod nią blaszka ciemna o grubości około 50 nm. Pod bardzo wysokimi powiększeniami uwidacznia się w nich sieć przeplatających się pasm o średnicy około 3–4 nm – bardzo gęsta w blaszce ciemnej i rozproszona w jasnej. W obrębie tych pasm stwierdzono obecność czterech podstawowych składników budulcowych blaszki podstawnej: układ sieciowy tworzą agregaty **kolagenu typu IV** oraz **glikoproteidu lamininy**; **perlekan** (**proteoglikan heparanowy**) przyczepiony jest do lamininy, a białko o mniejszych rozmiarach cząsteczek, **entaktyna**, tworzy mostki pomiędzy lamininą i kolagenem. Laminina i kolagen posiadają specyficzne miejsca wiążące integryny komórek przylegających do blaszki podstawnej. Wielu blaszkom podstawnym towarzyszy dodatkowa warstwa włóknisto-siatkowata o zmiennej grubości, zbudowana głównie z włókien srebrochłonnych i proteoglikanów, a niekiedy również z nielicznych włókien sprężystych. Jest ona wytworem tkanki łącznej i przytwierdza do niej blaszkę podstawną. Wyróżnia się trzy rodzaje struktur mocujących blaszkę podstawną do łącznotkankowego podłoża: 1) włókna zakotwiczające o grubości około 10 nm, zbudowane z kolagenu typu VII; 2) cienkie wypustki blaszki ciemnej wiążące się z włóknami srebrochłonnymi; 3) mikrofibryle odchodzące od włókien sprężystych. Warstwa włóknisto-siatkowata jest szczególnie gruba pod naskórkiem oraz nabłonkiem rogówki i tchawicy.

Znaczenie błony podstawnej:

- procesy wymiany substancji pokarmowych,
- procesy wymiany gazów,
- procesy wydzielania i wydalania.

Funkcja błony podstawnej

- adhezja komórek – nabłonek/tkanka,
- droga dyfuzji składników pokarmowych,
- udział w odnowie nabłonków,
- funkcja morfogenetyczna.

Klasyfikacja nabłonków

Klasyfikacji nabłonków dokonuje się na podstawie dwóch podstawowych kryteriów: morfologicznego oraz fizjologicznego. Kryterium morfologiczne dotyczy liczby warstw komórek spoczywających na błonie podstawnej oraz kształtu komórek budujących dany nabłonek (płaskie, sześcienne, cylindryczne). Nabłonki jednowarstwowe: płaski, sześcienny, cylindryczny, wielorzędowy migawkowy. Nabłonki wielowarstwowe: płaski, sześcienny, cylindryczny. W przypadku nabłonków wielowarstwowych o ich drugim członie nazwy decyduje kształt komórek tylko zewnętrznej warstwy.

Klasyfikacja fizjologiczna opiera się na pełnionych przez nabłonki funkcjach:

- **pokrywno-ochronna:** chroni głębiej położone tkanki przed uszkodzeniami mechanicznymi,

chemicznymi i termicznymi (np. naskórek, nabłonek jamy ustnej),
- **resorpcyjno-wchłaniajaca:** wchłanianie (zazwyczaj ze światła wewnętrznego przewodu) różnych substancji (np. nabłonek jelitowy, nabłonek w kanalikach nerkowych),
- **wydzielniczo-wydalnicza:** produkcja i wydzielanie różnych substancji (np. gruczoły, nabłonek jednowarstwowy sześcienny),
- **barierowa:** regulacja transportu różnych substancji poprzez warstwę nabłonkową; funkcja ta ma dwa aspekty: z jednej strony niektóre typy nabłonków mają za zadanie maksymalne ułatwienie tego transportu, cechują się zatem znaczną przepuszczalnością (np. śródbłonek większości naczyń włosowatych lub wyściółka pęcherzyków płucnych dla gazów), z drugiej zaś strony istnieją bardzo szczelne pokrywy nabłonkowe uniemożliwiające swobodny przepływ substancji szczelinami międzykomórkowymi i wymuszające ich selektywny transport przez błonę i cytoplazmę komórek (np. śródbłonek naczyń włosowych w mózgu, nabłonek jelitowy),
- **zmysłowa:** odbiór bodźców ze środowiska zewnętrznego (np. kubki smakowe, komórki receptorowe ucha wewnętrznego).

W **Tab. 3** zestawiono poszczególne rodzaje nabłonków, ich funkcje oraz przykładowe miejsce występowania.

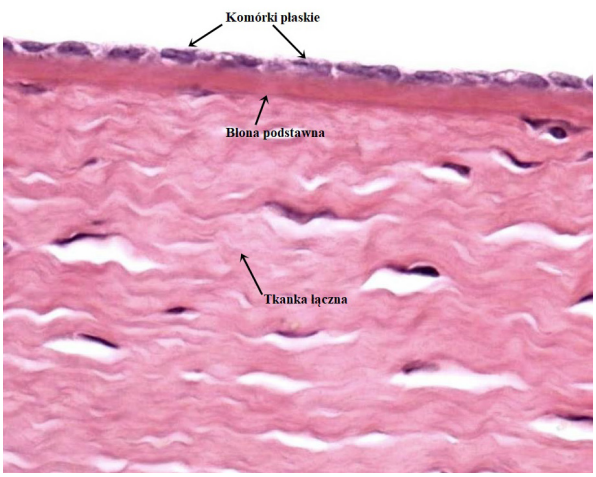
Regeneracja nabłonków

Z uwagi na pełnione funkcje i kontakt ze środowiskiem zewnętrznym komórki nabłonków podlegają stałej odnowie. Część ulega eliminacji na drodze złuszczania lub apoptozy, a ich miejsce zajmują komórki nowo wytworzone. Proces ten jest szczególnie intensywny w nabłonkach bardziej narażonych na działanie czynników uszkadzających (naskórek, nabłonek przewodu pokarmowego). Istnieją dwa główne mechanizmy odnowy nabłonków. W nabłonkach wielowarstwowych warstwa podstawna zbudowana jest z komórek nisko zróżnicowanych, które dzielą się mitotycznie. Komórki potomne przesuwają się ku wyższym warstwom, ulegając równocześnie różnicowaniu. W nabłonkach jednowarstwowych, zbudowanych z wyspecjalizowanych morfologicznie i czynnościowo komórek, znajdują się również niezbyt liczne komórki niezróżnicowane (macierzyste). Są to przeważnie niewielkie komórki spoczywające na blaszce podstawnej, które dzielą się i różnicują w dojrzałe komórki nabłonka. Komórki macierzyste zachowują zdolność do podziałów przez całe życie – średni czas życia komórek w nabłonku jelita wynosi około 3 dni, w naskórku – około 15–30 dni, w trzustce – powyżej 50 dni.

Nabłonki jednowarstwowe

Nabłonek jednowarstwowy płaski

Na błonie podstawnej spoczywa jedna warstwa komórek płaskich ściśle przylegających do siebie. Komórki oglądane z góry są wieloboczne, a środkowa ich część zawierająca jądro uwypukla się wraz z cytoplazmą ponad powierzchnię nabłonka. Nabłonek ten występuje np. w pęcherzykach płucnych, jamach stawowych, kaletkach maziowych, pochewkach ścięgnistych oraz na tylnej powierzchni rogówki (**Fot. 18**). Nabłonek surowiczy – *mesothelium* – wyściela jamy ciała: opłucną, otrzewną, osierdzie, produkując płyn surowiczy nawilżający jamy ciała. Śródbłonek – *endothelium* – wyściela wsierdzie serca, naczynia limfatyczne i krwionośne (**Fot. 19**). Aby wykazać znikomą ilość substancji międzykomórkowej oraz kształt komórek *mesothelium*, wybarwia się otrzewną np. azotanem srebra, który wytrąca się na brązowo w skąpej ilości substancji międzykomórkowej, uwidaczniając granice międzykomórkowe (**Fot. 20**). Główna funkcja: barierowa i transportująca (transport bierny, endo- i egzocytoza).



Fot. 18. Nabłonek jednowarstwowy płaski z tylnej powierzchni rogówki (H+E)

Tab. 3. Rodzaje nabłonków, ich funkcje oraz przykładowe miejsce występowania

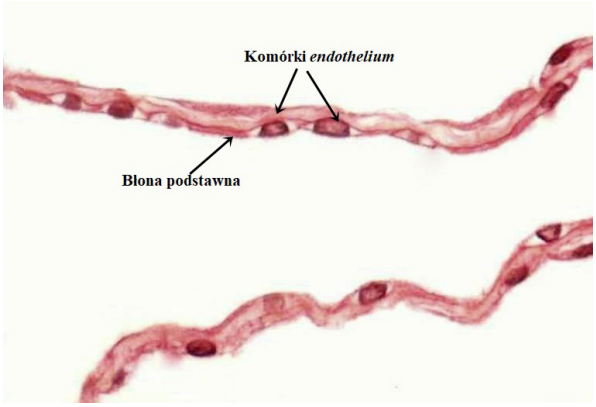
Rodzaj nabłonka	Główna funkcja	Wybrane przykłady lokalizacji
Jednowarstwowy płaski	pokrywna, barierowa, zmysłowa	naczynia krwionośne, limfatyczne, wsierdzie serca (śródbłonek, endothelium), duże jamy ciała: opłucna, otrzewna, osierdzie (mesothelium, nabłonek surowiczy, międzybłonek), pęcherzyki płucne, jamy stawowe, kaletki maziowe, pochewki ścięgniste, tylna powierzchnia rogówki, ramię zstępujące pętli nefronu, przewody wyprowadzające wielu gruczołów
Jednoworstwowy sześcienny/kostkowy/ brukowy	pokrywana, wydzielnicza barierowa, resorpcyjna, zmysłowa	jajnik, gruczoły: łzowy, potowy, wewnętrzna powierzchnia soczewki oka, nabłonek barwnikowy siatkówki oka, przewody wyprowadzające wielu gruczołów, przewód żółciowy międzypłacikowy, pęcherzyki surowicze ślinianek, ramię wstępujące pętli nefronu, kanaliki dystalne nerki, pęcherzyki tarczycy
Jednowarstwowy cylindryczny/ walcowaty	pokrywna, barierowa, resorpcyjna, wydzielnicza, zmysłowa	przewód pokarmowy – od wpustu żołądka do odbytu, przewody wyprowadzające dużych gruczołów układu pokarmowego (ślinianki, wątroba, trzustka), jajowód, macica, nasieniowód
Wielorzędowy migawkowy/dróg oddechowych	pokrywno-ochronna, wydzielnicza, zmysłowa	drogi doprowadzające powietrze do płuc: okolica oddechowa jamy nosowej, częściowo gardło, krtań, tchawica, większa część drzewa oskrzelowego aż do oskrzelika końcowego
Wielowarstwowy płaski (rogowaciejący, nierogowaciejący)	pokrywna, ochronna, zmysłowa	pokrywa całą powierzchnię ciała jako naskórek (rogowaciejący), wszystkie naturalne otwory ciała: przednia powierzchnia rogówki oka, zewnętrzny przewód słuchowy, przedsionek jamy nosowej, jama ustna, odbyt, końcowy odcinek cewki moczowej męskiej i żeńskiej, pochwa, częściowo gardło, przełyk
Wielowarstwowy sześcienny/kostkowy/ brukowy/baldaszkowy/przejściowy/ pozornie unaczyniony/dróg moczowych/ urothelium	pokrywna, barierowa, ochronna, zmysłowa	drogi wyprowadzające mocz: nerka (kielichy i miedniczki nerkowe), moczowód, pęcherz moczowy, większa część cewki moczowej męskiej i żeńskiej
Wielowarstwowy walcowaty/ cylindryczny	pokrywno-ochronna, zmysłowa	przewody wyprowadzające dużych ślinianek, spojówka oka człowieka, strefy przejściowe między nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym a wielowarstwowym płaskim (nagłośnia, wpust, odbyt), cewka moczowa, przewody wyprowadzające dużych gruczołów

Nabłonek jednowarstwowy sześcienny (brukowy, kostkowy)

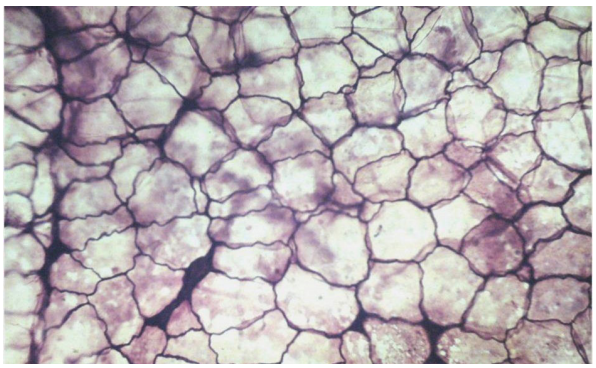
Buduje go jedna warstwa komórek kostkowych ściśle przylegających do siebie, a w ich środkowej części znajduje się kuliste jądro. Występuje np. w gruczołach: łzowym i potowym, na wewnętrznej powierzchni soczewki oka jako nabłonek barwnikowy siatkówki oka, w przewodach wyprowadzających gruczołów, przewodzie żółciowym międzypłacikowym, pęcherzykach surowiczych ślinianek, ramieniu wstępującym pętli nefronu, kanalikach dystalnych nerki (**Fot. 21**). Buduje ścianę pęcherzyków tarczycy, których wnętrze wypełnia koloid. Od zewnątrz pęcherzyk opleciony jest siecią naczyń krwionośnych włosowatych wyścielonych śródbłonkiem (**Fot. 22**). Główna funkcja: barierowa, resorpcyjna, wydzielnicza i funkcje czynnego transportu jonów.

Nabłonek jednowarstwowy cylindryczny (walcowaty)

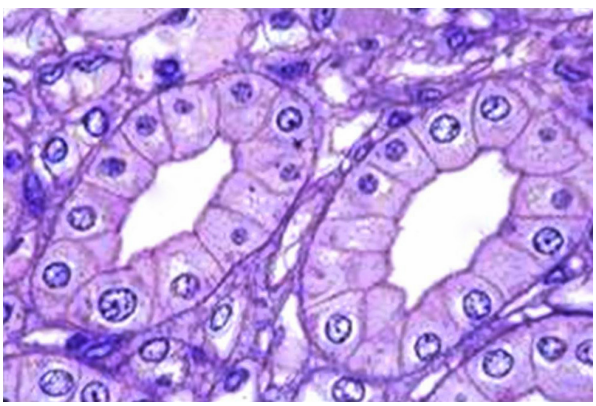
Na błonie postawnej spoczywa jedna warstwa komórek cylindrycznych ściśle przylegających do siebie, owalne jądro ułożone jest w dolnej części komórki. Występuje np. w przewodzie pokarmowym – od wpustu żołądka do odbytu, w przewodach wyprowadzających dużych gruczołów układu pokarmowego (ślinianki, wątroba, trzustka), jajowodzie, macicy, nasieniowodzie. Nabłonek ten pokrywa kosmki jelitowe, a na powierzchni zwróconej do światła jelita komórki zawierają rąbek prążkowany. Kosmki jelitowe i rąbek prążkowany (mikrokosmki) zwiększają powierzchnię wydzielniczo-chłonną jelita cienkiego (**Fot. 23**). Główna funkcja: barierowa, resorpcyjna i wydzielnicza.



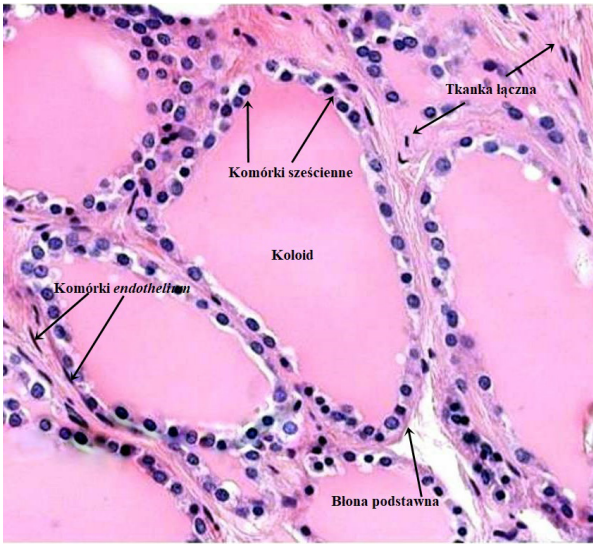
Fot. 19. Śródbłonek naczynia włosowatego – *endothelium* (H+E)



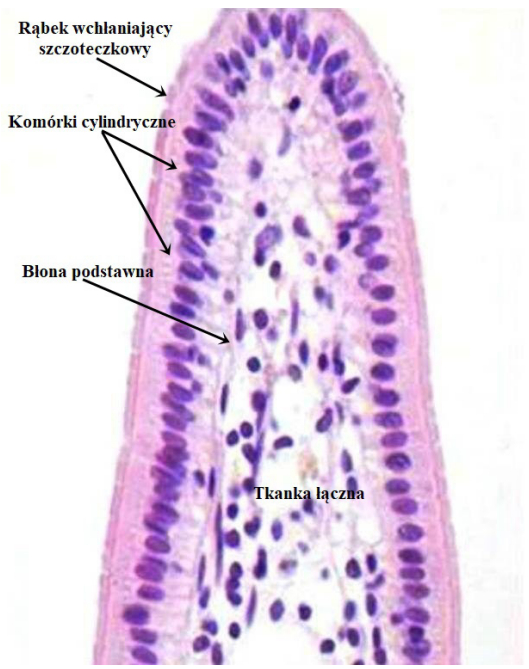
Fot. 20. Granice komórkowe – *mesothelium* ($AgNO_3$)



Fot. 21. Nabłonek jednowarstwowy brukowy (sześcienny) z kanalików nerki (H+E)



Fot. 22. Nabłonek jednowarstwowy brukowy (sześcienny) z pęcherzyków tarczycy (H+E)



Fot. 23. Nabłonek jednowarstwowy cylindryczny z kosmka jelitowego (H+E)

Nabłonek jednowarstwowy wielorzędowy migawkowy zwany rzekomowielowarstwowym lub dróg oddechowych

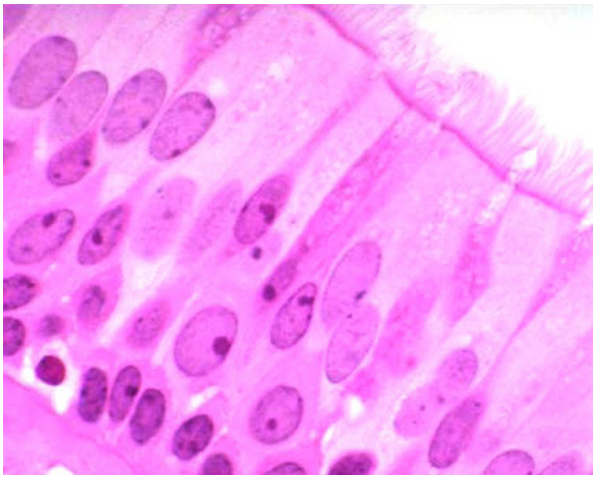
W nabłonku tym jądra komórkowe układają się w kilku rzędach, a na górnej powierzchni wyposażony jest w migawki. Na błonie podstawnej w jednej warstwie leżą trzy typy komórek:

- cylindryczne z migawkami,
- kubkowe (śluzowe, mukocyty), w których cytoplazma z jądrem zepchnięte są ku błonie podstawnej, a w górnej części lokalizuje się śluz,
- zastępcze (zapasowe, przypodstawne) kształtu trójkątnego, jako jedyne niedochodzące do powierzchni nabłonka, uczestniczące w regeneracji nabłonka.

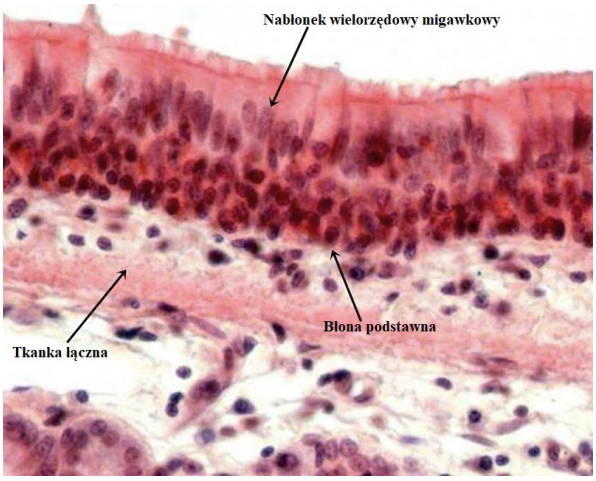
Występuje w drogach doprowadzających powietrze do płuc: okolica oddechowa jamy nosowej, częściowo gardło, krtań, tchawica, część drzewa oskrzelowego aż do oskrzelika końcowego (**Fot. 24, 25**). Główna funkcja: pokrywno-ochronna, wydzielnicza, zmysłowa.

U osób z przewlekłym zapaleniem oskrzeli, powszechnie występującym u nałogowych palaczy,

często pojawia się istotny wzrost liczby komórek kubkowych w nabłonku wyścielającym drogi oddechowe. Prowadzi to do nadprodukcji śluzu w miejscach, gdzie jest zbyt mało komórek migawkowych, które mogłyby szybko i skutecznie usunąć wydzielinę. Skutkuje to niedrożnością dróg oddechowych. U palaczy nabłonek dróg oddechowych występujący w oskrzelach może ulec transformacji w nabłonek wielowarstwowy płaski.



Fot. 24. Nabłonek jednowarstwowy wielorzędowy (dróg oddechowych) z części oddechowej jamy nosowej (H+E)



Fot. 25. Nabłonek jednowarstwowy wielorzędowy (dróg oddechowych) z tchawicy (H+E)

Aspekt kliniczny

Zapalenie oskrzeli to choroba dolnych dróg oddechowych wywołana przez wirusy, bakterie lub czynniki środowiskowe. Choć najczęściej zmagają się z nim dzieci, może także pojawić się u dorosłych. Wirusy wywołujące zapalenie oskrzeli to najczęściej wirusy paragrypy, wirusy grypy typu A i B, adenowirusy, rinowirusy, wirusy RSV oraz koronawirusy. Zdecydowanie rzadziej zapalenie oskrzeli wywoływane jest przez bakterie. Najczęściej są to: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* oraz *Bordatella pertusis*. **Przewlekłe zapalenie oskrzeli** (*bronchitis chronica*) jest stanem zapalnym błony śluzowej oskrzeli. Razem z rozedmą płuc stanowi jedną z dwóch podstawowych przyczyn prowadzących do przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Czynnik uszkadzający (zazwyczaj dym tytoniowy) powoduje migrację komórek stanu zapalnego. Wydzielane mediatory wywołują uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych oraz zwiększenie liczby gruczołów śluzowych. Te dwa procesy nakładając się na siebie i doprowadzają do zalegania śluzu, który stanowi pożywkę dla rozwoju mikroorganizmów chorobotwórczych. Uszkodzenie nabłonka uniemożliwia normalną drogę ewakuacji zalegającej wydzieliny, która jest usuwana w drodze odruchu kaszlowego.

Nabłonki wielowarstwowe

Nabłonek wielowarstwowy płaski

Oddziela tkankę łączną od środowiska zewnętrznego. Składa się z 6–20 warstw komórek. Nazwa pochodzi od kształtu komórek warstwy zewnętrznej. Głębiej położone komórki są różnokształtne, a warstwa podstawna zbudowana jest z komórek walcowatych. Występuje w dwóch odmianach:

- nierogowaciejący – zbudowany wyłącznie z żywych komórek (**Fot. 26, 27**),
- rogowaciejący – komórki powierzchniowych warstw obumierają i przekształcają się w martwe płytki rogowe (komórki są wypełnione białkiem keratyną, filagryną i inwolukryną) (**Fot. 28**).

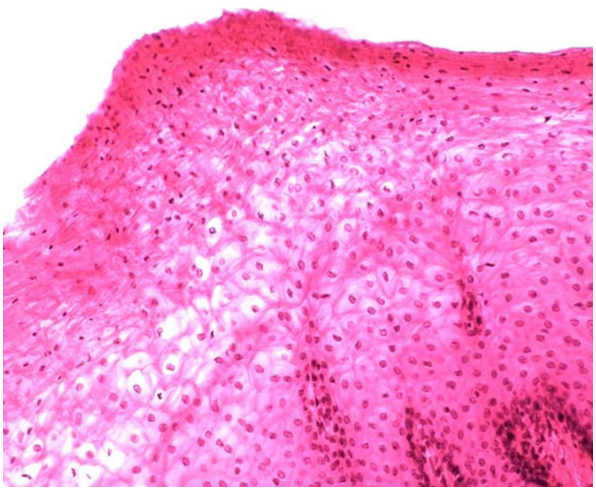
Pokrywa całą powierzchnię ciała jako naskórek, wszystkie naturalne otwory ciała: przednia powierzchnia rogówki oka, zewnętrzny przewód słuchowy, przedsionek jamy nosowej, jama ustna, odbyt, końcowy odcinek cewki moczowej męskiej i żeńskiej, pochwa, częściowo gardło, przełyk.

Naskórek zawiera pofałdowaną błonę podstawną i wyróżnia się w nim:

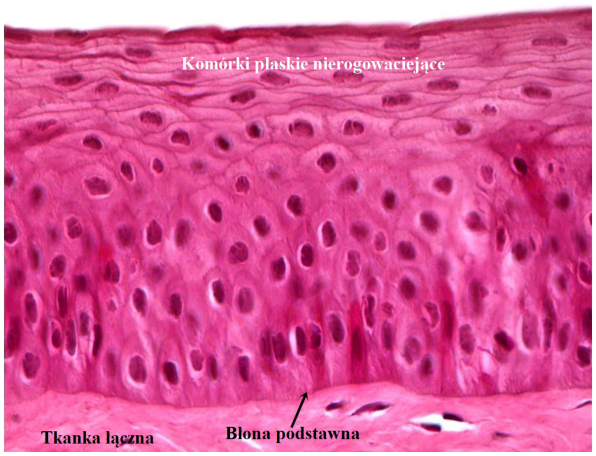
- **warstwę rozrodczą** składającą się z dwóch warstw: podstawowej (zbudowanej z warstwy komórek cylindrycznych) i kolczystej (składającej się z kilku pokładów komórek wielobocznych połączonych kolcami, czyli desmosomami),

– **warstwę ziarnistą** składającą się z kilku pokładów spłaszczających się komórek, w których cytoplazmie znajdują się ziarenka keratohialiny,
– **warstwę eleidynową** czyli jasną, utworzoną z kilku warstw jasnych, słabo wybarwionych spłaszczonych komórek zawierających kwasochłonną eleidynę,
– **warstwę zrogowaciałą** utworzoną z kilku pokładów złuszczających się płytek rogowych wypełnionych keratyną.

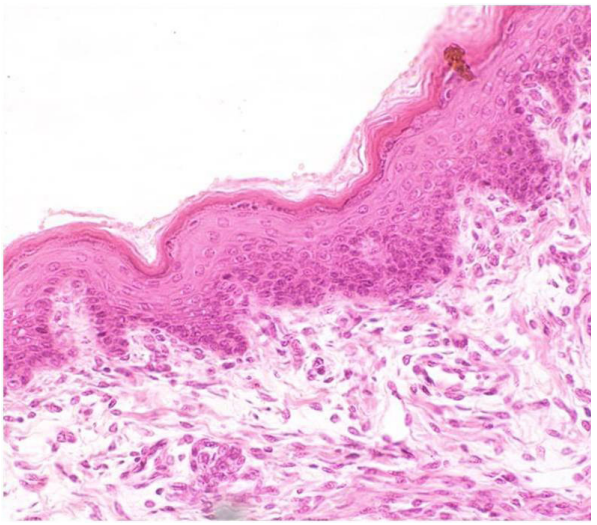
Nabłonek rogowacieje w różnym stopniu w zależności od miejsca występowania i narażenia na działanie sił mechanicznych, W miejscach, gdzie nie rogowacieje, na błonie podstawnej leży warstwa rozrodcza podobnie zbudowana jak w naskórku, a nad nią wiele pokładów komórek płaskich nierogowaciejących. Główna funkcja: pokrywno-ochronna i zmysłowa.



Fot. 26. Nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący z przełyku (H+E)



Fot. 27. Nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący z przedniej powierzchni rogówki (H+E)



Fot. 28. Nabłonek wielowarstwowy płaski rogowaciejący ze skóry (H+E)

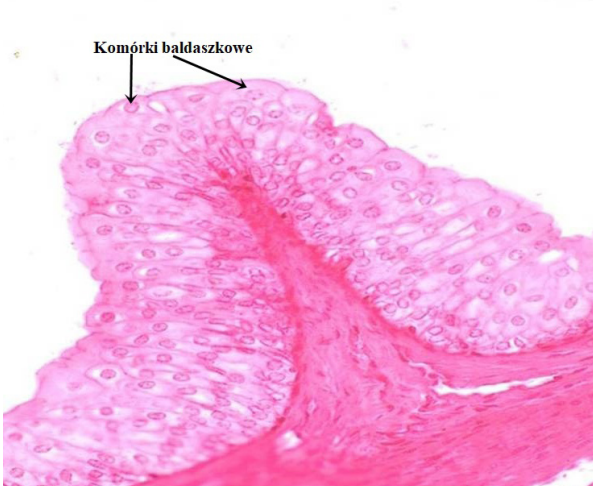
Nabłonek wielowarstwowy brukowy

Nazywany jest także nabłonkiem dróg moczowych (*urothelium*), ponieważ występuje w nerce w kielichach i miedniczkach nerkowych, w moczowodzie, pęcherzu moczowym i większej części cewki moczowej. Na błonie podstawnej spoczywa wiele warstw komórek wielobocznych, a na powierzchni znajduje się warstwa ciemniej wybarwionych, z zagęszczoną cytoplazmą, dużych, sześciennych komórek nazwanych baldaszkowymi (**Fot. 29, 30**).

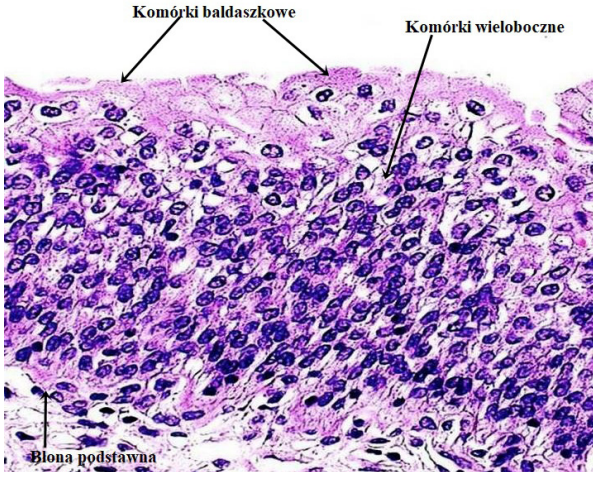
Warstwa komórek baldaszkowych, a szczególnie ich przyszczytowa błona komórkowa, stanowi barierę chroniącą nabłonek i położone poniżej tkanki przed bezpośrednim wpływem kwaśnego i hiperosmotycznego moczu. Komórki baldaszkowe połączone są dobrze rozwiniętymi strefami zamykającymi, które całkowicie uszczelniają pokrywę nabłonkową. Nabłonek ten charakteryzuje się wyjątkową rozciągliwością – zapewnia ciągłość wyściółki pęcherza moczowego, którego wewnętrzna powierzchnia może przy maksymalnym wypełnieniu moczem powiększyć się w stosunku do pęcherza obkurczonego nawet 4-krotnie.

W obkurczonym pęcherzu obserwujemy 5- lub 6-warstwowy nabłonek z komórkami baldaszkowatymi silnie uwypuklającymi się do światła. Natomiast w pęcherzu rozciągniętym na skutek wypełnienia moczem liczba warstw komórek w nabłonku spada do trzech, a komórki baldaszkowe są spłaszczone i rozciągnięte. Do zmian tych dostosowuje się również błona komórkowa komórek baldaszkowych: przy obkurczaniu się pokrywy nabłonkowej płytki

błonowe uwypuklają się do wnętrza komórki i odrywają wraz z przyległymi „zawiasowymi" obszarami błony, tworząc dyskowate pęcherzyki. Są one podręcznym magazynem przyszczytowej błony komórkowej: przy rozciąganiu pokrywy nabłonkowej zostaną do niej ponownie wbudowane. Nabłonek pełni rolę pokrywno-ochronną, stanowiąc barierę fizjologiczną przed szkodliwym działaniem moczu. Jest to nabłonek przejściowy, ponieważ może zmieniać grubości w zależności od stopnia wypełnienia moczem pęcherza moczowego.



Fot. 29. Nabłonek wielowarstwowy brukowy z moczowodu (H+E)

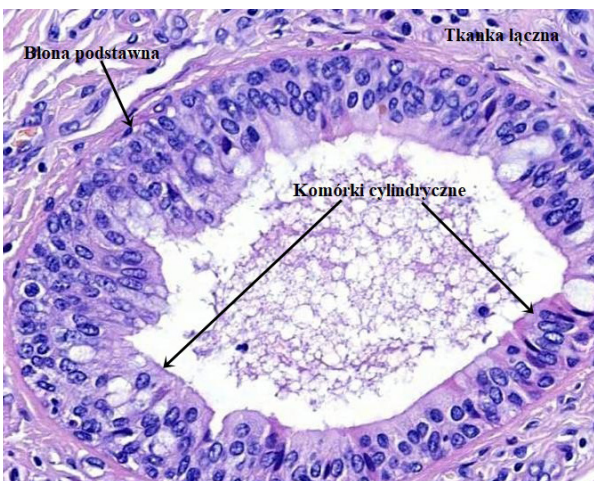


Fot. 30. Nabłonek wielowarstwowy brukowy z pęcherza moczowego (H+E)

Ze względu na zmieniającą się wysokość komórek nabłonka nazwano go przejściowym. Inna nazwa tego nabłonka to pozornie unaczyniony, ponieważ tylko pozornie tkanka łączna podnabłonkowa wraz z naczyniami krwionośnymi wnika do nabłonka. Zawsze pomiędzy komórkami nabłonka a tkanką łączną występuje błona podstawna. Główna funkcja: pokrywno-ochronna, zmysłowa, barierowa. U ludzi z przewlekłym niedoborem witaminy A nabłonki, które występują np. w oskrzelach lub pęcherzu moczowym, mogą być zastępowane przez nabłonek wielowarstwowy płaski.

Nabłonek wielowarstwowy cylindryczny (walcowaty)

Składa się z kilku warstw komórek wielobocznych położonych na błonie podstawnej, a na powierzchni znajduje się warstwa komórek cylindrycznych. Występuje w dużych przewodach wyprowadzających dużych ślinianek oraz spojówce oka człowieka, strefach przejściowych między nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym a wielowarstwowym płaskim (nagłośnia, wpust, odbyt), cewce moczowej, przewodach wyprowadzających dużych gruczołów (**Fot. 31**). Główna funkcja: pokrywno-ochronna i zmysłowa.



Fot. 31. Nabłonek wielowarstwowy cylindryczny z przewodu głównego ślinianek (H+E)

Aspekt kliniczny

Nowotwory złośliwe rozprzestrzeniają się w organizmie przez naciekanie na inne tkanki. Naciekanie na naczynia limfatyczne i krwionośne powoduje, że komórki nowotworowe trafiają do krwi i wraz z nią mogą zostać przetransportowane w odległe miejsca organizmu, gdzie będą się tworzyć przerzuty. Czas i rozległość ujawnienia to jedne z czynników, które określają stopień złośliwości nowotworu. Ze względu na rodzaj tkanek, z których się wywodzą, nowo-

twory złośliwe dzieli się na **raki**, **mięsaki**, **chłoniaki**, **czerniaki**, w OUN – **guzy mózgu**. **Rak** wywodzi się z tkanek nabłonkowych budujących układ oddechowy, pokarmowy czy moczowo-płciowy. Jest najczęściej diagnozowany u dorosłych; w przypadku dzieci jest to nowotwór niezwykle rzadki. Mężczyźni najczęściej zapadają na raka płuc, prostaty, głowy czy szyi, natomiast kobiety zmagają się z rakiem piersi czy szyjki macicy. Cechą raka są przerzuty regionalne i odległe. **Czerniak** jest nowotworem złośliwym, który wywodzi się z komórek barwnikowych, najczęściej dotyczy skóry. Pierwszym objawem zezłośliwienia znamienia jest obwódka zapalna, wzrost znamienia czy jego owrzodzenie. Czerniak jest nowotworem, który wzrasta bardzo szybko i powoduje mnogie przerzuty na różnych narządach wewnętrznych. Profilaktycznie usuwa się znamiona, zwłaszcza te, które są narażone na otarcia.

Gruczoły egzokrynowe

Powstają z tkanki nabłonkowej i wyróżnia się dwa rodzaje: egzokrynowe zbudowane z części wydzielniczej i przewodów wyprowadzających.

Ze względu na budowę przewodu wyprowadzającego gruczoły egzokrynowe mogą być:

- proste, z jednym przewodem wyprowadzającym,
- rozgałęzione, z kilkoma lub kilkunastoma odcinkami wydzielniczymi uchodzącymi do wspólnego przewodu wyprowadzającego,
- złożone, z wieloma częściami wydzielniczymi, od których odchodzi kilka przewodów uchodzących do wspólnego przewodu wyprowadzającego.

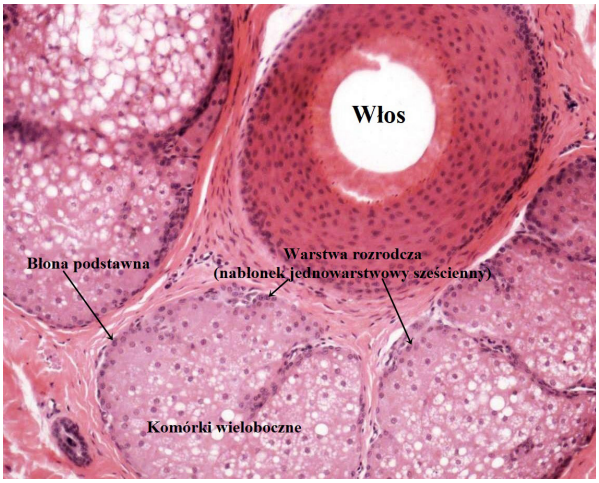
Ze względu na budowę części wydzielniczej gruczoły egzokrynowe podzielono na:

- cewkowe, z odcinkiem wydzielniczym w kształcie cewki,
- pęcherzykowe, z częścią wydzielniczą w kształcie pęcherzyka,
- mieszane, pęcherzykowe-cewkowe lub cewkowo-pęcherzykowe.

Przykładem gruczołów egzokrynowych są gruczoły skórne.

Gruczoł łojowy-przywłośny

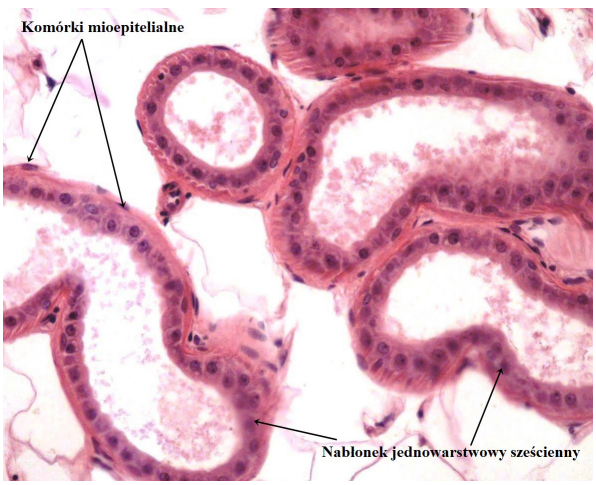
Znajduje się w skórze właściwej przy włosie i jest gruczołem pęcherzykowym prostym lub złożonym. Część wydzielniczą buduje wielu warstw komórek i dlatego nazwano go wielowarstwowym – polipty-chijnym. Na zewnętrznie położonej błonie podstawnej pęcherzyka leży warstwa rozrodcza zbudowana z pokładu komórek płaskich lub sześciennych, a jego wnętrze wypełniają komórki wieloboczne zmieniające się w łój. Ulegają one zniszczeniu, a regeneracja gruczołu zachodzi od warstwy rozrodczej (**Fot. 32**).



Fot. 32. Gruczoł łojowy (H+E)

Gruczoł potowy

Jest gruczołem cewkowo-kłębuszkowym, prostym, położonym na pograniczu skóry właściwej i tkanki podskórnej. Część wydzielnicza w postaci cewki zwinięta jest w kłębek i wyściela ją nabłonek jednowarstwowy sześcienny, dlatego gruczoł jest jednowarstwowy – monoptychijny. Zewnętrznie na błonie podstawnej znajdują się komórki mięśniowo-nabłonkowe zwane mioepitelialnymi, usprawniające wydzielanie potu do światła cewki (**Fot. 33**).



Fot. 33. Gruczoł potowy (H+E)

Klasyfikacja gruczołów ze względu na sposób wydzielania

Gruczoły egzokrynowe wydzielają trzema sposobami:

1. **Merokrynowo** – ekrynowo na drodze egzocytozy bez uszkodzenia komórek dochodzi do fuzji pęcherzyków wydzielniczych z błoną komórkową i uwalniania wydzieliny. Sam proces wydzielania nie zmienia budowy gruczołu (gruczoł potowy, ślinianki, trzustka).
2. **Apokrynowo** – wydzielina gromadzi się w górnej części komórki, a następnie uwalniana do światła odcinka wydzielniczego. Dochodzi do fuzji pęcherzyków wydzielniczych z zewnętrzną błoną – następuje przy tym skracanie komórek wydzielniczych (gruczoł mlekowy wydziela w ten sposób tłuszcze, potowy-wonny – cholesterol, trójglicerydy, kwasy tłuszczowe).
3. **Holokrynowo** – cała zawartość komórek ulega przekształceniu w wydzielinę. Komórki są rozrywane (gruczoł łojowy), a gruczoł utrzymuje się dzięki proliferacji komórek obwodowych – warstwa rozrodcza i przesuwanie się ich ku światłu.

Aspekt kliniczny

Gruczoły łojowe zaangażowane są w powszechną postać **trądziku pospolitego**. Nadmierne holokrynne wydzielanie sebum i keratyny wywołane przez wzrost poziomu testosteronu, hormonu steroidowego, występuje u obu płci w okresie dojrzewania. Często dochodzi do zablokowania przewodów wewnątrz gruczołu. Aktywność normalnej dla skóry komensalnej bakterii *Propionibacterium acnes* w zablokowanym przewodzie często powoduje miejscowe zapalenie.

TKANKI ŁĄCZNE

Stanowią najliczniejszą grupę tkanek, znajdują się w wielu miejscach organizmu, łącząc inne tkanki oraz narządy. Wszystkie tkanki łączne mają trzy cechy wspólne: pochodzenie (mezenchymatyczne), podobny model budowy oraz funkcje. W budowie tkanki łączne zawierają dużą ilość substancji międzykomórkowej (substancja podstawowa + włókna łącznotkankowe), w której luźno zlokalizowane są komórki.

Funkcje tkanek łącznych:

- **obronna** (krew, tkanka łączna włóknista luźna): udział w reakcjach obronnych organizmu – komórki tkanki łącznej obdarzone właściwościami żernymi (makrofagi jednojądrzaste),
- **odżywcza** (krew, tkanka łączna włóknista luźna): dzięki substancji międzykomórkowej,
- **ochronna** (tkanka łączna tłuszczowa, tkanki kostne): tworzą torebki narządów, nadając im kształt,
- **mechaniczna-oporowa**, **podporowa** (tkanki chrzestne i kostne): tworzą zrąb i ochronę mechaniczną dla innych tkanek i narządów, tworzą błony wyścielające jamy ciała, są podścieliskiem dla naczyń krwionośnych,
- **regeneracyjna** (tkanka łączna włóknista luźna): tworzą blizny w miejscach ubytku innych tkanek.

Ponadto tkanki łączne pełnią funkcję materiału zapasowego, chroniąc organizm przed utratą ciepła (tkanka tłuszczowa), biorą udział w gospodarce mineralnej organizmu (tkanka kostna). Tkanki łączne zarodkowe wykazują szczególne zdolności do metaplazji, tzn. mogą zmieniać strukturę oraz funkcje w zależności od wymagań organizmu oraz działania czynników zewnętrznych.

Klasyfikacja tkanek łącznych

Klasyczny podział tkanek łącznych dokonany na podstawie konsystencji substancji podstawowej:

I. Tkanki łączne właściwe (substancja podstawowa jest półpłynnym żelem):

- **tkanki łączne embrionalne**:
  - tkanka łączna mezenchymatyczna,
  - galaretowata niedojrzała oraz tkanka galaretowata dojrzała,
- **tkanka łączna włóknista luźna (wiotka)**,
- **tkanka łączna włóknista zwarta (zbita)**:
  - tkanka łączna zbita o utkaniu regularnym,
  - tkanka łączna zbita o utkaniu nieregularnym,
- **tkanka łączna siateczkowa**,
- **tkanka tłuszczowa**:
  - biała (żółta),
  - brunatna.

II. Tkanki łączne oporowe:

- **tkanka chrzęstna** (substancja podstawowa jest utwardzona):
  - chrząstka szklista,

- chrząstka sprężysta,
- chrząstka włóknista,

– **tkanka kostna** (substancja podstawowa jest twarda):
  - tkanka kostna grubowłóknista,
  - tkanka kostna blaszkowata:
    - zbita,
    - gąbczasta.

III. Krew i limfa (substancja podstawowa jest płynna).

Substancja międzykomórkowa

Substancja (istota) podstawowa

Wypełnia przestrzeń pomiędzy komórkami i włóknami tkanki łącznej. W obrazie mikroskopu świetlnego substancja podstawowa tkanki łącznej właściwej ma charakter bezpostaciowy i wybarwia się metodą PAS. Budują ją trzy podstawowe składniki chemiczne: **glikozaminoglikany**, **proteoglikany** i **białka niekolagenowe**.

Glikozaminoglikany (ang. *glycosaminoglycans*, GAG) to różnorodna grupa heteropolisacharydów występująca w organizmach, specyficznie (kowalencyjnie) połączona z białkami jako proteoglikany (ang. *proteoglycans*, PG) (z wyjątkiem kwasu hialuronowego) lub niespecyficznie oddziałująca z innymi proteinami i peptydami. PG to olbrzymie cząsteczki zdolne do wiązania w substancji pozakomórkowej dużej ilości wody. Jedna reszta to zawsze aminocukier (D-glukozamina lub D-glaktozamina), a druga to kwas uronowy (D-glukuronowy lub L-iduronowy). Tworzą uwodniony żel w tkankach podporowych, różnie rozmieszczony w tkankach. Niemal wszystkie GAG zawierają dodatkowo grupę siarczanową nadającą cząsteczkom silny ładunek ujemny, a także przyczyniającą się do wiązania przez nie jonów sodu i wody (co nadaje tkance prężność i zapobiega deformacjom na skutek działania sił ściskających). PG są heterogenną grupą glikoprotein, w cząsteczkach których komponent cukrowy dominuje nad białkowym. Ilość składnika cukrowego przypadającego na łańcuch polipeptydowy w proteoglikanach jest znacznie większa niż w innych glikoproteinach – dla niektórych PG sięga 95% ich całkowitej masy. Podstawową jednostką proteoglikanów są monomery proteoglikanów, które łączą się z kwasem hialuronowym i tworzą wielkocząsteczkowe agregaty proteoglikanów wypełniające przestrzenie substancji międzykomórkowej. Wiążą one dużą ilość wody, dzięki czemu substancja podstawowa ma charakter porowatego uwodnionego żelu, a to pozwala na przemieszczanie dużych ilości hydrofilnych cząsteczek oraz stwarza podłoże dla ruchu komórek. Takim dobrym podłożem dla ruchu komórek jest kwas hialuronowy, który odgrywa ważną rolę w gojeniu ran oraz w rozwoju płodowym. PG umożliwiają dyfuzję składników między komórkami i krwią, a dzięki sieciowemu układowi pełnią także funkcję mechaniczną, zwłaszcza w tkance chrzęstnej. Również wpływają one na adhezję i wiązanie czynników wzrostu. W tym biorą udział te PG, które związane są z powierzchnią komórek. Cząsteczki PG występujące na powierzchni komórek różnego typu:

– wiążą się m.in. z fibronektyną i lamininą,
– pełnią rolę receptorów,
– biorą udział w adhezji komórkowej oraz oddziaływaniach międzykomórkowych,
– oddziałując z kolagenem i elastyną, utrzymują właściwą strukturę tkanki łącznej,
– zmiany jakościowe i ilościowe tych makrocząsteczek w macierzy mogą prowadzić do aktywacji niektórych onkogenów (genów nowotworów).

GAG wykazują powinowactwo do barwników zasadowych oraz specyficzną zdolność do wybarwiania się określaną jako metachromazja (zmiana koloru barwnika, najczęściej z niebieskiego na czerwony). Mają właściwości wiązania jonów dodatnich takich jak Na^+ oraz silnie wiążą wodę, będąc jej głównym magazynem w przestrzeni międzykomórkowej. Ta właściwość nadaje tkance sprężystość i zapobiega trwałym jej zniekształceniom pod wpływem działania sił ściskających. Podstawowym składnikiem GAG są siarczany, a ze względu na budowę chemiczną łańcuchów glikanowych GAG dzielimy na cztery grupy:

1. **GAG heparanowe** (**błona podstawna**, **płuco**, **tętnice**, **skóra**, **wątroba**, **ziarna komórek tucznych**). **Siarczan heparanu** zbudowany jest z monomerów kwasu D-glukuronowego oraz N-acetyloglukozoaminy, przy czym reszty N-acetyloglukozoaminy mogą być podstawiane kilkoma grupami siarczanowymi. Zadania: uczestniczy w oddziaływaniach między komórkami, odpowiada za sprężystość błony plazmatycznej, a także przejmuje funkcję receptorową (bierze udział w przenoszeniu informacji). **Heparyna** zbudowana jest z powtarzającej się sekwencji disacharydu (glukozoaminy oraz kwasu glukuronowego). Występuje głównie w ziar-

nistościach komórek tucznych, wątrobie, mięśniach, płucach, sercu, nerkach oraz śledzionie, a także w skórze i krwi.

2. **GAG keratanowe** (**chrząstka**, **kość**, **krążek międzykręgowy**, **rogówka**). **Siarczan keratanu** zbudowany jest z powtarzających się jednostek galaktozy połączonej z N-acetyloglukozoaminą. Podstawowe jego typy to:
   - **typ I:** N-acetyloglukozoamina łączy się wiązaniem N-glikozydowym z resztą asparaginy; występuje pomiędzy włóknami kolagenowymi; nadaje przezroczystość rogówce oka,
   - **typ II:** N-acetyloglukozoamina tworzy wiązanie O-glikozydowe z resztą seryny lub treoniny; występuje w tkance łącznej.
3. **GAG chondroityno-dermatanowe** (**chrząstka**, **kość**, **skóra**, **rogówka**, **naczynia krwionośne**, **serce**, **ścięgna**, **więzadła**). **Siarczan chondroityny** (A i C) zbudowany jest z około 25–40 powtarzających się jednostek dwucukru (kwas glukuronowy oraz N-acetylogalaktozoamina), przy czym reszta N-acetylogalaktozoaminy może ulegać podstawieniu siarczanem w pozycji 4 lub 6. Siarczan ten połączony z kwasem hialuronowym za pomocą białek wiążących utrzymuje właściwą strukturę, sprężystość i wytrzymałość tkanki chrzęstnej. Rozwój zmian zwyrodnieniowych u osób starszych związany jest ze zmniejszaniem się jego zawartości w chrząstce. **Siarczan dermatanu** zamiast kwasu D-glukuronowego występującego w siarczanie chondroityny, związanego z N-acetylogalaktozoamią wiązaniem β 1,3, posiada kwas L-iduronowy połączony wiązaniem α 1,3. Obecny jest w rogówce oka (zapewniając jej przezroczystość) oraz w twardówce (gdzie odpowiedzialny jest za utrzymanie właściwego kształtu gałek ocznych).

Kwas hialuronowy (**chrząstka**, **maź stawowa**, **skóra**, **pępowina**, **rogówka**). Jest biopolimerem, w przeciwieństwie do innych glukozoaminoglikanów nie tworzy kowalencyjnego wiązania z białkami, nie może więc wchodzić w skład typowego proteoglikanu. Może jednak stanowić oś, na której wiążą się inne PG, tworząc wraz z nimi agregat proteoglikanu. Zbudowany jest z powtarzającego się dwucukru, w którego skład wchodzi kwas glukuronowy oraz N-acetyloglukozoamina. Kwas hialuronowy poprzez wiązanie i zatrzymywanie wody w przestrzeniach międzykomórkowych zwiększa odporność tkanek na stres mechaniczny. Zapewnia również tkance sprężystość i wytrzymałość. Pochodne tego kwasu stosuje się do zwiększania objętości tkanek miękkich na drodze podskórnych iniekcji. Ponieważ kwas ten wiąże wodę w naskórku (gwarantuje skórze sprężystość), w starszych organizmach, gdy ilość kwasu maleje, skóra traci zdolność wiązania wody i powstają zmarszczki. Substancje zawierające kwas hialuronowy charakteryzują się wysoką lepkością, co utrudnia przenikanie przez nie czynników patogennych (np. bakterii), dzięki czemu tkanki chronione są przed infekcją. Z tego względu jego niedobór może prowadzić do podatności na infekcje bakteryjne, stany zapalne stawów oraz mechaniczne uszkodzenia tkanek. Rozmieszczenie: chrząstka, maź stawowa, skóra, tkanka podporowa.

Na przemiany glikozaminoglikanów wpływają m.in.: **niektóre enzymy** (np. hialuronidaza), **niektóre hormony** (np. **hormon wzrostu**, **hormony tarczycy**, **glikokortykoidy kory nadnerczy**, **hormon adrenokortykotropowy**, **hormony gonadotropowe**). W zależności od białka oraz składu GAG w proteoglikanach wyróżnia się kilka typów proteoglikanów. Najczęściej występującymi są: **agrekan** (funkcja mechaniczna, tworzy agregaty z kwasem hialuronowym, występuje w chrząstce), **agryna** (blaszka podstawna), **dekoryna** (wiąże się z kolagenem – zdolność wiązania niektórych cytokin, powszechna w tkance łącznej), **perlekan** (funkcja strukturalna, filtracyjna, występuje w blaszce podstawnej), **syndekan** (udział w adhezji komórek, zdolność wiązania niektórych cytokin, występuje na powierzchni fibroblastów i komórek nabłonkowych). **Entaktyna (nidogen)** – usiarczanowana glikoproteina, składnik wszystkich błon podstawnych; fizjologicznie jest łącznikiem pomiędzy integrynami błony komórkowej i kolagenem typu IV (który stanowi blaszkę gęstą błony podstawnej) oraz lamininą. **Tenascyna** – pozakomórkowa glikoproteina biorąca udział w adhezji komórek.

Białka niekolagenowe występujące w substancji podstawowej należą do glikoprotein, łączą się z receptorami na powierzchni komórek. Są to wielkocząsteczkowe białka zawierające niewielką ilość cukrów. Zaliczamy do nich: **fibronektynę**, **lamininę** (główny składnik błony podstawnej; w jej wytwarzaniu biorą udział komórki nabłonka i śródbłonka), **trombospondynę**, **entaktynę** (składnik wszystkich błon podstawnych; fizjologicznie jest łącznikiem pomiędzy integrynami błony komórkowej, kolagenem typu IV, który stanowi blaszkę gęstą błony podstawnej) oraz **tenascynę** (pozakomórkowa glikoproteina biorąca udział w adhezji komórek).

Fibronektyna występuje powszechnie w surowicy jako białko osocza, w tkance łącznej jest białkiem włóknistym; ma zdolność do wiązania się z różnymi składnikami tkanek, np. z kolagenem, proteoglikanami, a także z integrynami błon komórkowych. Umożliwia adhezję komórek do upostaciowanych elementów tkankowych, co pozwala na integrację zarówno strukturalną i czynnościową komórek oraz substancji międzykomórkowej. Zwiększając adhezję, ułatwia też proces fagocytozy.

Istotną cechą substancji podstawowej tkanki łącznej jest ciągłe **krążenie w niej płynu tkankowego** pochodzącego z osocza krwi. Płyn tkankowy (przesącz krwi) powstaje jako przesącz osocza krwi w odcinku tętniczym sieci naczyń włosowatych, a następnie przepływa przez tkankę łączną właściwą i w odcinku żylnym sieci naczyń włosowatych przenika do krwi. Zawiera on dużą ilość wody, która w większości zostaje związana z proteoglikanami substancji podstawowej. W pewnych sytuacjach patologicznych spowodowanych różnymi czynnikami, takimi jak zaczopowanie żył, niewydolność mięśnia sercowego, miejscowe zwiększenie stężenia histaminy zwiększającej przepuszczalność ścian naczyń, może dojść do znacznego zwiększenia ilości płynu tkankowego w substancji podstawowej; powstaje wówczas **obrzęk**.

Aspekt kliniczny

Obrzęk polega na nagromadzeniu płynu w tkance, zawsze na zewnątrz komórek i poza naczyniami krwionośnymi. Może on być miejscowy lub uogólniony. Charakterystyczną cechą, po której można rozpoznać obrzęk, jest „spuchnięcie" obrzękowo objętej nim części ciała, narządu lub tkanki. Mechanizm powstania obrzęku polega na tym, że więcej płynu napływa do danego obszaru z krwią tętnicami, niż odbierają żyły i naczynia chłonne. Obrzęk tkanek miękkich najczęściej dotyczy kończyn, zwłaszcza dolnych, okolicy krzyżowej oraz różnych obszarów twarzy. Typowe obrzęki miejscowe mogą stanowić objaw lekkiej lub ciężkiej choroby w przeciwieństwie do bezpośrednio zagrażającego życiu obrzęku uogólnionego przy reakcji anafilaktycznej.

Włókna tkanki łącznej

Występują jako upostaciowana część substancji międzykomórkowej. W wytwarzaniu włókien biorą udział fibroblasty. Wyróżnia się trzy rodzaje włókien: **kolagenowe**, **sprężyste** i **siateczkowe**. Różnią je: grubość, właściwości mechaniczne, skład chemiczny oraz barwliwość.

Włókna kolagenowe (klejorodne)

Zbudowane są z białka kolagenu, które pod wpływem gotowania przechodzi w klej. Są bardzo wytrzymałe na rozerwanie, ale mało elastyczne. Kolagen to główne i najczęściej występujące białko tkanki łącznej w organizmie człowieka. Stanowi około 30% wszystkich białek (blisko 1/3 wszystkich białek ludzkiego organizmu), jest białkiem pozakomórkowym. To grupa ściśle spokrewnionych białek tworzących filamenty, włókienka i sieci wiążące się z innymi białkami. Jest białkiem stabilnym, prawie całkowicie biernym w metabolizmie ustroju, a jego odnowa jest powolna. Głównymi aminokwasami wchodzącymi w skład kolagenu są: **glicyna**, **prolina, lizyna** oraz dwa aminokwasy najbardziej charakterystyczne dla kolagenu – **hydroksyprolina** i **hydroksylizyna**. Aminokwasy te są formowane w procesie enzymatycznym, która wymaga obecności witaminy C (konieczność występowania stałego stężenia witaminy C w organizmie; zablokowanie syntezy kolagenu skutkuje wystąpieniem szkorbutu, czyli uszkodzeniem skóry, błon śluzowych i wypadaniem zębów). W skład kolagenu wchodzą także cukrowce: **heksozy** – głównie **glukoza** i **galaktoza**. Kolagen rozkładany jest przez enzym **kolagenazę** występujący w soku trzustkowym, lizosomach fibroblastów, histiocytów, osteoblastów i innych komórek.

Włókna kolagenowe są grube i składają się z włókienek – fibryli – zespolonych substancją podstawową. Fibryle zbudowane są z **mikrofibryli**, te z **protofibryli**, a te z cząsteczek **tropokolagenu** majacych strukturę potrójnej, ściśle upakowanej helisy. W obrębie włókienka kolagenowego cząsteczki tropokolagenu ułożone są szeregowo, a każdy szereg jest przesunięty w stosunku do poprzedniego. W ME widoczne są na przemian występujące prążki jasne z dużą liczbą fragmentów cząsteczek tropokolagenu oraz prążki ciemne z mniejszą ich liczbą. Cząsteczki tropokolagenu łączą się we włókienka poprzez wytwarzanie bocznych, elektrostatycznych i hydrofobowych wiązań pomiędzy ich poszczególnymi cząsteczkami, które mają tę samą okresowość co prążki włókien (tj. 64 nm). Powstają również **wiązania krzyżowe** (kowalencyjne lub

niekowalencyjne), dzięki którym włókna są bardziej wytrzymałe.

Wyróżnia się kilka typów kolagenu różniących się składem aminokwasów, miejscem występowania oraz zdolnością do tworzenia fibryli, włókien i pęczków. Jak już wspomniano wcześniej, kolagen (bez względu na typ) wykazuje wysoką zawartość glicyny (33,5%), proliny (12%) i hydroksyproliny (10%), co daje 55% aminokwasów tworzących kolagen. Ostatni z nich nie występuje w innych białkach organizmu, dlatego jego ilość w moczu jest miarą szybkości rozpadu kolagenu. Głównymi typami kolagenu najczęściej występującymi w tkankach są: **kolagen typu I**, **II**, **III**, **IV**, **VII**. Ze względu na wytwarzane struktury przestrzenne kolageny można podzielić na: tworzące włókna (**I**, **II**, **III**, **V**, **XI**), tworzące **mikrowłókna** (**VI**), występujące na **obrzeżach włókien** (**IX**); **błonowe** (**IV**, **VIII**), **kotwiczące** (**VII**).

Ze względu na to, że kolagen występuje szczególnie w dużych ilościach w kościach, chrząstkach, ścięgnach, więzadłach oraz w skórze właściwej, można stwierdzić, że jest podstawą biernego narządu ruchu (kości i układu stawowo-więzadłowego). Główną funkcją kolagenu nie jest wypełnianie przestrzeni międzykomórkowej, tylko zapewnienie tkance wytrzymałości mechanicznej (twardości, sztywności oraz sprężystości). Kolagen uczestniczy zarówno w wielu procesach fizjologicznych, jak i patologicznych (wiąże wodę w tkance, bierze udział w procesie krzepnięcia krwi, w procesach związanych z gojeniem się ran, tworzeniem blizny czy regeneracji kości po złamaniach). Włókna kolagenowe na preparatach wybarwiają się barwnikami kwaśnymi, np. eozyną.

Kolagen typu I – grube prążkowane włókna kolagenowe (kolagen włóknisty); najbardziej powszechnie występujący rodzaj kolagenu w ludzkim organizmie, stanowi około 90% wszystkich typów kolagenu. Odporny na rozciąganie. Występuje w: **kościach**, **chrząstce włóknistej**, **zębinie**, **ścięgnie**, **więzadłach**, **podwięziach**, **rogówce**, **skórze właściwej**, **torebkach włóknistych narządów**, **tkance łącznej włóknistej luźnej**.

Kolagen typu II – cienkie prążkowane włókna kolagenowe; interakcja (słaba) z siarczanem dermatanu. W porównaniu z kolagenem typu I cechuje się większą zawartością hydroksylizyny i hydroksylizylopochodnych glikozydów, przy równocześnie mniejszej zawartości lizyny. Charakterystyczną cechą kolagenu typu II jest tworzenie włókien o małej średnicy, dużej sprężystości i odporności na obciążenie. Występuje w: **chrząstce szklistej** i **sprężystej**, **jądrach miażdżystych dysków międzykręgowych**, **ciele szklistym gałki ocznej**.

Kolagen typu III – cienkie prążkowane włókna kolagenowe nazwane siateczkowymi, wykazujące srebrochłonność. Powszechny podobnie jak kolagen I, ale nieobecny w ścięgnach i kościach. Występuje w tkance tworzącej się z fibroblastów, w trakcie zabliźniania ran, zanim zostanie wytworzony kolagen typu I. Stosunek ilościowy kolagenu typu III do kolagenu typu I decyduje o średnicy włókien. Stwierdzono, że włókna o wysokiej zawartości kolagenu typu III cechują się małą średnicą. Pozwala to przypuszczać, że kolagen tego typu reguluje grubość włókien kolagenowych. Występuje w: **szpiku kostnym**, **narządach limfatycznych**, **warstwie brodawkowej skóry właściwej**, **naczyniach krwionośnych**, **mięśniach gładkich**, **wątrobie**, **śledzionie**, **nerwach**, **płucach**.

Kolagen typu IV – cienkie warstwy; białko to jest prawie całkowicie nierozpuszczalne ze względu na liczne wiązania z innymi składnikami błon podstawnych. Występuje w: **błonie podstawnej (w mikrowłóknach międzytkankowych tworzących cienkie membrany między różnymi tkankami organizmu)**, **blaszkach zewnętrznych**, **torebce soczewki oka**.

Kolagen typu V – cienkie włókienka; ten typ występuje w tkankach na krawędzi blizn jako dopełnienie kolagenu typu I. Jest obecny w: **błonie podstawnej (w niewielkiej ilości)**, **łożysku**, **mięśniu gładkim** i **szkieletowym**.

Kolagen typu VI – cienkie włókienka; odmiana typu V spełniająca tę samą funkcję. Występuje w całym organizmie (**jest wszechobecny**). Podczas gdy większość typów kolagenu lokalizuje się w chrząstce szklistej lub tkance niechrzęstnej, kolagen typu VI lokalizuje się w obu. Występuje obficie w szpiku kostnym i oddziałuje z komórkami krwiotwórczymi poprzez swoją domenę kolagenową. Może oddziaływać z kolagenem typu IV błony podstawnej, a także z włókienkami kolagenu składającymi się z kolagenu typu I. Jedną z funkcji kolagenu typu VI może być zakotwiczenie błon podstawnych poprzez interakcję z kolagenem typu IV. W mięśniach szkieletowych kolageny typu IV i VI są zlokalizowane w pobliżu strefy błony podstawnej. Kolagen typu VI znajduje się też w obszarach oddalonych od błon podstawnych.

Kolagen typu VII – krótkie prążkowane włókienka; włókna kolagenu typu VII wnikają bezpośrednio do błon podstawnych, dlatego też zasadniczą rolą tego białka jest wiązanie błon podstawnych do otaczającego podścieliska. Występowanie: **włókien-**

ka kotwiczące w błonie podstawnej naskórka (m.in. w skórze właściwej i na powierzchni tętnic) i **owodni**.

Kolagen typu VIII – występowanie: **śródbłonek żył** i **tętnic**, **tkanki tworzące wnętrze błony śluzowej**.

Kolagen typu IX – występowanie: **chrząstka szklista** i **sprężysta**, **tworzy połączenia boczne pomiędzy fibrylami zbudowanymi z kolagenu typu II, występując na ich powierzchni**.

Kolagen typu X – charakteryzują się licznymi fragmentami nieobjętymi strukturą potrójnej helisy. Występowanie: **wapniejąca chrząstka**.

Kolagen typu XI – występowanie: **w tych samych miejscach co kolagen typu II**, tworząc wspólnie z nim fibryle.

Kolagen typu XII – występowanie: **w tych samych miejscach co kolagen typu I**, tworząc wspólnie z nim fibryle. Szczególnie dużo jest go w ścięgnach i więzadłach.

Wytwarzanie włókien kolagenowych

Ma miejsce głównie w **fibroblastach** (tkanka łączna właściwa), **chondroblastach** oraz **osteoblastach**. Zdolność syntezy kolagenu posiadają także: **odontoblasty miazgi zęba**, **hepatocyty**, **miocyty**, **lemocyty**, a nawet **komórki nabłonka nerki**. Kolejno powstają cząsteczki prokolagenu, tropokolagenu, a następnie włókienka kolagenowe.

Aspekt kliniczny

Keloid, czyli **bliznowiec**, to rodzaj patologicznego gojenia się skóry po nawet niewielkim urazie powodującym przerwanie jej ciągłości. Tkanki bliznowca charakteryzują się niekontrolowanym rozrostem poza granice rany. **Blizna przerostowa** natomiast jest tkanką bliznowatą rozrastającą się tylko w obrębie uszkodzonej skóry i nie rozprzestrzenia się. Jest ona gruba, zaczerwieniona, wystaje ponad powierzchnię skóry otaczającej. Przyczyna formowania się blizn przerostowych i bliznowców nie jest znana.

Włókna sprężyste (elastyczne)

Są cieńsze od włókien kolagenowych, a ich charakterystyczną cechą jest zdolność do łatwego rozciągania oraz duża odporność na rozrywanie. Pękają dopiero wówczas, jeżeli przekroczą swoją długość o 150% długości wyjściowej, natomiast przy mniejszym rozciągnięciu powracają do pierwotnej postaci, dlatego występują w narządach, które są poddawane sprężystym odkształceniom, tak by mogły pełnić swoje funkcje – ściany naczyń krwionośnych, w szczególności aorty, w ścianach pęcherzyków płucnych i oskrzeli, w skórze (szczególnie w dużej ilości u osób młodych), chrząstce sprężystej, niektórych więzadłach (więzadle karkowym, strunach głosowych), a także tkance łącznej luźnej. Włókna sprężyste nie tworzą pęczków i występują w postaci pojedynczych włókien. Włókna mogą ulegać rozgałęzieniu, a łącząc się, tworzą gęstą sieć. Można je uwidocznić, barwiąc barwnikiem kwaśnym – eozyną – na czerwono lub prawie specyficznie orceiną na brązowo, lub rezorcyno-fuksyną na niebiesko.

Włókna sprężyste są zbudowane z dwóch części: **amorficznej części centralnej**, którą buduje białko przypominające kolagen – **elastyna**, oraz występujących na obwodzie **włókienek**, tzw. **mikrofibryli** zbudowanych z białka – **mikrofibryliny**. Elastyna jest **glikoproteiną** wytwarzaną przez fibroblasty hydrofobowe (odpychające wodę). Składa się z 750 reszt aminokwasowych, z których znaczną część stanowią głównie **glicyna (34%)**, **prolina (13%)**, **lizyna**, niewielka zawartość **hydroksyproliny**, natomiast nie ma wcale **hydroksylizyny**. Elastyna należy do grupy białek zwanych **skleroproteinami**, stanowi główny składnik włókien sprężystych, nadaje tkankom sprężystość i pozwala na odzyskanie pierwotnej postaci. W stanie rozluźnienia tworzy nieregularną spiralę, która jest podatna na rozciąganie. Za pomocą wiązań poprzecznych organizuje się we włókna lub błony (pomiędzy cząsteczkami elastyny tworzą się wiązania kowalencyjne). Białko to odporne jest na gotowanie, kwasy, zasady i pepsynę, lecz rozkłada się pod wpływem enzymu produkowanego przez trzustkę – **elastazy**. Podobnie jak kolagen, elastyna jest białkiem prawie całkowicie biernym w ogólnym metabolizmie organizmu. Drugi składnik włókien sprężystych, **mikrofibrylina**, jest **glikoproteiną** o odmiennym składzie aminokwasowym od elastyny i kolagenu, zawierającą dużą ilość cysteiny. Pojawia się w rozwoju tkanki łącznej wcześniej niż elastyna i tworzy szkielet nadający elastynie formę włókien. W wytwarzaniu włókien sprężystych biorą udział fibroblasty oraz miocyty. Prekursorem elastyny jest białko **tropoelastyna** wydzielane do przestrzeni pozakomórkowej. Często elastyna nie

daje typowych włókien, lecz tworzy **błony sprężyste** mające liczne otwory. Występują one jako błony sprężyste okienkowate w ścianach naczyń krwionośnych, np. w ścianie aorty.

Aspekt kliniczny

Zespół Marfana (*Marfan syndrome*, *dystrophia mesodermalis*, *congenita hypoplastica*) to układowe schorzenie tkanki mezenchymalnej ze zmianami w układzie kostno-stawowym, układzie krążenia i w gałkach ocznych. Przyczyną zespołu Marfana jest uwarunkowane genetycznie uszkodzenie włókien sprężystych, zaburzenia syntezy elastyny oraz zaburzenie w tworzeniu kolagenu i substancji podstawowej tkanki łącznej. U podłoża choroby leży niedobór białka macierzy pozakomórkowej tkanki łącznej zwanego fibryliną, a o występowaniu tej wady decydują dwie mutacje w materiale genetycznym człowieka (punktowe zmiany 5. i 15. chromosomu). Ponieważ tkanka łączna znajduje się w wielu narządach, dlatego ten zespół chorobowy dotyka wielu z nich. Najpoważniejsze konsekwencje zespołu Marfana są powodowane przez wady układu sercowo-naczyniowego. Najbardziej typowe są problemy z zastawkami.

Włókna siateczkowe (retikulinowe, kratkowe, srebrochłonne, argentofilne)

To delikatne, cienkie włókna zbudowane podobnie jak włókna kolagenowe z kolagenu, ale z **kolagenu typu III**. Są najcieńsze, występują obficie w większości narządów wewnętrznych, gdzie wchodzą w skład ich zrębu. Wybarwiają się solami srebra na czarno, stąd ich nazwa **srebrochłonne** lub **argentofilne** (*argentum* – srebro). W mikroskopie elektronowym widać, że włókna srebrochłonne zbudowane są z drobniejszych włókienek i podobnie jak włókna kolagenowe wytwarzają prążki o szerokości 64 nm. Włókna te tworzą układ krat lub gęstych sieci (**włókna kratkowe**, **siateczkowe**), stanowiąc podporę dla delikatnych struktur, pojedynczych komórek i ich zespołów. Występują w dużej ilości w błonach podstawnych, otaczają komórki tłuszczowe, podpierają śródbłonek naczyń krwionośnych, sarkolemę komórek mięśniowych, obecne są w tkance łącznej otaczającej nerwy, stanowią podporę włóknistą zrębu narządów limfatycznych (węzłów chłonnych, śledziony), komórek nabłonkowych wątroby, narządów dokrewnych, a także rusztowanie dla komórek w skórze, błonie śluzowej żołądka i jelit. W wytwarzaniu włókien siateczkowych biorą udział fibroblasty.

Komórki tkanki łącznej

Komórkami występującymi w tkance łącznej są: **mezenchymalne komórki macierzyste**, **fibroblasty/fibrocyty**, **histiocyty/makrofagi**, **komórki tuczne/heparynocyty/mastocyty/labrocyty**, **komórki plazmatyczne/plazmocyty/immunocyty**; **komórki przydanki**, **komórki napływowe**, **adipocyty** oraz **komórki tkanek podporowych** (**chondrocyty** i **osteocyty**). Fibrocyty i adipocyty powstają z prekursorów (mezenchymalnych komórek macierzystych) występujących lokalnie w tkance łącznej. Pozostałe komórki mają swe prekursory w szpiku, skąd drogą krwi docierają do tkanki łącznej, gdzie podlegają ostatecznemu różnicowaniu morfologicznemu i czynnościowemu. Jedynym stałym elementem komórkowym są fibroblasty (fibrocyty), które są zdolne do tworzenia substancji międzykomórkowej. Pozostałe komórki stanowią niestałe elementy i pełnią określone funkcje.

Mezenchymalne komórki macierzyste

To populacja komórek multipotencjalnych mająca możliwość przekształcenia się w różnorodne typy dojrzałych komórek, m.in. w fibroblasty lub adipocyty. Komórki te posiadają szczególne zdolności immunomodulacyjne, a więc takie, dzięki którym mają pozytywny wpływ na odporność, procesy naprawy oraz inne wybrane procesy immunologiczne zachodzące w ludzkim organizmie podczas odrzucania przeszczepu. Dodatkowo stwierdzono u nich właściwości przeciwstarzeniowe oraz promujące proces angiogenezy, czyli tworzenia nowych naczyń włosowatych (krwionośnych), istotny np. przy gojeniu ran. Stanowią pulę rezerwuarową dla innych komórek tkanki łącznej, wyglądem przypominają fibroblasty, leżą głównie w pobliżu naczyń krwionośnych.

U ludzi źródła komórek mezenchymalnych można podzielić na pochodzące z dojrzałych, w pełni ukształtowanych tkanek dorosłego człowieka oraz na zlokalizowane w tkankach związanych z porodem. Te pierwsze usytuowane są m.in.

w szpiku kostnym, tkance tłuszczowej oraz krwi obwodowej. W znacznie mniejszej liczbie można je również znaleźć w miazdze zębowej, płucach czy gałce ocznej. Komórki mezenchymalne pochodzące z tkanek popłodu pozyskać można m.in. z fragmentu łożyska, kosmówki, owodni, płynu owodniowego, a nawet krwi pępowinowej. Doskonałej jakości mezenchymalne komórki macierzyste można uzyskać z tkanki galaretowatej zlokalizowanej w ludzkiej pępowinie, ponieważ komórki wyizolowane z tej tkanki wykazują podwyższony poziom zdolności namnażania przy zachowaniu optymalnej żywotności (przeżywalności) w porównaniu do komórek mezenchymalnych pochodzących ze szpiku kostnego, tkanki tłuszczowej lub krwi obwodowej. Mezenchymalne komórki macierzyste pochodzenia ludzkiego posiadają zestaw wyjątkowych właściwości, dzięki którym wykorzystywane są jako eksperymentalny materiał terapeutyczny. Komórki te mają potwierdzone naukowo właściwości:

- **samoodnawiania (proliferacji)** – zdolność do prowadzenia nieograniczonej liczby podziałów komórkowych w obrębie danej populacji komórek macierzystych, co oznacza, że nie tracąc swojej „macierzystości", dają początek następnym pokoleniom komórek podczas każdego cyklicznego podziału komórkowego,
- **różnicowania (dyferencjacji)** – dają możliwość przekształcania się w inne struktury komórkowe, często w pełni funkcjonalne (mogą różnicować się np. w osteocyty, chondrocyty, adipocyty, włókna szkieletowych, kardiocyty lub neurony),
- **immunosupresyjne/immunomodulacyjne** – polegające na zmodyfikowaniu odpowiedzi immunologicznej aktywowanej przez organizm (w odpowiedzi na umieszczenie obcego organu poprzez jego transplantację); hamują lub zmieniają działania komórek immunologicznych uczestniczących w reakcji odpowiedzi na przeprowadzone przeszczepienie, zapobiegając odrzuceniu przeszczepu,
- **przeciwstarzeniowe (antyapoptotyczne)** – są zdolne do „uratowania" przed śmiercią zdrowych komórek, uszkodzonych wskutek szkodliwego działania promieniowania, niedotlenienia, związków chemicznych lub uszkodzenia mechanicznego,
- **angiogeniczne (neowaskularyzacyjne)** – pozwalające na wydzielanie związków chemicznych pobudzających tworzenie nowych naczyń krwionośnych (szczególne znaczenie podczas procesu gojenia ran oraz w odbudowie zniszczonych tkanek),
- **antymikrobiologiczne (antybakteryjne, antypasożytniczne)** – wydzielające te same (lub podobne) związki (wspomagające reakcję immunologiczną skierowaną przeciwko bakteriom oraz pasożytom) co komórki układu immunologicznego podczas zwalczania patogenów obecnych w organizmie,
- **przeciwzapalne (hamujące procesy zapalne**) – poprzez wydzielanie odpowiednich czynników antyzapalnych; blokują w ten sposób aktywność komórek układu immunologicznego, spowalniając rozwój stanu zapalnego,
- **naprawcze** – umożliwiające przemieszczanie się i znalezienie miejsca uszkodzenia, a następnie promowanie aktywacji procesów naprawczych oraz zwiększenie ich wydajności.

Aspekt kliniczny

Terapia komórkowa to rozwijająca się gałąź terapii polegająca na wykorzystaniu ludzkich komórek do regeneracji uszkodzonych tkanek lub narządów pacjenta. Metoda ta różni się od przeszczepów tym, że korzysta się w niej nie z całych narządów lub tkanek, ale z wyizolowanych, oczyszczonych i czasem zmodyfikowanych komórek. Komórki macierzyste to unikalny typ komórek odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonych struktur naszego organizmu. Są one źródłem wszystkich wyspecjalizowanych tkanek, takich jak skóra, mięśnie, ścięgna, krew czy nerwy. Mezenchymalne komórki macierzyste (MSC) to komórki o unikatowych zdolnościach do samoodnowy i przekształcania się w inne komórki obecne w wielu tkankach organizmu, takich jak mięśnie, tkanka tłuszczowa, fibroblasty, chrząstki, ścięgna i tkanka nerwowa. Wydzielają związki wspomagające reakcję immunologiczną skierowaną np. przeciwko bakteriom oraz pasożytom. Mają też właściwości pozwalające na wydzielanie związków chemicznych pobudzających tworzenie nowych naczyń krwionośnych. Ma to szczególne znaczenie podczas procesu gojenia ran. Komórki mezenchymalne mogą przekształcać się w każdy dowolny rodzaj tkanki lub organ, jeśli tylko stworzy im się odpowiednie warunki wzrostu i rozwoju. Dzięki takim właściwościom mogą odegrać kluczową rolę w leczeniu licznych schorzeń. Mogą być pozyskiwane zarówno z tkanki tłuszczowej pacjenta, jak

i ze szpiku. Kombinacja komórek macierzystych ze szpiku kostnego i tkanki tłuszczowej może stworzyć potężną armię w walce z rozwiązywaniem problemów zdrowotnych, które niegdyś uznawane były za nierozwiązywalne.

Fibroblasty i fibrocyty

Są właściwymi i najliczniejszymi komórkami tkanki łącznej włóknistej luźnej. Charakteryzuje je wrzecionowaty kształt, długie wypustki, duża ilość zasadochłonnie barwiącej się cytoplazmy świadczącej o aktywnej syntezie białka, duże owalne jądro z jąderkiem, dobrze rozwinięte RER, AG, wakuole wydzielnicze (aktywne wydzielanie kolagenu) oraz liczne mitochondria. Po zakończeniu wydzielania kolagenu fibroblasty przechodzą w nieaktywne **fibrocyty**. U dorosłych osobników w tkance łącznej rzadko przechodzą podziały. Mitozy są nasilone, gdy organizm wymaga dodatkowej liczby fibroblastów, np. w przypadku uszkodzenia tkanki łącznej. Produkują całą substancję międzykomórkową (włókna łącznotkankowe oraz substancję podstawową). Ponadto wydzielają enzymy z grupy **metaloproteaz**, które trawią składniki substancji międzykomórkowej, m.in. **kolagenazę** trawiącą kolagen, głównie typu I, II, III i IV. Fibroblasty można hodować i namnażać *in vitro*. Tak hodowane fibroblasty wykorzystywane są do celów diagnostycznych, w badaniach naukowych, a także do produkcji wielu ważnych biologicznie czynnych substancji (np. **cytokinin**).

Komórkami podobnymi do fibroblastów są **miofibroblasty**. W odróżnieniu od typowych fibroblastów, w ich cytoplazmie występują **filamenty aktynowe** związane z **miozyną**. Dzięki temu komórki te mają zdolność do kurczenia się i rozkurczania. Są odpowiedzialne za gojenie ubytku po uszkodzeniu tkanki (obkurczanie rany). Występują w tkance łącznej właściwej wielu narządów (np. kosmkach jelitowych), pełnią funkcję miocytów w większych naczyniach krwionośnych. Po uszkodzeniu tkanki, kiedy zachodzą procesy naprawcze, powstają z **miofibroblastów** występujących w tkance łącznej lub z fibroblastów. Wytwarzają kolagen, a dzięki zdolnościom kurczliwości powodują obkurczanie tkanki włóknistej w wytwarzającej się bliźnie. Odmianą fibroblastów są **melanofory**, które w swojej cytoplazmie zawierają ziarna brunatnego barwnika – **melaniny** – wytwarzanego w **melanocytach**. Licznie występują w naczyniówce i tęczówce oka, brodawce sutka, w skórze narządów płciowych zewnętrznych.

Fibroblasty wytwarzające włókna retikulinowe w tkance limfatycznej i szpiku kostnym przybierają kształt gwiaździsty, dlatego często nazywa się je **komórkami siateczki**. W tkance łącznej zwartej (np. ścięgnach) ich kształt dostosowany jest do układu włókien kolagenowych układających się w szeregi Ranviera (**komórki ścięgna**). Zarówno fibroblasty, jak i fibrocyty mają zdolność ruchu. W prawidłowej tkance łącznej fibroblasty dzielą się, głównie mitotycznie. Czynność wydzielnicza fibroblastów jest regulowana hormonalnie: hamująco – hormony sterydowe; pobudzająco – somatotropina, somatomedyny oraz substancje produkowane lokalnie: czynnik wzrostu fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor*, FGF), płytkowy czynnik wzrostu (ang. *platelet growth factor*, PDGF), interleukina 1 oraz niektóre prostaglandyny (ang. *prostaglandins*, PGs). Stężenie FGF wzrasta podczas **gojenia się ran przez bliznowacenie**, w przypadku śmierci komórek w większości tkanek organizmu. Aktywne fibroblasty stają się komórkami **multipotencjalnymi**, mającymi zdolność metaplazji w komórki różnych typów (zachowują się jak pierwotne komórki mezenchymalne, z których pochodzą). Po uszkodzeniu tkanki łącznej fibroblasty naprawiają uszkodzenie jej przez wydzielanie substancji międzykomórkowej o odpowiednim składzie.

Histiocyty (makrofagi)

Histiocyty to makrofagi w tkance łącznej właściwej mające około 30 μm wielkości. Powstają w szpiku kostnym z monoblastów, które przekształcają się następnie w monocyty krążące we krwi. Należą do układu fagocytów jednojądrzastych. Monocyty po pewnym czasie przechodzą z naczyń krwionośnych (diapedeza) do tkanki łącznej właściwej i różnicują się w histiocyty. Żyją kilka miesięcy w tkance łącznej, mogą lokalnie proliferować. Występują we wszystkich narządach, mają kształt na ogół owalny, często z wypustkami. Jądra są owalne lub nerkowate, cytoplazma barwi się kwasochłonnie i zawiera dużo lizosomów oraz wakuoli ze sfagocytowanym materiałem, AG i mitochondria. W przypadku pobudzenia tkanki łącznej, np. w stanach zapalnych, histiocyty spoczynkowe przechodzą w postać tzw. **makrofagów wolnych** lub **wędrujących** aktywnie

przemieszczających się w tkance łącznej i wykazujących właściwości żerne.

Histiocyty, podobnie jak inne makrofagi, biorą udział w mechanizmach obronnych organizmu. Charakterystyczną ich cechą jest **zdolność do fagocytozy**. Makrofagi mogą fagocytować w dwojaki sposób: **nieswoiście** (bez udziału przeciwciał) oraz przy **udziale przeciwciał (immunofagocytoza)**. Gdy podlegają stymulacji, zwiększa się ich rozmiar, mogą ulegać fuzji, powstają komórki olbrzymie (*giant cells*) (tylko stany patologiczne). Ich podstawową funkcją jest: trawienie włókien i elementów substancji międzykomórkowej; pochłanianie cząsteczek, trawienie przez lizosomy; prezentacja antygenów limfocytom (*ang. antigen-presenting cells*, APC); sekrecja substancji czynnych – interleukina 1, czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor α*, TNF-α) biorących udział w obronnej i naprawczej funkcji. Uwalniają kolagenazę, produkują cytokiny, czynniki chemotaktyczne oraz wiele innych substancji. Rodzina makrofagów: makrofagi pęcherzykowe (płuca), makrofagi śledzionowe (śledziona), komórki Browicza-Kupffera (wątroba), komórki Hoffbauera (łożysko), mikroglej (OUN), synowiocyty A (stawy), osteoklasty (kość).

Aspekt kliniczny

Makrofagi są zaangażowane w odpowiedź immunologiczną jako komórki fagocytujące, prezentujące antygen oraz efektorowe w reakcji nadwrażliwości typu późnego. Ponadto ich fizjologiczna aktywność jest związana z modulacją wielu procesów biologicznych w czasie całego życia i zależy od aktualnego fenotypu makrofagów indukowanego pod wpływem różnorodnych bodźców pochodzących z mikrośrodowiska. W procesach patologicznych makrofagi są odpowiedzialne za uszkodzenia tkanek w wyniku nieswoistej aktywacji z nadmiernym wytwarzaniem czynników prozapalnych. Zahamowanie swoistej odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom guzów nowotworowych jest głównie wynikiem działania makrofagów związanych z nowotworami (ang. *tumour associated macrophages*, TAMs). Prezentacja alergenów lub autoantygenów przez makrofagi, a także ich nieswoista aktywacja przez nekrotyczne adipocyty prowadzi do indukcji przewlekłej odpowiedzi zapalnej oraz zaburzeń odporności. Modulacja funkcji makrofagów może być podstawą usprawniania efektywności terapii nowotworów i schorzeń alergicznych, autoimmunizacyjnych, metabolicznych czy sercowo-naczyniowych oraz neurodegeneracyjnych (w tym choroby Alzheimera).

Komórki plazmatyczne (plazmocyty, immunocyty)

Występują w narządach limfatycznych, błonach śluzowych przewodu pokarmowego, czyli miejscach narażonych na penetrację przez wirusy i cząsteczki obce. Są dużymi kulistymi komórkami wielkości 8–20 μm, powstają z **limfocytów B** w procesie transformacji blastycznej. Plazmocyty mają kształt owalny i ekscentrycznie umieszczone jądro. Stosunek objętości jądra do objętości cytoplazmy wynosi od 1:1 do 2:1. Charakterystyczną cechą jest silnie zasadochłonna cytoplazma tych komórek. Zjawisko to wynika z faktu nastawienia komórki na produkcję dużych ilości przeciwciał, czemu towarzyszy silna rozbudowa ergastoplazmy. W związku z produkcją immunoglobulin i wydzielniczą funkcją plazmocytów silnie rozbudowany jest również AG. Jądra są okrągłe, a chromatyna układa się promieniście, rozchodząc się od jąderek ku brzegom jądra i nadając charakterystyczny szprychowaty wygląd. Takie rozmieszczenie chromatyny świadczy o wysokiej aktywności transkrypcyjnej plazmocytów. Główną funkcją komórek plazmatycznych jest produkcja **immunoglobulin** – przeciwciał, które są wydzielane na drodze egzocytozy, w większości znajdują się w surowicy krwi. Dzięki produkcji przeciwciał komórki plazmatyczne biorą udział w procesach obronnych organizmu, w tzw. **odporności humoralnej**. Po zakończeniu odpowiedzi humoralnej ulegają apoptozie.

Komórki tuczne (labrocyty, mastocyty, heparynocyty)

Występują w tkance łącznej skóry właściwej, układu oddechowego, narządach limfatycznych, licznie w pobliżu naczyń krwionośnych (głównie małych naczyń tętniczych), także w tkance łącznej błony śluzowej przewodu pokarmowego. Takie występowanie w narządach stykających się ze środowiskiem zewnętrznym związane jest z ich główną funkcją polegającą na wywoływaniu lokalnego stanu zapalnego w reakcji na substancje obce. Dojrzewają w tkance łącznej i błonach śluzowych, przeżywają kilka tygodni w różnych tkankach. Różnicowanie

mastocytów zachodzi dzięki czynnikowi komórek macierzystych (ang. *stem cells factor*, SCF) zwanemu czynnikiem wzrostu komórek tucznych (ang. *mast cells growth factor*, MGF). Na ogół występują pojedynczo lub tworzą małe grupki. Wywodzą się z komórek szpiku kostnego, mają kształt owalny lub kulisty. Ich jądra są kuliste, z wyraźnym zrębem chromatynowym, ułożone centralnie, a organelle komórkowe, z wyjątkiem AG, są słabo rozwinięte. Błona komórkowa jest pofałdowana i tworzy liczne mikrokosmki. Na powierzchni komórek znajdują się receptory dla przeciwciał klasy **IgE**. Powstają z komórek prekursorowych (wywodzących się ze szpiku kostnego). Są składnikiem układu immunologicznego, biorą udział w obronie organizmu przed pasożytami, bakteriami i innymi drobnoustrojami. Charakterystyczną cechą dla tych komórek jest występowanie w cytoplazmie licznych **ziarnistości zasadochłonnych** otoczonych błoną; barwią się metachromatycznie. W ziarnistościach komórek tucznych zawarte są liczne biologicznie aktywne substancje, do których należą: **heparyna**, **histamina**, **czynnik chemotaktyczny dla granulocytów kwasochłonnych**, **czynnik chemotaktyczny dla granulocytów obojętnochłonnych**, **proteazy obojętne**.

Heparyna – GAG siarczanowy – to organiczny związek chemiczny, polisacharyd zbudowany z około 80 reszt monosacharydów (pochodnych glukozy i kwasu glukuronowego połączonych w nierozgałęziony łańcuch). Pełni rolę czynnika naturalnego zapobiegającego krzepnięciu krwi w naczyniach krwionośnych. Grupy siarczanowe nadają jej ładunek ujemny (heparyna jest wyłapywana przez ściany naczynia i zwiększa ich ładunek ujemny, co utrudnia przyleganie płytek krwi i zapobiega miażdżycy). Obniża poziom cholesterolu i lipidów poprzez aktywację enzymu lipazy lipoproteinowej. Działa szybko, lecz krótkotrwale, inaktywuje histaminę.

Histamina ($C_5H_9N_3$) to organiczny związek chemiczny, heterocykliczna amina pochodna imidazolu. Zwiększa przepuszczalność naczyń krwionośnych (osocze przenika z naczyń włosowatych do tkanek), powoduje rozszerzenie małych żył, wywołuje skurcz mięśni gładkich dużych naczyń krwionośnych, pobudza wydzielanie śluzu i soku żołądkowego, bierze udział w reakcjach anafilaktycznych i alergicznych (m.in. powoduje powstanie obrzęków, pęcherzyków skórnych). Należy do układu komórkowego **APUD** (ang. *amine precursor uptake and decarboxylation*). U człowieka głównym producentem histaminy są komórki tuczne, które dodatkowo uwalniają:

- **enzymy proteolityczne (protezy)** – rozkładają białka substancji międzykomórkowej, poprzez odszczepienie od białek surowicy krótkich peptydów prowadzą do powstania **kinin** (**bradykinina** zwiększająca przepuszczalność naczyń krwionośnych powoduje ich rozszerzenie, wywołuje ból),
- **cytokiny** (TNF-α, czynnik hemotaktyczny dla eozynofili, czynnik hemotaktyczny dla neutrofili, czynnik aktywujący płytki krwi, peptyd rozszerzający naczynia).

Komórki tuczne także syntetyzują substancje biologicznie czynne, które nie są magazynowane w ziarnistościach, lecz natychmiast oddawane do środowiska, takie jak: **leukotrieny** i **PGs**, **interleukiny**, **aktywne rodniki tlenowe**, **grupy hydroksylowe** i **nadtlenek wodoru**. Uwalniane substancje z komórek tucznych to **mediatory anafilaksji**. Wywołują one miejscowe **reakcje alergiczne (anafilaktyczne)**. Anafilaksja to zespół objawów klinicznych, które pojawiają się u ludzi z nadwrażliwością na ekspozycję na uczulający antygen. Bodźcem prowadzącym do aktywacji komórek tucznych jest związanie fragmentu Fc przeciwciała IgE połączonego z antygenem przez receptor zlokalizowany na powierzchni ich błony komórkowej (receptor FcεRI). Połączenie takie indukuje proces degranulacji oraz wytwarzania mediatorów procesu zapalnego. W wyniku reakcji z antygenem dochodzi do uwalniania histaminy i rozwoju reakcji zapalnej. Histamina wydzielona w dużych ilościach do tkanki podskórnej drażni zakończenia nerwowe, powodując świąd i ból. Działanie histaminy opiera się na pobudzaniu receptorów H1, H2, H3 i H4 (grupa receptorów, w których rolę neuroprzekaźnika pełni histamina). Efektem pobudzenia receptorów H1 jest zwiększenie przepuszczalności naczyń żylnych (dochodzi do powstania obrzęków, bladych bąbli, krostek i innych zmian skórnych), skurcz mięśni gładkich oskrzeli (w astmie), skurcz macicy (możliwe poronienie), rozszerzenie naczyń krwionośnych (pojawia się zaczerwienienie), a także skurcz mięśni przewodu pokarmowego. Efektem pobudzenia receptorów H2 jest przyspieszenie tętna, zwiększenie wydajności serca, stymulacja wydzielania soków trawiennych w żołądku. Przykładami reakcji anafilaktycznej są: obrzęk, katar sienny, astma oskrzelowa atopowa, pokrzywka. Wyróżnia się dwa rodzaje komórek tucznych:

- **tkankowe** (tkanka łączna właściwa): zawierają enzym podobny do **chymotrypsyny** – **chymazę**,
- **błony śluzowej** (błona śluzowa przewodu pokarmowego i układu oddechowego): są mniej-

sze od komórek tucznych tkankowych; posiadają enzym podobny do **trypsyny** – **tryptazę**; ich cytoplazma zawiera mniej ziarnistości, mniej histaminy; zamiast heparyny mają **proteoglikan** zawierający **chondroitynosiarczan**.

Główną rolą mastocytów jest wywoływanie lokalnego stanu zapalnego (np. alergii) w reakcji na substancje obce. W czasie nasilonych reakcji alergicznych substancje wydzielane w dużych ilościach przez mastocyty, tzw. **degranulacja**, wywołują objawy układowe (np. wstrząs anafilaktyczny). Bezpośredni sygnał do degranulacji, czyli gwałtownego wyrzucenia na zewnątrz zawartości ziaren, stanowi przyłączenie antygenu do przeciwciał znajdujących się na powierzchni błony komórkowej mastocytu. Wymienia się również ich rolę w przebudowie tkanek i gojeniu ran (też w regeneracji włókien nerwowych), przebudowie architektury naczyń i angiogenezie oraz w procesie nowotworzenia, odrzucaniu przeszczepów oraz miażdżycy i reumatoidalnym zapaleniu stawów. Mastocytoza to choroba spowodowana patologiczną proliferacją mastocytów. Należy do grupy tzw. rzadkich sierocych chorób (*orphan diseases*). Charakteryzuje się rozrostem mastocytów w skórze, szpiku kostnym, śledzionie, wątrobie lub węzłach chłonnych. Patogeneza choroby związana jest z mechanizmami regulującymi rozwój, proliferację i przeżycie mastocytów.

Komórki przydanki (perycyty)

Pochodzą z niezróżnicowanych komórek mezenchymalnych. To wrzecionowate komórki o cechach zbliżonych do miocytów, dzięki czemu mają zdolności kurczliwe i komórek śródbłonka. Występują wzdłuż naczyń krwionośnych, szczególnie naczyń włosowatych, tętniczek i żyłek. Perycyty w pewnych warunkach mogą różnicować się np. w fibroblasty.

Komórki napływowe

Są stałymi składnikami tkanki łącznej właściwej. Są nimi leukocyty pełniące funkcje obronne, przechodzące przez ścianę naczyń krwionośnych włosowatych i małych żył z krwi drogą diapedezy do tkanki łącznej. To: granulocyty obojętnochłonne (neutrofile), granulocyty kwasochłonne (eozynofile), granulocyty zasadochłonne (bazofile) oraz limfocyty. Neutrofile w dużej ilości pojawiają się w tkance łącznej głównie w stanach zapalnych. Wykazują one zdolność do ruchu pełzakowatego, biorą udział w fagocytozie, szczególnie bakterii. W przypadku alergii i chorób pasożytniczych przewodu pokarmowego w tkance łącznej licznie występują eozynofile. Znajdują się w grasicy, błonie śluzowej przewodu pokarmowego, macicy, tkance łącznej przytarczyc, płuc, gruczołu mlecznego. Są kuliste lub owalne. Jądro tych komórek jest podobnie jak neutrofili rozpłatywane, posiada 2–3 płaty. W cytoplazmie zawierają kwasochłonne ziarnistości. Wykazują zdolność do ruchu pełzakowatego. Rola eozynofli związana jest z fagocytozą, głównie kompleksów antygen–przeciwciało. Limfocyty B i T wielokrotnie w ciągu swojego życia mogą jako limfocyty krążące przechodzić z krwi do tkanki i odwrotnie.

Aspekt kliniczny

Stan zapalny to proces naturalny, przebiegający precyzyjnie w określonych etapach. Bez reakcji zapalnej, którą aktywuje układ odpornościowy do walki z czynnikiem chorobotwórczym (np. wirusem, bakterią, złamaniem), nie bylibyśmy w stanie przetrwać nawet najmniejszej infekcji. Złożoność procesu zapalnego znajduje odzwierciedlenie w używanych często określeniach – stan, proces czy odczyn zapalny. W rozwój reakcji zapalnej zaangażowanych jest wiele mechanizmów fizjologicznych związanych zarówno z komórkami (granulocyty, monocyty, płytki krwi, limfocyty T i B, komórki tuczne, komórki śródbłonka naczyń krwionośnych, makrofagi, fibroblasty), jak i wydzielanymi przez nie substancjami (mediatorami zapalenia). Prawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy sprawnie rozpoznaje patogeny i skutecznie je eliminuje, nie uszkadzając przy tym własnych komórek i tkanek. W pewnych sytuacjach mechanizmy immunoregulacyjne mogą jednak działać wadliwie, dochodzi do reakcji zapalnej w odpowiedzi na własne antygeny. Stan taki występuje w wielu chorobach autoimmunologicznych (cukrzyca typu 1, reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowaty, celiakia, Hashimoto).

Komórki tłuszczowe (lipocyty, adipocyty)

Charakterystyczną cechą tych komórek, odróżniającą je od innych komórek tkanki łącznej, jest zdolność gromadzenia tłuszczu w cytoplazmie.

Występują pojedynczo w tkance łącznej włóknistej luźnej. Są dużymi kulistymi komórkami wypełnionymi wielką kroplą tłuszczu, która spycha niewielką ilość cytoplazmy z jądrem na obwód. Tłuszcz można wykazać barwnikami indyferentnymi (Sudan III, szkarłat R, błękit Nilu, OsO_4). Adipocyty mogą się rozrastać w dwojaki sposób: na skutek **hipertrofii** (zwiększenia rozmiaru komórek) lub **hiperplazji** (zwiększenia liczby komórek). Występują już u 14-tygodniowego płodu. Z chwilą porodu tkanka tłuszczowa u noworodka stanowi 13% jego masy ciała, a pod koniec pierwszego roku życia dziecka już 28%. Wyróżnia się dwa rodzaje komórek tłuszczowych: **komórki tłuszczowe białe/żółte (adipocyty jednopęcherzykowe)** oraz **komórki tłuszczowe brunatne (adipocyty wielopęcherzykowe)**. Komórki tłuszczowe powstają z **lipoblastów**, które są pochodzenia mezenchymalnego.

Adipocyty białe

Ten typ adipocytów może występować w tkance łącznej pojedynczo lub gromadzić się głównie wokół naczyń krwionośnych, tworząc małe skupienia. Na ogół mają układ zwarty w postaci zrazików, które tworzą tkankę tłuszczową białą (żółtą) (ang. *white adipose tissue*, WAT). Wielkość komórek jest różna (20–120 μm), zależy od stopnia nagromadzenia się tłuszczu. Kolor żółty (pochodzi od barwników z grupy karotenoidów, zwanych lipochromami), komórki zawierają lipidy (przede wszystkim trójglicerydy) w postaci jednej wakuoli (kwasy tłuszczowe – głównie z pożywienia – wnikają do komórki, gdzie są estryfikowane z glicerolem) nieotoczonej błoną. Od strony cytoplazmy znajdują się filamenty pośrednie. Cała komórka pokryta jest cienką warstwą glikoprotein. Komórki są kształtu kulistego, jądro mają spłaszczone, odsunięte brzeżnie razem z cytoplazmą, która występując tylko na obwodzie, tworzy cienki rąbek. Cytoplazma adipocytu zawiera dość dużo mitochondriów, dobrze rozwinięte SER. Błona komórkowa adipocytów żółtych ma liczne wpuklenia związane z transportem i uwalnianiem lipidów. W skład tłuszczu zawartego w adipocytach jednopęcherzkowych wchodzą głównie estry kwasów tłuszczowych (kwasu olejowego, stearynowego, palmitynowego) i glicerolu (trójglicerydy), a także estry cholesterolu z tymi kwasami oraz wolne kwasy tłuszczowe. Wielkość komórki tłuszczowej żółtej zmienia się, a wraz z wielkością komórki zmienia się jej metabolizm. Komórki otoczone są siecią włókien (głównie siateczkowych – kolagen typu III). Lipidy trafiają do komórek tkanki tłuszczowej z przewodu pokarmowego drogą krwi w formie **chylomikronów** (duże lipoproteiny występujące w osoczu krwi), kulistych cząsteczek wielkości 0,3–1,5 μm oraz z wątroby jako **lipoproteiny**. Chylomikrony i lipoproteiny są rozkładane w naczyniach włosowatych tkanki tłuszczowej do kwasów tłuszczowych i glicerolu. Kwasy tłuszczowe są transportowane przez cytoplazmę, gdzie są estryfikowane α-glicerolem, który jest produktem własnym tych komórek.

Adipocyty brunatne

Są wielopęcherzykowe, zawierają drobne krople tłuszczu i są znacznie mniejsze od adipocytów białych (20–40 μm). Wywodzą się ze wspólnej linii prekursorowej z komórkami mięśni szkieletowych, powstają z mioblastów. Mają centralnie położone jądro, dobrze rozwiniętą sieć naczyń włosowatych oraz liczne mitochondria. W cytoplazmie posiadają wakuole lipidowe oraz bardzo dużą liczbę mitochondriów (mitochondrialny metabolizm kwasów tłuszczowych) o dobrze wykształconych podłużnych grzbietach. Brunatny kolor związany jest z dużą liczbą mitochondriów. W błonie wewnętrznej mitochondrialnej znajduje się **białko rozprzęgające** (UCP-1) – **termogenina** – które wykorzystuje ten sam gradient protonów co syntaza ATP. Jednak przejście protonów z przestrzeni międzybłonowej mitochondrium do macierzy mitochondrialnej przez ten kanał nie skutkuje powstaniem ATP (tak jak w procesie fosforylacji oksydacyjnej), ale wytworzeniem ciepła – **termogenezy** (tzw. bezdrżeniowa termogeneza). Można przyjąć, że termogenina jest markerem brunatnej tkanki tłuszczowej. Ciepło jest wytwarzane w procesie spalania długołańcuchowych kwasów tłuszczowych, a rozbudowana sieć naczyń krwionośnych umożliwia jego efektywne wytwarzanie.

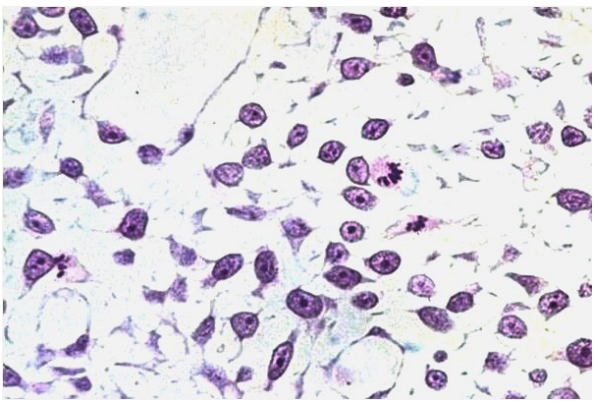
Komórki posiadające termogeninę wytwarzają więcej energii cieplnej kosztem spadku produkcji ATP. Tłuszcz występuje w postaci licznych drobnych kropelek o różnej wielkości, równomiernie rozmieszczonych w cytoplazmie (stąd nazwa „adipocyty wielopęcherzykowe"). Adipocyty brunatne nie występują pojedynczo, lecz w dużych grupach, w postaci zrazików, tworząc tkankę tłuszczową brunatną (ang. *brown adipose tissue*, BAT). Komór-

ki są kwasochłonne, a BAT jest silnie unaczyniona (ma zdolność ogrzewania przepływającej przez nią krwi). Do naczyń dochodzą zazwojowe włókna nerwowe pochodzące z układu współczulnego, które powodują rozszerzanie się naczyń, co zwiększa nawet 100-krotnie objętość przepływającej przez tkankę krwi. BAT ulega też aktywacji podczas narażenia na zimno. Niska temperatura wywołuje reakcję stresową, a w konsekwencji pobudza wydzielanie noradrenaliny (ang. *noraderenalin*, NA). Zwiększone ilości tkanki tłuszczowej na szyi zaobserwowano u robotników pracujących w niskich temperaturach. Adipocyty brunatne, podobnie jak WAT, pełnią funkcję narządu endokrynnego. W mniejszym stopniu wydzielają adipokiny, m.in. leptynę, resystynę, adiponektynę, angiotensynę, IL-6, TNF-α, FGF21.

Tkanki łączne embrionalne

Tkanka mezenchymatyczna

Jest tkanką macierzystą grupy tkanek łącznych, występuje w życiu zarodkowym, „wciskając się" w okresie rozwoju we wszystkie przestrzenie pomiędzy tworzącymi się narządami oraz w ich obrębie jako materiał wyjściowy ich łącznotkankowego zrębu. Zbudowana jest w przewadze z półpłynnej substancji podstawowej oraz gwiaździstych komórek mezenchymatycznych z długimi wypustkami, którymi łączą się ze sobą. Komórki te przekształcą się w przyszłości w fibroblasty i ich odpowiedniki, które wyprodukują właściwą różnym odmianom tkanki łącznej istotę międzykomórkową. W dorosłym ustroju tkanka mezenchymatyczna jako taka nie występuje, natomiast w niektórych okolicach zostają zachowane niezróżnicowane komórki o potencjalnych możliwościach metaplazji (**Fot. 34**).



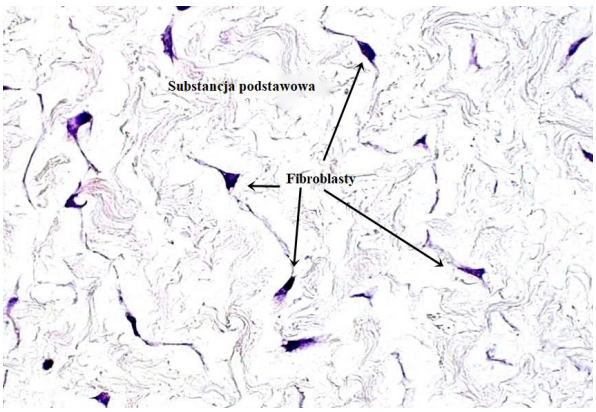
Fot. 34. Tkanka łączna mezenchymatyczna (H+E)

Tkanka galaretowata niedojrzała

Występuje tylko w okresie zarodkowym i płodowym. Z tkanki tej powstają wszystkie inne rodzaje tkanki łącznej. Jest ona zbudowana początkowo z komórek kształtu gwiaździstego, które potem przekształcają się one w fibroblasty łączące się wypustkami oraz bezpostaciową substancję podstawową, bardzo silnie uwodnioną (**Fot. 35**).

Tkanka galaretowata dojrzała

Występuje głównie w okresie płodowym, tworzy zrąb pępowiny (galareta Whartona), a w życiu pozapłodowym ustroju wchodzi w skład miazgi zęba. Jej cechą jest obecność fibroblastów oraz substancji międzykomórkowej bogatej w PG i posiadającej włókna kolagenowe.



Fot. 35. Tkanka łączna galaretowata niedojrzała ze sznura pępowinowego (H+E)

Tkanki łączne właściwe

W budowie tkanki łącznej właściwej przeważa substancja międzykomórkowa w porównaniu do komórek. W zależności od składu substancji międzykomórkowej, ilości substancji podstawowej oraz budujących włókien tkankę łączną właściwą można podzielić na: **tkankę łączną luźną (wiotką)** oraz **tkankę łączną zwartą (zbitą)**. Tkanka łączna właściwa jest najczęściej występującym rodzajem tkanki łącznej w organizmie człowieka (stąd nazwa „właściwa"). Do jej podstawowych funkcji należy **udział w transporcie substancji odżywczych i metabolitów** z krwi do tkanek i odwrotnie. Transport jest możliwy dzięki naczyniom krwionośnym, które otacza tkanka łączna (w ten sposób odżywia

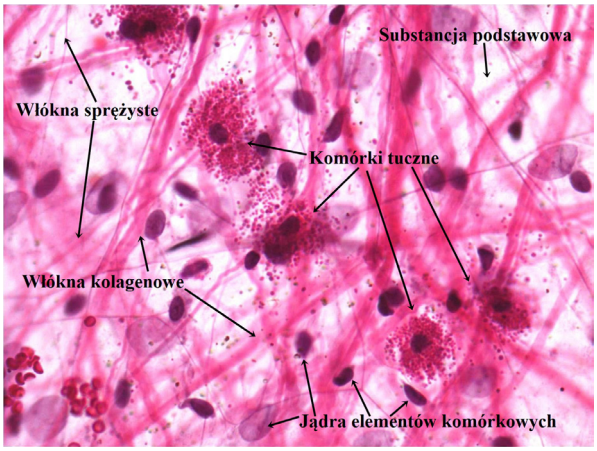
się sama tkanka, a za jej pośrednictwem też inne tkanki). Wchodzi w skład wielu narządów i podtrzymuje je; **broni organizm** przed różnymi szkodliwymi substancjami i obcymi komórkami; **bierze udział w naprawie uszkodzeń narządów**. Na czynność tkanki łącznej właściwej wpływają takie hormony, jak: hormon adrenokortykotropowy (ang. *adrenal corticotropin*, ACTH), glikokortykoidy kory nadnerczy, hormony tarczycy, hormony gonad.

Aspekt kliniczny

Mięsak (*sarcoma*) to heterogenna grupa nowotworów złośliwych pochodzenia nienabłonkowego wywodzących się z tkanki łącznej z wyłączeniem układu siateczkowo-śródbłonkowego, neuroglej u oraz zrębu narządów wewnętrznych. Obejmuje nowotwory tkanek miękkich, do których zalicza się nienabłonkowe tkanki pozaszkieletowe, oraz nowotwory tkanki kostnej i chrzęstnej. Mięsaki charakteryzuje lokalnie agresywny, naciekający i niszczący wzrost, tendencja do wznowy i zdolność do tworzenia przerzutów. Ten typ nowotworu występuje rzadziej niż rak, rozwija się w głębokich tkankach i narządach. Rokowania w przypadku mięsaka są poważne. Dzięki chirurgii i radiochemioterapii możliwe jest całkowite wyleczenie nowotworu.

Tkanka łączna włóknista luźna

Pochodzi z mezenchymy, wykazuje klasyczny model budowy tkanek łącznych i pełni podobne funkcje. Zbudowana jest ze wszystkich komórek tkanki łącznej oraz substancji międzykomórkowej. Jej substancja podstawowa zawiera dużo wody i wykazuje niski stopień agregacji makrocząsteczek proteoglikanów. Występują wszystkie rodzaje włókien. Przeważają włókna kolagenowe ułożone w **pęczki o luźnym i nieregularnym układzie**, włókna siateczkowe są nieliczne. Jest wszechobecna w organizmie człowieka, łączy inne tkanki i narządy. Jako tkanka śródmiąższowa (interstycjalna) tworzy zrąb wielu narządów, buduje torebki oraz przegrody łącznotkankowe, pełni bardzo ważną rolę w wymianie tkankowej, wypełnia przestrzenie pomiędzy innymi tkankami i narządami, tworzy większość błon śluzowych i podśluzowych w układach: pokarmowym, oddechowym, moczowym, rozrodczych. Ponieważ jest dobrze unaczyniona, pełni funkcje odżywcze – dzięki niej odbywa się wymiana substancji odżywczych oraz usuwanie do krwi produktów przemiany materii komórek. Otacza naczynia krwionośne, limfatyczne, włókna nerwowe, występuje pomiędzy włóknami mięśniowymi. Wchodzi w skład budowy błon surowiczych dużych jam ciała (otrzewna, opłucna, osierdzie), opony pajęczej, tkanki podskórnej (**Fot. 36**).



Fot. 36. Tkanka łączna włóknista luźna z otrzewnej (H+E)

Tkanka łączna włóknista zwarta

Dzieli się na: **tkankę łączną włóknistą zwartą o utkaniu regularnym** oraz **tkankę łączną włóknistą zwartą o utkaniu nieregularnym**. W jej budowie przeważają ułożone w różnych kierunkach, wytwarzające przestrzenną sieć włókna łącznotkankowe nad substancją podstawową.

Tkanka łączna włóknista zwarta o utkaniu regularnym

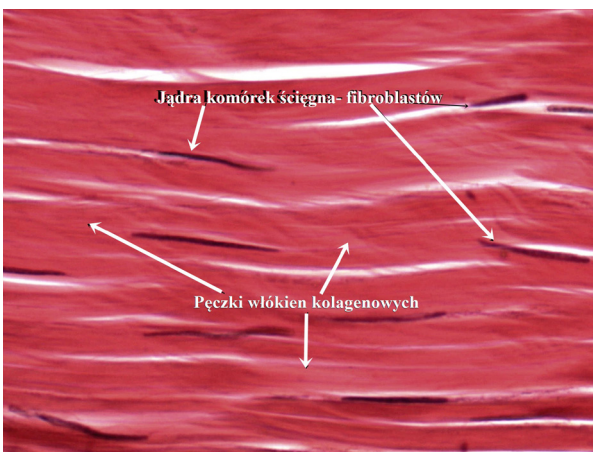
Charakteryzuje ją obecność dużej ilości grubych, równolegle biegnących i ściśle do siebie przylegających pęczków włókien łącznotkankowych. Uporządkowanie związane jest z funkcją mechaniczną, jaką pełni ta tkanka. Występuje głównie w skórze właściwej, błonie śluzowej niektórych odcinków dróg moczowych, torebkach włóknistych narządów (wątroby, śledziony, nerki), twardówce gałki ocznej. Przykładami tkanki łącznej włóknistej zwartej o utkaniu regularnym są: **ścięgno**, **rozcięgno**, **powięzie** oraz **więzadło karkowe**.

Ścięgna zbudowane są z pęczków włókien kolagenowych biegnących równolegle, ściśle obok siebie, a pomiędzy włóknami układają się nieliczne **komór-**

ki ścięgna. Są to fibrocyty układające się wzdłuż włókien i tworzące **szeregi Ranviera**. W ścięgnie pęczki włókien wraz z fibrocytami tworzą jego główną część. Otacza ją tkanka łączna włóknista luźna tworząca **ościęgną wewnętrzną**. Zewnętrznie ścięgno otacza **ościęgna zewnętrzna** utworzona z tkanki łącznej włóknistej zwartej. Za pomocą ścięgna mięśnie połączone są z przyczepem kostnym (**Fot. 37**).

Więzadła otaczają stawy maziowe i przyczepiają się z jednej strony do kości, a z drugiej do zewnętrznej powierzchni torebki stawowej. W budowie są podobne do ścięgien. Różnią się od nich obecnością **włókien sprężystych**.

Rozcięgna, podobnie jak **powięzi**, mają budowę podobną do ścięgna. Pęczki **włókien kolagenowych** układają się w warstwy. W poszczególnych warstwach biegną równolegle do siebie, ale pod pewnym kątem w stosunku do warstw sąsiednich.



Fot. 37. Tkanka łączna włóknista zwarta o utkaniu regularnym – ścięgno (H+E)

Aspekt kliniczny

Zapalenie ścięgien dotyczy najczęściej części dystalnych. Przykładem może być zespół de Quervaina, w którym zmiany zapalne obejmują okolicę nadgarstka. Wyjątkowym ryzykiem są obarczeni tenisiści, kajakarze czy osoby wykonujące mnóstwo monotonnych, powtarzalnych ruchów kciukiem. Z racji na usytuowanie możemy tu wymienić **zapalenie ścięgien w stopie** – zapalenie rozcięgna podeszwowego czy **zapalenie ścięgna Achillesa** oraz **zapalenie pochewki ścięgna stawu skokowego**. Do wymienionych zdarzeń mogą prowadzić także rozmaite choroby i infekcje, np. reumatoidalne zapalenie stawów czy dna moczanowa. Nierzadko też jest to rezultat chorób endokrynologicznych. Zapalenie ścięgna i pochewki ścięgnistej może być widoczne w badaniu ultrasonograficznym oraz badaniu rezonansem magnetycznym. Profilaktyka zapalenia przyczepów mięśnia oraz pochewek ścięgnistych bazuje na odpowiednim przygotowaniu organizmu do wysiłku i prowadzeniu zdrowego trybu życia.

Tkanka łączna włóknista zwarta o utkaniu nieregularnym

Przykładem tkanki łącznej włóknistej zwartej o utkaniu nieregularnym jest skóra właściwa. Występuje w niej duża ilość włókien kolagenowych przebiegających w różnych kierunkach, przeplatających się na kształt maty, dzięki czemu ma zastosowanie w przemyśle garbarskim, tworzy torebki włókniste wielu narządów, występuje w twardówce gałki ocznej.

Tkanka łączna siateczkowa

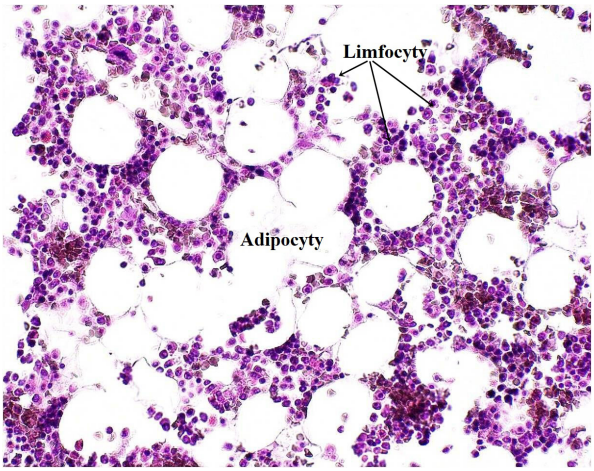
Pochodzi z mezenchymy, tworzy zrąb narządów limfatycznych (węzły chłonne, migdałki, śledziona), buduje błony śluzowe właściwe przewodu pokarmowego (jelito cienkie i grube), stanowi rusztowanie dla szpiku kostnego czerwonego występującego w nasadach kości długich oraz wewnątrz kości krótkich i płaskich. Zbudowana jest z komórek kształtu gwiaździstego, które łączą się między sobą długimi wypustkami i wytwarzają sieć. Komórki tkanki siateczkowatej to fibroblasty, tzw. **komórki siateczki** – wytwarzają włókna retikulinowe. W oczkach sieci utworzonej przez komórki siateczki występują komórki macierzyste, z których powstają elementy morfotyczne krwi, macierzyste komórki mezenchymatyczne, fibroblasty, limfoblasty, limfocyty, makrofagi i komórki dendrytyczne. Tkanka ta pełni funkcję obronną (**Fot. 38**).

Tkanka tłuszczowa

Jest tkanką łączną, której komórki zawierają znaczne ilości tłuszczu. W jej budowie przeważają komórki tłuszczowe zwane **adipocytami** (czasami lipocytami). Nagromadzenie adipocytów tworzy tkankę tłuszczową, która jest bardzo aktywna i dynamiczna. Substancji międzykomórkowej jest niewiele z dominującymi włóknami srebrochłonnymi. Komórki tkanki tłuszczowej występują najczęściej w dużych zgrupo-

waniach, tworząc zraziki oddzielone od siebie tkanką łączną luźną, w której znajdują się liczne naczynia krwionośne i nerwy. Takie duże nagromadzenia tkanki tłuszczowej występują w tkance podskórnej oraz w otoczeniu narządów wewnętrznych, np. serca, nerek. Tkanka tłuszczowa jest rezerwuarem energii dla potrzeb organizmu – jej tłuszcz jest stale dostępny wobec tylko okresowej dostępności pokarmów. Ponadto tkanka tłuszczowa zaokrągla linię ciała, wypełniając przestrzenie między tkankami i narządami. Wyróżnia się dwa podstawowe rodzaje tkanki tłuszczowej:

- **tkankę tłuszczową białą (żółtą, jednopęcherzykową)** (ang. *white adipose tissue*, WAT),
- **tkankę tłuszczową brunatną (wielopęcherzykową)** (ang. *brown adipose tissue*, BAT).



Fot. 38. Tkanka łączna siateczkowa z węzła chłonnego (H+E)

Obydwa rodzaje tkanki tłuszczowej różnią się budową komórek, funkcją oraz występowaniem, mają szczególną zdolność gromadzenia tłuszczu oraz uwalniania produktów ich degradacji. W warunkach dynamicznej równowagi ilość tłuszczu syntetyzowanego i degradowanego jest równa. W ciągu doby około 10% tłuszczu ulega wymianie. W warunkach głodu lub dużych wydatków energetycznych proces **lipolizy** (rozpadu) przeważa nad procesem **lipogenezy** (syntezy). Tkanka tłuszczowa pełni rolę magazynu substratów energetycznych, izolatora termicznego, ma właściwości amortyzowania urazów. **BAT** wytwarza ciepło dzięki szczególnemu działaniu mitochondriów. Czynność tkanki tłuszczowej podlega regulacji przez układ nerwowy i endokrynny, co służy ogólnoustrojowej homeostazie termicznej. Tkanka tłuszczowa jest wyjątkiem wśród tkanek łącznych, ponieważ posiada skąpą ilość substancji międzykomórkowej, a komórki ściśle do siebie przylegają.

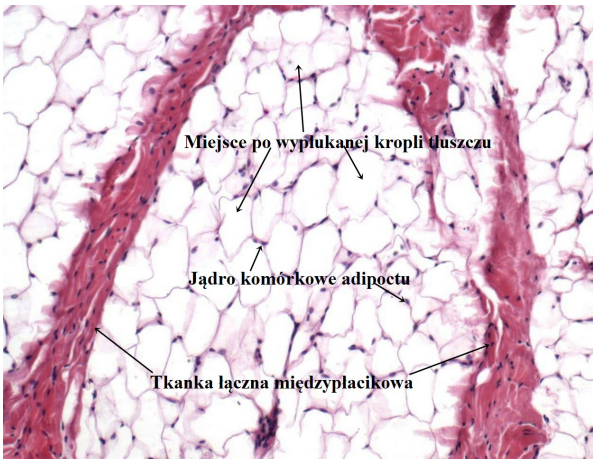
Tkanka tłuszczowa biała (WAT)

Występuje w tkance podskórnej jako podściółka tłuszczowa, otacza naczynia krwionośne, nerki, serce, jest także w sieci dużej i małej. Nazwa tej tkanki pochodzi od jej białego lub żółtego zabarwienia, które jest wynikiem występowania barwników z grupy karotenoidów (lipochromów). Liczba komórek tłuszczowych w organizmie człowieka jest szacowana na około 50 mld; u ludzi otyłych może być wielokrotnie większa. Adipocyty o dużych rozmiarach (występujące powszechnie w tkance tłuszczowej trzewnej) wykazują szczególnie aktywną syntezę trójglicerydów i ich uwalnianie. Nadmiar tej tkanki podwyższa poziom lipidów w żyle wrotnej i w efekcie powoduje w wątrobie zwiększenie produkcji lipoproteidów o niskiej gęstości (ang. *low densityty lipoproteins*, LDL). Adipocyty o małych rozmiarach w mniejszym stopniu wykorzystują glukozę do syntezy lipidów, a jej spalanie wyraźnie wzrasta pod wpływem insuliny. Lipocyty nie tylko magazynują tłuszcz, lecz również prowadzą żywą lipogenezę (wytwarzanie tłuszczów) oraz lipolizę (rozkładanie tłuszczów). Oprócz adipocytów w skład tkanki tłuszczowej wchodzą komórki układu immnunologicznego, a także mezenchymatyczne komórki macierzyste. Tłuszcz adipocytów w 95% składa się z estrów kwasów tłuszczowych i glicerolu, tj. triglicerydu. Tkanka tłuszczowa żółta pełni w organizmie funkcję magazynu energetycznego, jest izolatorem termicznym oraz amortyzatorem urazów mechanicznych. Jest też narządem endokrynowym. Adipocyty syntetyzują szereg aktywnych białek określanych jako adipocytokiny, do których należą: leptyna, apelina, visfatyna, adiponektyna, rezystyna, TNF-β, TNF-α, estrogeny, interleukiny: IL-1, IL-6, IL-10). Na czynność komórek tłuszczowych mają wpływ hormony tarczycy, hormon wzrostu, prolaktyna, glikokortykoidy, ACTH oraz hormon przysadki mózgowej – lipotropina – który powoduje lipolizę. Tkanka tłuszczowa jest najważniejszym układem regulującym energetyczną homeostazę ustroju (**pobrana energia = energia zużyta + energia zmagazynowana**).

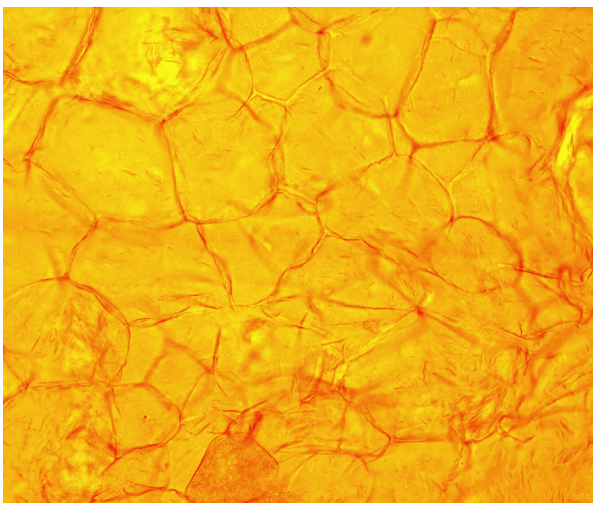
Główne funkcje WAT:

- **ochronna** – otacza narządy, amortyzuje urazy mechaniczne i wstrząsy (podeszwy stóp, wokół nerek i oczodołów),

- **podporowa** – podeszwy, pośladki; rezerwuje miejsca dla tkanek i narządów rozwijających się później (gruczoł mlekowy),
- **magazynująca**,
- **energetyczny materiał rezerwowy**,
- **izolacyjna** – przez swą funkcję wiązania wody uczestniczy w jej zatrzymywaniu w organizmie,
- **sekrecyjna** – zawiera receptory hormonów modulujących pobieranie i uwalnianie tłuszczu: hormonu wzrostu; insuliny, glikosteroidów, hormonów tarczycy, NA, (uwalnianie NA pobudza przechodzenie gromadzonego tłuszczu do krwiobiegu).



Fot. 39. Tkanka łączna tłuszczowa biała (H+E)



Fot. 40. Tkanka tłuszczowa biała wybarwiona Sudanem III

Przy zastosowaniu rutynowego barwienia z użyciem H+E w wyniku obróbki histologicznej kropelki tłuszczu wypłukują się na preparacie, dając charakterystyczny obraz sieci o pustych oczkach (**Fot. 39**). W celu wykazania tłuszczu w komórce należy po odpowiednim przygotowaniu preparat wybarwić specjalnymi barwnikami należącymi do grupy barwników indyferentnych, np. barwiąc preparat Sudanem III, w obrazie mikroskopowym widać żółtopomarańczowo wybarwione krople tłuszczu wypełniające całą komórkę (**Fot. 40**).

Aspekt kliniczny

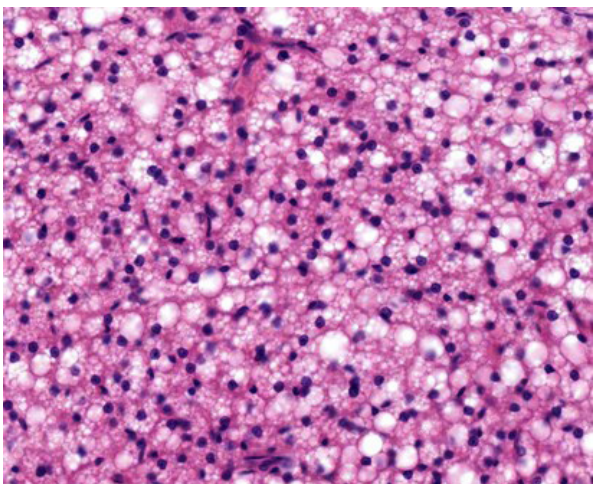
Tłuszczakomięsak (ang. *liposarcoma*) to nowotwór tkanek miękkich. Szacuje się, że spośród wszystkich mięsaków tkanek miękkich, które spotykane są u osób dorosłych, tłuszczakomięsak stanowi około 20%. To złośliwy nowotwór, który wywodzi się z komórek tkanki tłuszczowej. Zwykle rośnie bardzo powoli. Objawy są zależne od lokalizacji, występuje m.in. guzek pod skórą przypominający tłuszczaka (na udzie czy plecach) czy zaparcia w przypadku guza w jamie brzusznej. Tłuszczakomięsak rozwija się, gdy dojdzie do pewnych mutacji doprowadzających do niekontrolowanego rozrostu komórek tkanki tłuszczowej. Najczęściej występującym typem guza jest tłuszczakomięsak dobrze zróżnicowany, cechujący się lokalną złośliwością.
Kolejny rodzaj tłuszczakomięsaka to **tłuszczakomięsak śluzowaty**, czyli mięsak tkanek miękkich znany z tego, że dość często prowadzi do wystąpienia przerzutów odległych. Oprócz tych typów występuje także tłuszczakomięsak wielopostaciowy określany jako polimorficzny, dość rzadki mięsak, oraz tłuszczakomięsak nieokreślony.

Tkanka tłuszczowa brunatna (BAT)

Przez wiele lat uważano, że BAT występuje jedynie u małych ssaków, a u ludzi pojawia się w ostatnich dwóch miesiącach życia płodowego (u noworodków) i dzieci w pierwszym roku życia, a w późniejszym okresie zanika. Prace ostatnich lat dowodzą jednak, że u osób dorosłych w pewnych warunkach, zwłaszcza w odpowiedzi na obniżenie temperatury otoczenia oraz stymulację beta-adrenergiczną, można stwierdzić obecność BAT głównie w tkance podskórnej okolicy międzyłopatkowej, między obojczykiem a barkiem, na bocznych powierzchniach szyi, w śródpiersiu oraz w okolicach dużych tętnic brzusznych i nerek, wokół nerek i nadnerczy, grasicy, przytarczyc, a także w pobliżu tętnic szyjnych i podobojczykowych. W miarę dojrzewania organizmu ilość BAT ulega zmniejszeniu, zanika, a jej miejsce zajmuje WAT (wcześniej u osobników żeńskich).

Grupy komórek tej tkanki są niewielkie i rozproszone, osoby szczupłe mają BAT obfitszą niż osoby otyłe. Adipocyty BAT układają się w zraziki przedzielone tkanką łączną właściwą włóknista luźną. Jest szczególnie obficie unaczyniona, co związane jest z jej funkcją termoregulacyjną dzięki wytwarzaniu ciepła. Wytwarzanie ciepła jest regulowane przez układ nerwowy, głównie przez NA oraz hormony tarczycy. W mniejszym stopniu adipocyty BAT pełnią funkcję narządu endokrynowego, wydzielając kilkanaście polipeptydowych hormonów (**leptyna**, **resystyna**, **adiponektyna**, **angiotensyna**, **IL-G**, **TNF-α**). Komórki BAT reagują głównie na stres wywołany oziębieniem, częściowe rozprzęgnięcie procesów utleniania i fosforylacji w mitochondriach. Adipocyty BAT powstają z mioblastów, podobnie jak komórki mięśni szkieletowych, a ich główną funkcją jest produkcja ciepła w procesie termogenezy niewywołanej dreszczami. Ma ona znaczenie w pierwszym okresie życia pozapłodowego, kiedy noworodek styka się ze zmienną temperaturą otoczenia. U ludzi dorosłych w stanie schłodzenia organizmu dostarcza ciepła i podnosi temperaturę ciała.

Komórki tkanki tłuszczowej brunatnej są aktywowane w wyniku wychłodzenia organizmu oraz blokowania katecholamin β-blokerami. Zadaniem BAT jest wytwarzanie ciepła z metabolizowanego tłuszczu. Wytwarza również w niewielkich ilościach leptynę (**Fot. 41**).



Fot. 41. Tkanka tłuszczowa brunatna wybarwiona H+E

Jako źródło licznych substancji zwanych **adipokinami** tkanka tłuszczowa stanowi **organ dokrewny**, a aktywność wydzielniczą wykazują wszystkie składowe tkanki tłuszczowej, przy czym niektóre adipokiny produkowane są wyłącznie przez adipocyty, a inne przez pozostałe składowe tej tkanki. Ważnymi hormonami wydzielanymi przez adipocyty WAT i BAT są:

1. **Leptyna** (hormon sytości) – białko zbudowane z 167 aminokwasów, działa poprzez receptory leptynowe znajdujące się głównie w podwzgórzu (w jądrze łukowatym, hamuje syntezę neuropeptydu Y i białka z rodziny Agouti – na tej drodze leptyna hamuje przyjmowanie pokarmu oraz stymuluje wydatek energii) – to efekt przeciwny wobec działania hormonu regulującego łaknienie – greliny (która pochodzi głównie z żołądka). Wydzielanie leptyny podlega rytmowi okołodobowemu – największe jest między godziną 22:00 a 3:00, co bywa tłumaczone jako efekt zaprzestania przyjmowania pokarmu w czasie snu. Zaburzenia wytwarzania tego hormonu bądź niewrażliwość receptorów dla tego hormonu prowadzi często do nadwagi i otyłości. Jej stężenie we krwi dodatnio koreluje z masą ciała, masą tkanki tłuszczowej oraz stanem odżywienia. Na wzrost jej wydzielania wpływają: insulina, glikokortykoidy, TNF-a i estrogeny. U otyłych kobiet jej stężenie dodatnio koreluje ze stężeniem estradiolu, u mężczyzn – ze stężeniem testosteronu, z siarczanem dehydroepiandrosteronu i kortyzolem. Leptyna reguluje ciśnienie krwi, angażując dwa przeciwstawne mechanizmy: rozkurcz oraz skurcz naczyń.
2. **Adiponektyna** – odpowiada za homeostazę glikemii i lipidemii; hormon o działaniu przeciwcukrzycowym, przeciwzapalnym i przeciwmiażdżycowym.
3. **Rezystyna** – polipeptyd złożony z 108 aminokwasów, jest jednym z ostatnio zidentyfikowanych produktów tkanki tłuszczowej. Jej ilość jest proporcjonalna do zawartości tkanki tłuszczowej (zmniejsza się w wyniku głodzenia). Zwiększone stężenia tego polipeptydu stwierdzono w badaniach na zwierzęcych modelach otyłości. Aktywuje enzymy glukoneogenezy i nasila glikogenolizę, której skutkiem jest zwiększenie wątrobowej oporności na insulinę. Podtrzymuje glikemię (stężenie glukozy we krwi) podczas głodu, Może służyć jako marker zapadalności na zawał serca. Możliwe, że jest to cytokina prozapalna, która tak jak TNF-α ma duże znaczenie w patogenezie insulinooporności i powikłań sercowo-naczyniowych. Odkrycia dotyczące rezystyny mogą się przyczynić do pełniejszego zrozumienia metabolizmu tkanki tłuszczowej,

do poprawy możliwości diagnostycznych, a także do leczenia cukrzycy typu 2 oraz otyłości.

4. **Adipsyna** – pierwsza opisana adipokina; jest jedną z kilku składowych dopełniacza odpowiedzialnych za enzymatyczną produkcję ASP, białka układu dopełniacza odpowiedzialnego za metabolizm glukozy i lipidów. Adipsyna i ASP dodatnio korelują z ilością tkanki tłuszczowej, insulinoopornością i częstością występowania chorób układu sercowo-naczyniowego.
5. **Angiotensynogen (α2-globulina)** – składa się z 452 reszt aminokwasowych. Jest jednym z białek osocza krwi odpowiedzialnych za transport kwasów tłuszczowych i hormonów steroidowych. Jest też prohormonem dla angiotensyny I, która jest prohormonem dla angiotensyny II – hormonu odpowiedzialnego za ciśnienie krwi w naczyniach, wywołującego silny skurcz mięśniówki drobnych naczyń krwionośnych i znacząco podnoszącegi ciśnienie tętnicze krwi, a tym samym zwiększającego częstotliwość pracy serca. Wzmożoną produkcję angiotensynogenu przez tkankę tłuszczową w otyłości wiąże się z angiogenezą oraz rozwojem nadciśnienia tętniczego.
6. **Apolipoproteina E** (ang. *apoliprotein E*, ApoE) jest lipoproteiną krążącą we krwi. Jako składowa chylomikronów wiąże się z heparyną, bierze udział w transporcie lipidów i metabolizmie lipoprotein, pełni funkcję nośnika cholesterolu w OUN. Występuje w postaci trzech izoform: apoE2, apoE3 oraz apoE4. Izoforma 4 apolipoproteiny E (ApoE) jest dobrze udokumentowanym czynnikiem ryzyka choroby Alzheimera oraz sprzyja rozwojowi arteriosklerozy. Zaangażowana jest w modulowanie odpowiedzi zapalnej, regulację funkcji płytek krwi, zjawisko apoptozy i stresu oksydacyjnego.
7. **Białko chemotaktyczne dla monocytów** (ang. *chemotactical protein for monocytes*, MCP-1) – jego zadaniem jest przyciąganie monocytów do miejsca zapalnego. Należy do istotnych białek warunkujących rozwój procesu zapalnego oraz uczestniczy w formowaniu płytki miażdżycowej, odgrywa niekorzystną rolę w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego oraz w neurodegeneracyjnych chorobach OUN, pobudza gromadzenie makrofagów w niedokrwionych mięśniach szkieletowych,
8. **Białko C-reaktywne**, **białko ostrej fazy** (ang. *C-reactive protein*, CRP) – jego stężenie we krwi zmienia się w wyniku reakcji na zakażenie organizmu, urazy, nowotwory, stany zapalne i procesy martwicze. Stężenie powyżej 10 mg/l przemawia za obecnością stanu zapalnego o różnej etiologii. Mają na nie także wpływ choroby przewlekłe, masa ciała, wiek, rasa, palenie tytoniu i stosowane leki. Jego stężenie regulowane jest przez inne cytokiny: IL-6, IL-1 i TNF-α. Bierze udział w odpowiedzi immunologicznej, ponieważ ułatwia wiązanie dopełniacza, ułatwiając tym samym fagocytozę czynnika infekcyjnego. W miocytach naczyń CRP wzmaga ekspresję receptorów dla angiotensyny II, wzmacniając tym siłę skurczu naczyń.
9. **Białko transportujące estry cholesterolu** (ang. *cholesteryl ester transport protein*, CETP) składa się z 476 aminokwasów, jest białkiem osocza, które ułatwia transport estrów cholesterolu i triglicerydów między lipoproteinami. Końcowym etapem tych zmian jest transport estrów cholesterolu z cząsteczki HDL („dobrego cholesterolu") do lipoprotein VLDL i LDL. Wykazano, że wysokie stężenie cholesterolu frakcji HDL jest odwrotnie proporcjonalne do częstości incydentów sercowo-naczyniowych, a interwencja terapeutyczna powodująca wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL zmniejsza ryzyko wystąpienia tych zdarzeń. Hamowanie działania CETP powoduje zwiększenie stężenia HDL poprzez znaczne opóźnienie rozkładu apolipoprotein (I i II). Brak lub zaburzona funkcja CETP zaburza wydalanie nadmiaru cholesterolu i tą drogą przyczynia się do rozwoju miażdżycy.
10. **Białko wiążące retinol** (ang. *retinol binding protein*, RBP) należy do rodziny lipokalin. Umożliwia przepływ nierozpuszczalnego retinolu pomiędzy tkankami, przede wszystkim z miejsc jego nagromadzenia do tkanek obwodowych. Chroni witaminę A przed utlenieniem i masowym rozprowadzeniem tej aktywnej cząsteczki, spełnia ważną rolę w przenoszeniu witaminy A z krążenia matki do krążenia płodu. Za pomocą syntezy RBP jest regulowane uwalnianie retinolu z wątroby.
11. **TNF-α** (**kacheksyna** lub **kachektyka**) to złożona ze 182 aminokwasów cytokina związana z procesem zapalnym. Produkowana jest głównie przez aktywne monocyty i makrofagi oraz w znacznie mniejszych ilościach przez inne tkanki (adipocyty, keratynocyty, fibroblasty, neutrofile, mastocyty oraz niektóre limfocyty).

Wydzielana w dużych ilościach u osób otyłych z insulinoopornością, nie tylko inicjuje, ale także stymuluje przebieg tworzenia zmian miażdżycowych, osłabia rozkurcz naczyń zależny od śródbłonka oraz powodując upośledzenie funkcji śródbłonka, może prowadzić do apoptozy komórek śródbłonka, pogłębiając przez to jego dysfunkcję. Część z jej negatywnych działań na naczynia krwionośne może wynikać z jej udziału w rozwoju insulinoopornej cukrzycy wraz z następczą hiperglikemią. Ponadto pobudza wątrobę do produkcji białek ostrej fazy, w tym CRP, stymuluje fagocytozę. Nadmierne wydzielanie TNF-α łączy się ze zwiększoną podatnością na alergie i zapadalnością na astmę oraz z chorobą Leśniowskiego-Crohna (ChLC).

12. **Czynniki wzrostowe** – peptydy pobudzające inne komórki do podziału albo różnicowania, działają za pośrednictwem receptorów, które są zlokalizowane na powierzchni komórek docelowych, np. **czynnik wzrostu nabłonka naczyń** (ang. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) – białka sygnalizacyjne biorące udział w tworzeniu sieci naczyń krwionośnych embrionu oraz w angiogenezie), stymuluje mitozę komórek śródbłonka i ich migrację, zwiększa przepuszczalność naczyń włosowatych. Obecność VEGF jest uważana za zły prognostyk w nowotworach piersi. Wysoki poziom VEGF może być wczesnym etapem procesu tworzenia przerzutów. VEGF jest uwalniany w reumatoidalnym zapaleniu stawów w odpowiedzi na TNF-α. Może wywoływać wiele różnych odpowiedzi, dlatego jest potencjalnym celem dla leków w terapiach antynowotworowych.
13. **Haptoglobina** – białko ostrej fazy (jej stężenie wzrasta w stanach zapalnych, np. we wrzodziejącym zapaleniu jelit, ostrych chorobach reumatycznych, zawale serca i w ostrych zakażeniach) odpowiedzialne za wychwyt wolnej hemoglobiny we krwi. Duża utrata krwi oraz zaburzenia czynności nerek mogą wpływać na stężenie haptoglobiny.
14. **Inhibitor aktywatora plazminogenu** (ang. *plasminogen activator inhibitor 1*, PAI-1) jest głównym inhibitorem aktywacji fibrynolizy (fizjologiczny proces rozpuszczania skrzepu – fibryny). Jest produkowany głównie przez komórki śródbłonka i płytki krwi, ale także przez adipocyty. Jego funkcja polega na neutralizowaniu czynnych cząsteczek tkankowego aktywatora plazminogenu i aktywatora typu urokinazowego poprzez tworzenie z nimi stabilnych, nieaktywnych kompleksów. Ostry zawał serca prawie we wszystkich przypadkach jest spowodowany nagłym zamknięciem światła tętnicy wieńcowej przez skrzeplinę tworzącą się na blaszce miażdżycowej, która uległa destabilizacji. Powstawaniu skrzepliny w naczyniu wieńcowym sprzyjają zaburzenia układu fibrynolizy osoczowej, w którym zasadnicza rolę odgrywa PAI-1. U osób z otyłością i insulinoopornością stwierdza się podwyższone stężenia PAI-1, które dodatnio korelują z pozostałymi elementami zespołu metabolicznego. Czynnik TNF-α w tej grupie pacjentów zwiększa syntezę i wydzielanie PAI-1. Wydaje się, że PAI-1 może być ogniwem łączącym otyłość i powikłania sercowo-naczyniowe.
15. **Interleukiny:**
    - **IL-1** jest wydzielana w odpowiedzi na różne antygeny pochodzenia wirusowego, bakteryjnego i grzybiczego. Jest zdolna do indukowania wydzielania innych cytokin prozapalnych: IFN-γ, IL-6 czy TNF. Wpływa aktywująco na leukocyty oraz wiele innych komórek niezwiązanych bezpośrednio z układem odpornościowym, stymuluje różnicowanie limfocytów B do komórek plazmatycznych. **IL-1α** występuje jako cząsteczka błonowa, oddziałuje przez to jedynie na komórki sąsiadujące z komórką, która tę cytokinę wytwarza. **IL-1β** jest odpowiedzialna za większość efektów wywoływanych przez **IL-1**, wpływa stymulująco na różnicowanie adipocytów oraz proliferację (mnożenie się komórek) fibroblatów i miocytów.
    - **IL-6** – 30% krążącej w naczyniach krwionośnych IL-6 pochodzi z tkanki tłuszczowej. Prozapalna cytokina związana z insulinoopornością, jej wysokie stężenia są czynnikiem ryzyka cukrzycy typu 2 i powikłań sercowo-naczyniowych. Uczestniczy w zwrotnym hamowaniu wytwarzania TNF, stymuluje produkcję białek ostrej fazy.
    - **IL-10 (czynnik hamujący syntezę cytokin)** hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-α), ogranicza wytwarzanie reaktywnych form tlenu przez neutrofile i makrofagi.
16. **Transformujący czynnik wzrostu β** (ang. *transforming growth factor β*, TGF-β) należy do grupy cytokin odpowiedzialnych m.in. za

wzrost, różnicowanie, migrację komórek, formowanie i degradację składników macierzy zewnątrzkomórkowej, procesy chemotaksji oraz apoptozy. Jest potencjalnym inhibitorem wzrostu, co dotyczy większości komórek (komórek szpiku, hepatocytów, limfocytów, komórek epitelialnych skóry). Jego brak może predysponować do częstszego ujawniania się schorzeń z autoagresji (toczeń układowy, sklerodermia układowa). Obecność dużych stężeń TGF-β1 w stanach nasilonej regeneracji tkanek, np. towarzyszących uszkodzeniom w stawach, nadmierne wytwarzanie TGF-β1 przez astrocyty prowadzi do rozwoju zmian naczyniowych podobnych do tych, jakie występują w chorobie Alzheimera. Niedobór TGF-β2 skutkuje zaburzeniami rozwojowymi dotyczącymi głównie twarzoczaszki, narządu wzroku i słuchu, kręgosłupa oraz układu moczowo płciowego.

17. **Lipaza lipoproteinowa (LPL)** uwalnia kwasy tłuszczowe pochodzące z pożywienia, kieruje procesem lipolizy i lipogenezy, odpowiada za hydrolizę chylomikronów i VLDL. Wykazano dodatnią korelację między aktywnością LPL i stężeniem HDL. Insulina i glikokortykoidy stymulują aktywność LPL, natomiast aminy katecholowe, testosteron u mężczyzn oraz estrogeny u kobiet blokują jej aktywność. Aktywnością LPL kierują też adipokiny produkowane przez tkankę tłuszczową, leptyna, IL-6 i TNF-a zmniejszają jej aktywność, a adiponektyna ją pobudza.
18. **Metalotioneina** to zbudowane z 60 aminokwasów białko wiążące metale ciężkie (zapewnia ochronę przed kadmem, cezem, arsenem, rtęcią i ołowiem, które przedostają się do organizmu z pożywienia). Bierze udział w tworzeniu bariery antyoksydacyjnej, zapewniając ochronę przed wolnymi rodnikami. Jest białkiem biorącym udział w gospodarce metalami niezbędnymi do wzrostu i rozwoju organizmu – pełni rolę rezerwuaru dla cynku i miedzi.
19. **Omentyna** – jej wydzielanie zmniejsza się w otyłości. Zwiększa stymulowany przez insulinę przezbłonowy transport glukozy w izolowanych ludzkich adipocytach. Podobnie jak adiponektyna, ma działanie chroniące przed rozwojem zaburzeń metabolicznych towarzyszących otyłości. Przypuszcza się, że zwiększa insulinowrażliwość i stymuluje metabolizm glukozy, wpływając na dystrybucję tkanki tłuszczowej.
20. **Tromboplastyna** – czynnik tkankowy, czynnik III lub CD142, białko aktywujące krzepnięcie krwi.
21. **Waspina** – jej wydzielanie rośnie w otyłości. Podawanie rekombinowanej waspiny myszom poprawia tolerancję glukozy i zwiększa insulinowrażliwość.
22. **Wisfatyna** – w tkance tłuszczowej jest produkowana zarówno przez adipocyty, jak i makrofagi. Odpowiada zidentyfikowanemu już wcześniej czynnikowi wzrostu dla wczesnych pre-B limfocytów, który jest produkowany w szpiku kostnym, wątrobie i mięśniach szkieletowych. Po podaniu wisfatyny obserwuje się obniżenie stężenia glukozy bez wpływu na poziom insuliny, stymuluje różnicowanie preadipocytów do dojrzałych adipocytów. Przypuszcza się, że zwiększone wydzielanie wisfatyny w otyłości jest mechanizmem kompensacyjnym. Jej wyższe stężenie nie jest jednak w stanie ochronić organizm przed wystąpieniem zaburzeń charakterystycznych dla otyłości (nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, zaburzenia tolerancji glukozy).

U ludzi oprócz tkanki tłuszczowej WAT i BAT występuje jeszcze **tkanka tłuszczowa różowa** (ang. *pink adipose tissue*). Powstaje ona z tkanki podskórnej, ale tylko u kobiet ciężarnych oraz w okresie karmienia piersią. Jej rolą jest oczywiście udział w wytwarzaniu mleka. Główną rolą WAT jest gromadzenie energii, natomiast BAT jest zaangażowana w procesy jej wydatkowania.

Na podstawie ostatnich badań wysunięto hipotezę o istnieniu kolejnego rodzaju **tkanki tłuszczowej – beżowej** (*beige* lub *brite*, *beige-in-white*), która budową i funkcją przypomina BAT, wywodzi się jednak z innej komórki prekursorowej. Tkanka tłuszczowa beżowa powstaje w wyniku transdyferencjacji adipocytów i uważana jest za postać pośrednią pomiędzy komórkami WAT i BAT. Zgodnie z najnowszymi danymi adipocyty WAT, nabywają właściwości adipocytów BAT, ale mają mniej intensywne zabarwienie i dlatego nazywane są komórkami beżowymi. Charakterystyka molekularna oraz markery powierzchniowe beżowych adipocytów nie są jeszcze dokładnie poznane. Adipocyty beżowe mają minimalną podstawową ekspresję UCP-1, a w odpowiednich warunkach otoczenia przyjmują wygląd i właściwości czynnościowe komórek BAT, czemu towarzyszy wzrost ekspresji UCP-1. Mimo podobnych właściwości nie są tożsame z komórkami BAT. Adipocyty białe zachowują się jak brązowe z powodu działania różnych bodźców.

Wyniki badań z ostatnich lat doniosły o istnieniu białka wpływającego m.in. na metabolizm, wydzielanego przez mięśnie szkieletowe bezpośrednio po wysiłku fizycznym. Ze względu na możliwe działanie jako łącznik pomiędzy mięśniami a wieloma tkankami organizmu nowo odkryte białko zostało nazwane **iryzyna** (ang. *irisin*). Nazwa ta pochodzi od imienia bogini greckiej Iris, która w mitologii była posłanką bogów olimpijskich przekazującą jedynie ich wolę. Iryzyna jest adipomiokiną będącą przedmiotem badań, przede wszystkim jej roli w procesach związanych z insulinoopornością. Jest fragmentem domeny zewnątrzkomórkowej białka FNDC5 (znanego też jako FRCP2 i PeP). Jest uwalniana z FNDC5 pod wpływem aktywności fizycznej oraz stymulacji PGC-1α, jednej z najistotniejszych cząsteczek wpływających na metabolizm energetyczny. Wzrostowi ekspresji PGC-1α towarzyszy biogeneza mitochondriów, wzrasta zależny od insuliny wychwyt glukozy, a także nasila się tworzenie połączeń nerwowo-mięśniowych oraz dochodzi do stymulacji angiogenezy. Ekspresja PGC-1α odgrywa zatem decydującą rolę w utrzymaniu węglowodanowej, lipidowej i energetycznej homeostazy organizmu. Wykazano, że niewielki wzrost stężenia iryzyny indukuje brązowienie WAT, z towarzyszącym wzrostem ekspresji UCP1. Większa ekspresja iryzyny w sposób istotny wpływa na poprawę tolerancji glukozy i obniżenie stężenia insuliny na czczo. Zwiększanie stężenia PGC1α w komórkach mięśniowych pobudza ekspresję FNDC5. Ponadto proces brązowienia adipocytów jest indukowany *in vitro* przez nadekspresję PGC-1α.

Iryzyna jako produkt powstający po odcięciu od transbłonowego białka FNDC5 jest obecna w mięśniach szkieletowych i przede wszystkim w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Podczas wysiłku fizycznego zwiększa się temperatura uwalniana przez ciało – zjawisko to nazywa się **termogenezą**. Termogenina podczas procesu utleniania rozprzęga gradient protonowy z wytworzeniem energii. Glukoza jako źródło węgla do syntezy wolnych kwasów tłuszczowych jest swoistym substratem dla BAT. Zdolność rozpraszania energii chemicznej w postaci ciepła sprawia, że BAT korzystnie wpływa na metabolizm, zapobiega hipotermii, a także otyłości i chorobom z nią związanym. Irezyna stymuluje procesy brązowienia WAT, zwiększa wydajność energetyczną, reguluje procesy metabolizowania glukozy oraz odpowiada za właściwą komunikację pomiędzy mięśniami i tkanką tłuszczową. Do innych funkcji iryzyny należą:

- **działanie przeciwzapalne**,
- **stymulacja termogenezy**,
- **poprawa odporności organizmu**.

Jeśli dużo się ruszamy, zwiększa się masa mięśniowa, a co za tym idzie – produkcja iryzyny. Nawet niewielki wzrost tego hormonu pozwala uregulować poziom cukru w organizmie oraz znacznie zmniejszyć ilość tkanki tłuszczowej. Poziom iryzyny zwiększa się również w przypadku otyłości. Jej stężenie we krwi jest wówczas dość wysokie, co może świadczyć o zaburzeniu zwanym **iryzynoopornością**. W takiej sytuacji organizm staje się odporny na działanie iryzyny, co znacznie utrudnia zrzucenie zbędnych kilogramów. Podwyższony poziom iryzyny we krwi może mieć również związek z niektórymi chorobami, takimi jak:

- **zespół metaboliczny**,
- **stłuczenia wątroby**,
- **zespół policystycznych jajników (PCOS)**,
- **choroba wieńcowa**.

Według najnowszych danych opublikowanych w „Nature Communications" tkanka tłuszczowa beżowa zmniejsza poziom stanu zapalnego wywoływanego przez WAT i ma kluczowe znaczenie dla ochrony mózgu przed rozwojem demencji. Bez beżowych adipocytów przy diecie wysokotłuszczowej tkanka tłuszczowa podskórna zaczyna zachowywać się jak „szkodliwy tłuszcz trzewny", który wysyła do komórek układu odpornościowego w mózgu informację, żeby zainicjowały stan zapalny, a to z kolei negatywnie wpływa na funkcje poznawcze.

Postnatalny wzrost tkanki tłuszczowej

Objętość masy tkanki tłuszczowej jest sumą liczby adipocytów i ich objętości. W życiu prenatalnym i pierwszych latach życia postnatalnego prekursory adipocytów proliferują, później dochodzi do zmiany ich wielkości – **hipertrofii**. W późniejszych okresach życia dochodzi do procesu gromadzenia tłuszczu. Tyle ile komórek tłuszczowych powstaje w okresie dzieciństwa, tyle zostaje przez całe życie. Patologiczna otyłość polega na wzroście liczby komórek i wzroście ich objętości. Nawet przy intensywnym odchudzaniu liczba komórek nie zmienia się, zmniejsza się tylko ich objętość. Otyłość jest zaburzeniem równowagi energetycznej (pobór energii przewyższa jej zużycie). Wyróżnia się: **otyłość hipertroficzną**, czyli akumulowanie i magazynowanie tłuszczu w adipocytach (znaczne zwiększenie obję-

tości), oraz **otyłość hiperkomórkową (hiperplastyczną)**, czyli nadmierną liczbę adipocytów.

Aspekt kliniczny

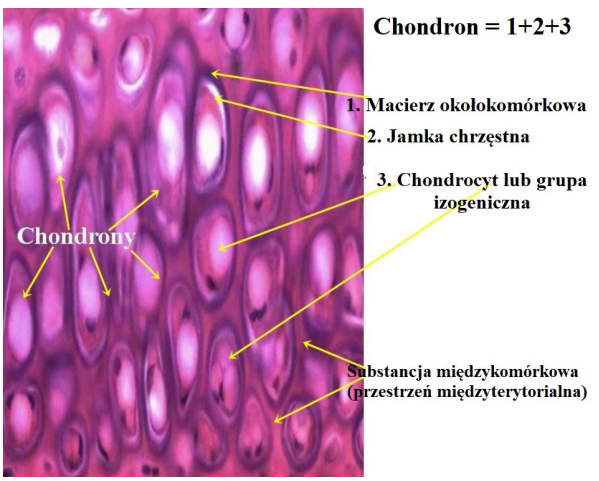
Nadwaga i **otyłość** są wielkim problemem społeczeństw wysoko rozwiniętych. Wykazano, że otyłość jest czynnikiem ryzyka rozwoju schorzeń nowotworowych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, schorzeń układu sercowo-naczyniowego, a także schorzeń zapalnych stawów. Cechuje się nieprawidłową i nadmierną kumulacją tkanki tłuszczowej. Za otyłość uważa się stan, w którym tkanka tłuszczowa stanowi więcej niż 25% całkowitej masy ciała u mężczyzn oraz 30% u kobiet. Jest w dużej mierze skutkiem zbyt wysokiego spożycia energii (pozytywnego bilansu kalorycznego) i siedzącego trybu życia utrzymujących się przez pewien okres czasu. Może być wtórna przy innych chorobach (zespół Cushinga) lub stanowić skutek uboczny przyjmowanych leków (przeciwdrgawkowych, antydepresantów oraz leków przeciwhistaminowych/antyalergicznych). Jest wypadkową wielu czynników, np. genetycznych, behawioralnych, środowiskowych i społecznych. Występują dwie tendencje gromadzenia się tkanki tłuszczowej w organizmie: w okolicy brzusznej (**wisceralnej**, **trzewnej** jako **otyłość brzuszna**) oraz w okolicy udowo-pośladkowej (jako **otyłość gynoidalna**).

TKANKI PODPOROWE

Tkanka chrzęstna i kostna są wyspecjalizowanymi odmianami tkanki łącznej. Ich właściwości mechaniczne zależne od składu substancji podstawowej – sztywność oraz elastyczność (chrząstka) – w połączeniu z twardością (kość) pozwalają organizmowi zachować kształt pomimo grawitacji i działania sił mechanicznych. Tkanki podporowe budują szkielet człowieka i w tej budowie wzajemnie się uzupełniają: w życiu embrionalnym modele chrzęstne kości długich zastępowane są przez kość; tkanka kostna wykazuje szorstkość powierzchni, w miejscach, gdzie wymagane jest bezkolizyjne przesuwanie się sąsiadujących kości, występuje chrząstka (powierzchnie stawowe). Kość jest magazynem niektórych pierwiastków o ważnej roli biologicznej, środowiskiem dla szpiku. O różnicowaniu mezenchymy w kierunku chrząstki lub kości decyduje ciśnienie parcjalne tlenu (niskie w przypadku chrząstki i wysokie w odniesieniu do kości). Komórki produkujące składniki substancji międzykomórkowej w chrząstce (chondroblasty, chondrocyty) i w kości (osteoblasty, osteocyty) są wyspecjalizowanymi odmianami fibroblastów i ich postaci spoczynkowych.

Tkanka chrzęstna

Wszystkie tkanki chrzestne mają pochodzenie mezenchymalne. Zbudowane są z dużej ilości substancji międzykomórkowej (ponad 90% objętości), która składa się z żelifikowanej substancji podstawowej nadającej chrząstce charakterystyczną sztywność oraz włókien. Substancja podstawowa we wszystkich tkankach chrzestnych zbudowana jest podobnie, ma specyficzne właściwości mechaniczne (sztywność, sprężystość), dzięki czemu zapobiega zapadaniu się ścian niektórych narządów, nadaje im kształt oraz pomaga prawidłowo funkcjonować. We wszystkich chrząstkach jednostkę strukturalno-czynnościową stanowi **chondron** (**Fot. 42**). W jego skład wchodzą: **chondrocyt** lub **grupa izogeniczna** (więcej niż jeden chondrocyt), położone we wgłębieniu substancji międzykomórkowej zwanym **jamką chrzestną**, oraz zewnętrznie położona zagęszczona substancja międzykomórkowa tworząca **macierz okołokomórkową**. Obszar chrząstki z nagromadzeniem chondronów stanowi **terytorium komórkowe**, a **przestrzeń międzyterytorialną** tworzy substancja międzykomórkowa.



Fot. 42. Fragment chrząstki szklistej z zaznaczonymi jednostkami strukturalno-czynnościowymi

W chrząstce brak jest naczyń krwionośnych, należy do tkanek o bardzo niskim metabolizmie, niskiej

immunogenności. Specyficzna budowa substancji międzykomórkowej uniemożliwia kontakt między antygenami dawcy i układem immunologicznym biorcy (maskuje antygeny). Powierzchnię chrząstki zwykle pokrywa **ochrzęstna** (*perichondrium*), która jest tkanką łączną włóknistą zwartą o utkaniu regularnym. Zawiera włókna kolagenowe, sprężyste, naczynia krwionośne oraz komórki mezenchymalne, które różnicują się w komórki chrząstkotwórcze, tzw. **chondroblasty**. Wyjątek stanowią powierzchnie stawowe, chrząstki nasad oraz chrząstka włóknista, gdzie brak jest ochrzęstnej.

W ochrzęstnej występują dwie warstwy: **zewnętrzna włóknista** (bardziej zbita) – uboga w fibroblasty, występują w niej głównie włókna kolagenowe (kolagen typu I) oraz elastyczne, oraz **wewnętrzna chrząstkotwórcza (**luźniejsza), przylegająca bezpośrednio do chrząstki, bogata w chondroblasty, komórki chondrogenne różnicujące się w chondroblasty, syntetyzujące i uwalniające substancję międzykomórkową. **Naczynia krwionośne nie występują w chrząstce.** W wielu chrząstkach płodowych znajdują się **kanały wyścielone ochrzęstną**, w których leżą naczynia krwionośne (w pewnych przypadkach zachowują się pozapłodowo). Warstwa wewnętrzna ochrzęstnej dostarcza chrząstce substancje odżywcze, które dostają się drogą dyfuzji przez substancję podstawową do chondrocytów. Dyfuzję utrudnia praktycznie brak w substancji podstawowej wolnej wody. Chrząstki stawowe odżywiają się za pośrednictwem mazi stawowej. Wzrost chrząstki odbywa się **śródmiąższowo/śródchrzęstnie** wewnątrz chrząstki – biorą w nim udział chondroblasty, które dzielą się, wytwarzają nowy kolagen oraz PG, zwiększając masę chrząstki. Występuje w chrząstkach nasadowych podczas rozwoju kości długich oraz przy uszkodzeniach chrząstki u dzieci i ludzi młodych. Drugim sposobem jest **apozycja** (od ochrzęstnej), która odbywa się przy współudziale komórek wewnętrznej warstwy ochrzęstnej, które dzieląc się, syntetyzują kolagen typu II, PG, powiększają masę chrząstki poprzez odkładanie nowych fragmentów od zewnątrz (naprawa uszkodzeń chrząstki u dorosłych). Przy dużych uszkodzeniach chrząstki tkanka łączna włóknista tworzy najczęściej blizny. W życiu zarodkowym i płodowym chrząstka powstaje z mezenchymy. W komórkach mezenchymatycznych następuje uczynnianie genów kodujących enzymy syntezy proteoglikanów i kolagenu typu II, co zmienia te komórki w chondroblasty, czyli młode komórki chrząstki.

Chrząstki podlegają degeneracji (zwyrodnieniu), głównie chondrocyty, która polega na: **wapnieniu substancji międzykomórkowej** (dość wcześnie chrząstki szkliste krtani, chrząstki żeber) – wapnienie może być procesem fizjologicznym (kostnienie na podłożu chrzęstnym) oraz **przekształcaniu substancji międzykomórkowej w strukturę włóknistą** przypominającą azbest – **zwyrodnienie (degeneracja azbestowa)**. Włókna kolagenowe tworzą grube pęczki, zmniejsza się ilość komórek i substancji podstawowej (starsze chrząstki szkliste).

Aspekt kliniczny

Choroba zwyrodnieniowa stawów (*arthrosis deformans*, *osteoarthrosis*, *osteoarthritis*) jest najczęstszą chorobą układu ruchu. To wynik zdarzeń biologicznych lub mechanicznych, które zaburzają powiązane z sobą procesy degradacji i syntezy chrząstki stawowej zarówno w chondrocytach, macierzy pozakomórkowej, jak i w warstwie podchrzęstnej kości. Towarzyszy jej powstanie wyrośli kostnych (**osteofitów**), proces zapalny w obrębie błony maziowej oraz tkanek okołostawowych. Dochodzi do niej na skutek nieprawidłowego obciążenia stawu i zaburzenia struktury chrząstki stawowej. Z czasem uszkodzeniu ulegają również inne struktury – kość pod chrząstką stawową, torebka stawowa, otaczające staw więzadła, ścięgna i mięśnie. Skutkiem tego są ból i sztywność stawu, a następnie zniekształcenie jego obrysów oraz ograniczenie ruchomości. Choroba zwyrodnieniowa prowadzi do pogorszenia się jakości życia i niesprawności. Najczęściej atakuje kolana, biodra, kręgosłup, stawy palców rąk i stóp, ale może dotyczyć każdego stawu.

Komórki tkanki chrzęstnej

W chrząstkach występują komórki chondrogenne (mezenchymatyczne) zaprogramowane w kierunku różnicowania chrzęstnego (macierzyste komórki chrząstki), przekształcające się w chondroblasty; chondroblasty produkujące znaczne ilości składników substancji międzykomórkowej podczas tworzenia chrząstki, przekształcające się w chondrocyty, komórki dojrzałe, produkując niewielkie ilości składników substancji międzykomórkowej. Chondrocyty leżą w jamkach chrzęstnych, ułożone pojedynczo lub w grupach po kilka, tworzą **grupy**

izogeniczne, otoczone są przez substancję międzykomórkową. W chrząstkach nasadowych modeli chrzęstnych stanowiących podłoże do rozwoju kości długich ich układ jest słupkowy. Mają owalny lub kulisty kształt, jedno lub dwa pęcherzykowate jądra z jednym, rzadziej kilkoma jąderkami. Ponieważ syntetyzują składniki substancji międzykomórkowej (kolagen, GAG, PG), w cytoplazmie zawierają organelle komórkowe typowe dla komórek syntetyzujących białka wydzielnicze. Substancja międzykomórkowa nawet w dojrzałej chrząstce ulega ciągłej wymianie, chondrocyty stale produkują jej składniki oraz uwalniają poza komórkę enzymy proteolityczne, których produkty proteolizy są degradowane przez lizosomy. Wielkość chondrocytów zależy od położenia w chrząstce (większe są w środku, mniejsze na obwodzie). Chondrocyty, które leżą zbyt daleko od źródeł odżywiania, mogą obumierać, czemu towarzyszy odkładanie w chrząstce nieorganicznych związków wapnia (mineralizacja). Wraz z wiekiem zmienia się skład PG macierzy, której ilość maleje, zwiększa się ilość włókien, a w niektórych obszarach może dochodzić do mineralizacji. Na syntezę substancji produkowanych przez chondrocyty oraz ich zdolność do podziałów wpływają hormony (pobudzająco: hormon wzrostu, tyroksyna, testosteron i somatomedyna; hamująco: kortyzol, estrogeny) oraz cytokiny.

Substancja międzykomórkowa

Zgodnie z modelem budowy tkanek łącznych substancja międzykomórkowa zbudowana jest z jednorodnej substancji podstawowej oraz włókien. Istota podstawowa chrząstki składa się z makrocząsteczek PG i kwasu hialuronowego, które tworzą olbrzymie kompleksy przestrzenne ($m_{cz} > 10^8$ u). Cząsteczka kwasu hialuronowego tworzy oś tej makrocząsteczki. Z kwasem hialuronowym wiążą się za pośrednictwem białka wiążącego monomery proteoglikanów. PG są bogate w **siarczany**: **chondroityny** oraz **keratanu**. Reszty sacharydowe siarczanów i siarczanu keratanu mają wiele grup hydroksylowych, wiążą zatem dużo cząsteczek wody. Wobec powyższego około 70% masy chrząstki szklistej stanowi woda nadająca jej dużą sprężystość. Oprócz tego w skład substancji podstawowej wchodzi dużo chlorku sodowego oraz białka niekolagenowe. W miarę starzenia się w substancji podstawowej zwiększa się ilość **siarczanu keratanu**. Obecność reszt cukrowych siarczanów chondroityny i keratanu decyduje o zasadochłonności substancji podstawowej oraz wpływa na twardość i sprężystość chrząstki. Substancja podstawowa chrząstki poza funkcją mechaniczną pośredniczy w wymianie substancji odżywczych między naczyniami ochrzęstnej a chondrocytami. W substancji międzykomórkowej występują **włókna kolagenowe** (chrząstka szklistej i włóknista) oraz **sprężyste** w obrębie substancji międzykomórkowej chrząstki sprężystej. Klasyfikacji chrząstek dokonuje się na podstawie rodzaju i ułożenia włókien, ilości i organizacji substancji podstawowej oraz pełnionej funkcji. Wyróżniono trzy rodzaje chrząstek: **tkankę chrzestną szklistą**, **sprężystą** oraz **włóknistą**.

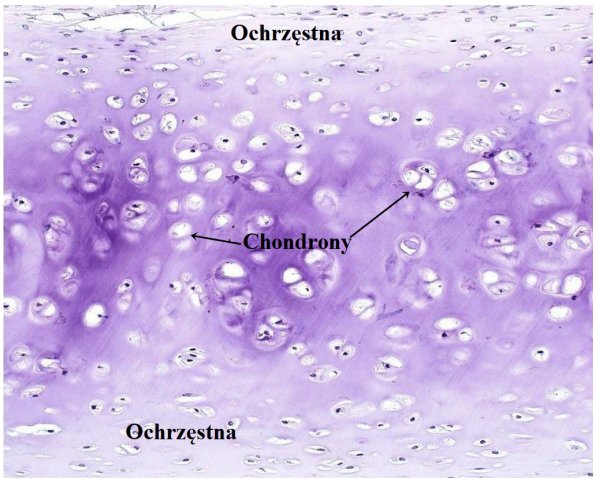
Aspekt kliniczny

Chondrokalcynoza (**dna rzekoma**, *chondrocalcinosis*, *chondrocalcinosis*, *calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease*, *pseudogout*) jest chorobą zaliczaną do grupy chorób reumatycznych, których przyczyną są kryształy dwuwodnego pirofosforanu wapnia odkładające się w chrząstkach stawowych i obecne w płynie stawowym. Doprowadza to do ostrego stanu zapalnego zajętego stawu, który swoimi cechami i przebiegiem przypomina dnę moczanową.

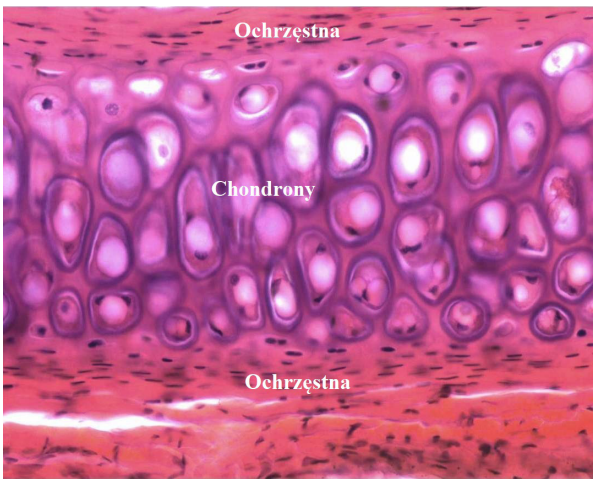
Chrząstka szklista

W organizmie człowieka jest najczęściej występującą chrząstką. Makroskopowo jest biaława, opalizująca. Większość chrząstek szklistych istnieje tylko w czasie życia płodowego i do czasu pokwitania, później ulega kostnieniu. W okresie zarodkowym tworzy **pierwotny szkielet** będący podłożem, na którym przebiega kostnienie kości długich, W okresie rozwojowym chrząstka występuje na granicy nasady i trzonu, co warunkuje wzrost kości na długość (przynasada). U dorosłych chrząstka szklista buduje przymostkowe części żeber, usztywnia drogi oddechowe (w przegrodzie nosowej, w chrząstkach tarczowatej, nalewkowatej – częściowo, większość chrząstek krtani, w ścianie tchawicy, dużych i średnich oskrzelach), pokrywa powierzchnie stawowe. PG substancji podstawowej w chrząstce szklistej mają zdolność do wiązania dużej ilości wody (nawet około 70% masy chrząstki), co zapewnia jej sprężystość. W chrząstce stawowej niedobór proteoglikanów prowadzi do wzmożonej degradacji,

czego konsekwencją jest utrata elastyczności, obciążenie powoduje pękanie powierzchni chrząstki, jej destrukcję, a w konsekwencji zanik (usztywnienie stawów). Oprócz substancji podstawowej w skład substancji międzykomórkowej wchodzą włókna kolagenowe zbudowane głównie z **kolagenu typu II** (w mniejszości kolagen typu VI, IX, X i XI), stanowiąc około 40% jej suchej masy. Występują w postaci cienkich włókienek ułożonych nieregularnie,



Fot. 43. Młoda chrząstka szklista z tchawicy (H+E)



Fot. 44. Stara chrząstka szklista z tchawicy (H+E)

tworząc gęstą sieć. Bardziej uporządkowany układ włókien kolagenowych występuje w chrząstce szklistej nasadowej. Z wiekiem zmienia się zawartość włókien kolagenowych i substancji podstawowej w chrząstce, co wpływa na barwliwość substancji międzykomórkowej. W młodym wieku substancja międzykomórkowa chrząstki jest zasadochłonna. Z wiekiem grubość włókienek kolagenowych chrząstki zwiększa się, osiągając u ludzi starszych grubość około 1 μm, włókna kolagenowe układają się nieregularnie, biegną w różnych kierunkach. W miarę starzenia się w chrząstce zwiększa się ilość włókien kolagenowych, a substancja międzykomórkowa staje bardziej się kwasochłonna. Młoda chrząstka szklista nosi nazwę **prochondralnej**, natomiast stara – **metachondralnej** (**Fot. 43, 44**). Na preparatach barwionych standardowo przy użyciu H+E włókna kolagenowe są niewidoczne, ponieważ mają ten sam współczynnik załamania światła co substancja podstawowa.

Rola substancji międzykomórkowej:

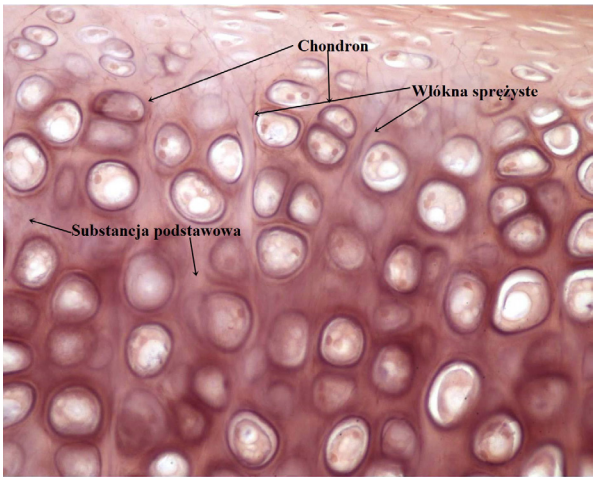
- **niweluje urazy mechaniczne – giętkość i elastyczność**,
- **zapewnia powierzchnię poślizgu dla ruchomych stawów**,
- **dochodzi do degradacji elementów substancji międzykomórkowej**.

Czas półtrwania PG wynosi kilka–kilkanaście dni, kolagenu – do kilku miesięcy. Chrząstka szklista jest odporna na ściskanie, co wynika z własności cząsteczek agrekanu wiążących wodę. Pod wpływem ucisku cząsteczki wody są wypychane spomiędzy łańcuchów GAG, jednoimienne ujemne ładunki grup siarczanowych w GAG odpychają się elektrostatycznie.

Chrząstka sprężysta

W ogólnej budowie przypomina chrząstkę szklistą, terytoria chrzęstne są jednak słabiej rozwinięte i regularnie rozmieszczone w małej ilości substancji międzykomórkowej. Charakterystyczną cechą wyróżniającą chrząstkę sprężystą od innych rodzajów chrząstki jest to, że zawiera ona w substancji międzykomórkowej siateczkę zbudowaną z cienkich włókien sprężystych wybarwiających się rezorcyną na niebiesko lub orceiną na brązowo. Włókna kolagenowe zbudowane z kolagenu typu II występują w znikomej ilości. Dzięki obecności znacznej ilości włókien sprężystych chrząstkę sprężystą cechuje duża sprężystość i podatność na zginanie, a odkształcona chrząstka powraca do poprzedniego kształtu. W porównaniu do chrząstki szklistej występuje większa liczba komórek, mniejsza ilość substancji międzykomórkowej. Istota podstawowa tej chrząstki ma budowę podobną do istoty podstawowej chrząstki szklistej. Występujące tu najczęściej dwu- lub trzykomórkowe chondrony są regularnie rozmieszczone w małej ilości substancji międzykomórkowej, a cytoplazma chondrocytów jest silnie zwakuolizowana (gromadzi dużo lipidów). Chrząst-

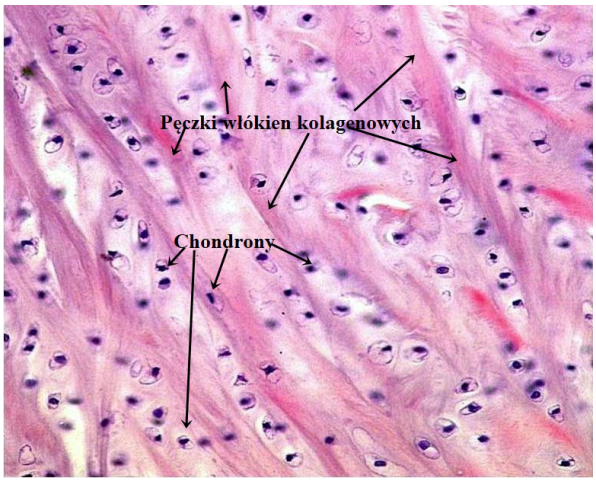
ka sprężysta występuje w małżowinie usznej (ucho zewnętrzne), ścianie zewnętrznego przewodu słuchowego, ścianie trąbki słuchowej (Eustachiusza), małych chrząstkach krtani (chrząstce różowatej, klinowatej, wyrostku głosowym chrząstki nalewkowatej), nagłośni, ścianie małych oskrzeli (**Fot. 45**).



Fot. 45. Tkanka chrząstka sprężysta z ucha wewnętrznego (orceina)

Chrząstka włóknista

Cechą charakteryzującą chrząstkę włóknistą jest mała ilość substancji podstawowej i duża ilość włókien kolagenowych. Włókna klejodajne zbudowane są z **kolagenu typu I**. Układają się w grube równoległe pęczki („jodełkowaty" przebieg) i są dobrze widoczne nawet przy zastosowaniu zwykłych metod barwienia. Jamki chrzęstne i chondrocyty występują w szeregach ograniczonych pęczkami włókien kolagenowych. Słabo wykształcone **chondrony** są najczęściej jedno- lub dwukomórkowe, małe, nieliczne i nieregularnie rozmieszczone. Istota podstawowa ma podobną budowę do istoty podstawowej chrząstki szklistej. Duża zawartość kolagenu w chrząstce włóknistej powoduje, że jest ona odporna na rozciąganie (wytrzymała na rozerwanie). Mała ilość PG zapewnia jej małą podatność na kompresję. Występuje w: krążkach międzykręgowych, spojeniu łonowym, miejscu przyczepu ścięgien i więzadeł do kości, np. w miejscu przyczepu więzadła obłego kości udowej, chrząstkach śródstawowych, krążkach stawowych żuchwy i obojczyka, więzadle obrączkowo-ramiennym stawu ramiennego (górnym, środkowym i dolnym, wzmacnia torebkę stawową), spojeniu łonowym i łąkotce (**Fot. 46**).



Fot. 46. Tkanka chrzęstna włóknista z krążka międzykręgowego (H+E)

Aspekt kliniczny

Chondrokalcynoza to zwyrodnienie polegające na patologicznym odkładaniu się kryształów pirofosforanu wapnia ($Ca_2P_2O_7$) w chrząstce włóknistej.
Chrzęstniak jest rzadko występującym łagodnym nowotworem tkanki chrzęstnej. Guzy zbudowane z dojrzałej chrząstki szklistej najczęściej lokalizują się w małych kościach dłoni i stóp, jednak nie jest to regułą – kości długie, takie jak kość ramienna, udowa czy żebra, również mogą być objęte procesem chorobowym. Rozwija się zazwyczaj powoli, nie dając charakterystycznych objawów. Ze względu na budowę histologiczną chrzęstniaki dzielą się na chrzęstniaka śluzowego (*myxoid chondroma*) – wywodzącego się z tkanki chrzęstnej, chrzęstniaka włóknistego (*fibrochondroma*) – zawierającego dużą ilość włóknistego zrębu oraz chrzęstniaka zarodkowego zbudowanego z niedojrzałych komórek tkanki chrzęstnej, lokalizującego się w kościach długich (dotyczy głównie osób młodych).

Tkanka kostna

Jest specyficznym rodzajem tkanki łącznej, jest unaczyniona, zawiera komórki oraz substancję międzykomórkową, w której substancja podstawowa jest zmineralizowana (macierz) i zawiera związki nieorganiczne w postaci kryształów. Charakteryzuje ją sztywność oraz duża twardość. Tworzy **mechaniczną podporę organizmu**, umożliwia poruszanie się (np. kości długie) oraz stanowi ochronę (osłania ważne dla życia narządy leżące w jamie brzusznej

klatce piersiowej, czaszce). **Jest głównym składnikiem kośćca** dorosłego człowieka, **żywą** i **bardzo aktywną metabolicznie tkanką**, magazynem metabolicznym soli mineralnych (jonów wapnia i fosforu) – reguluje ich stężenie we krwi w celu zachowania homeostazy jonowej organizmu – oraz jest najważniejszym miejscem wytwarzania elementów morfotycznych krwi.

Jako tkanka łączna tkanka kostna zbudowana jest z **komórek (5% masy)** oraz dużej ilości s**ubstancji międzykomórkowej** (**substancja podstawowa** i **włókna)**. Substancja podstawowa utworzona jest z **części organicznej (niezmineralizowanej)** – **osteoidu (25% masy)** – oraz **części nieorganicznej (zmineralizowanej)** – **soli mineralnych (60–70% masy)**.

Aspekt kliniczny

Kostniakochrzęstniak to szczególna odmiana łagodnego nowotworu kości. Zajmuje charakterystyczne miejsca: przynasady części dalszej kości udowej, części bliższej kości piszczelowej i ramieniowej oraz miednice. Rozrasta się na powierzchni kości (egzofitycznie), przez co kształtem może przypominać grzyb lub kalafior.

Komórki tkanki kostnej

Wśród komórek tkanki kostnej wyróżnia się: komórki osteogenne, osteoblasty, czyli komórki kościotwórcze, osteocyty, osteoklasty, czyli komórki kościogubne.

Komórki osteogenne

Komórki macierzyste kości powstające z komórek pierwotnej mezenchymy uczestniczą w rozwoju kości. Różnicują się w osteoblasty i chondroblasty. W dojrzałej kości są one w stanie spoczynku i występują w okostnej, śródkostnej, tworząc warstwy kambialne, wyścielają kanały Haversa. Występują jako **nieaktywne osteoblasty** w postaci jednej warstwy spłaszczonych, wrzecionowatych komórek ściśle przylegających do powierzchni beleczek kostnych (można je spotkać także w szpiku kostnym). W przypadku zadziałania bodźca pobudzającego wytwarzanie nowej tkanki kostnej, np. przy złamaniu kości, ulegają aktywacji i przekształcają się w aktywne osteoblasty.

Osteoblasty

Osteoblasty, komórki kościotwórcze, biorą udział w syntezie składników organicznych substancji międzykomórkowej kości. Wytwarzają składniki organiczne istoty międzykomórkowej kości, znajdują się na powierzchni nowo powstającej kości, tworzą jednolitą błonę niedopuszczającą do powierzchni kości komórek kościogubnych – osteoklastów. Powstają z komórek macierzystych mezenchymatycznych wywodzących się ze szpiku kostnego, są wielkości około 20–30 μm (czyli średniej wielkości), mają okrągłe jądra, posiadają zasadochłonną cytoplazmę bogatą w RER. Jeżeli osteoblasty nie wytwarzają istoty międzykomórkowej, to stają się płaskie, a ich jądra się wydłużają. W okresie pełnej aktywności osteoblasty mają kształt sześcienny, okrągłe jądro z wyraźnym jąderkiem, silnie zasadochłonną cytoplazmę. Po zakończeniu syntezy substancji międzykomórkowej część osteoblastów, która została przez nią otoczona, staje się osteocytami. Mają liczne wypustki cytoplazmatyczne, którymi łączą się z wypustkami innych osteoblastów. Pomiędzy komórkami występują połączenia komunikujące **typu neksus**, dzięki czemu ma miejsce ułatwiony transport jonów (Ca^{2+}, PO_4^{3-}) oraz związków chemicznych między komórkami. Mają wyraźną budowę biegunową, w części cytoplazmy skierowanej ku kości znajdują się liczne pęcherzyki wydzielnicze, rozbudowany AG oraz RER. Po zakończeniu syntezy substancji międzykomórkowej osteoblasty zostają w niej „zamurowane" i stają się osteocytami. Syntezują składniki osteoidu, takie jak: kolagen typu I, oraz PG. Kontrolują proces mineralizacji tkanki kostnej, uczestniczą w osteoklastogenezie i aktywności ostoklastów, inicjują resorpcję kości.

Posiadają receptory dla: **parathormomu (PTH)**, **witaminy D_3**. Występująca na powierzchni osteoblastów **glikoproteina RANKL**, wiążąc się z **glikoproteiną RANK** powierzchni prekursorów osteoklastów, w bezpośredni sposób wpływa pobudzająco na różnicowanie się osteoklastów. Osteoblasty występują głównie w okresie rozwoju kości i leżą na powierzchni zewnętrznej tworzących się blaszek kostnych. W kościach dojrzałych ulegają zanikowi i pojawiają się ponownie w przypadku ich złamań lub innych uszkodzeń. Do białek produkowanych

przez osteoblasty, **które regulują proces mineralizacji kości**, należą: **osteonektyna** (ang. *osteonectin*, ON), **osteokalcyna** (ang. o*steocalcin*, OC) – białko zapobiegające kontaktowi pomiędzy osteoblastami a osteklastami, hamujące różnicowanie prekursorów osteoblastów, wpływające na modelowanie kości, hamujące wapnienie naczyń krwionośnych, **hydrolazy** – wśród nich **kolagenoza**. Inne białko **osteoprotegeryna** wiąże się z **glikoproteiną RANKL** i zapobiega kontaktowi osteoblast–osteoklast (hamuje to różnicowanie prekursorów osteoklastów, stabilizuje minerał kości, wpływa hamująco na wapnienie naczyń krwionośnych). Osteoblasty produkują również **prostaglandynę (PGE_2)** oraz czynniki wzrostu – np. BMPs (morfogenetyczne białko kości).

Czynność osteoblastów pobudzają zarówno hormony: PTH, hormony tarczycy, hormon wzrostu, witamina D_3, jak również cytokiny: peptydowe czynniki wzrostu i różnicowania, limfokiny, monokiny, PGs. Natomiast kortykosterydy kory nadnerczy **hamują aktywność** wydzielniczą tych komórek. Transformacja osteoblastów w osteocyty odbywa się poprzez takie czynniki transkrypcyjne, jak **Cbfa1/Runx2**, **Osterix**.

Rola i działanie osteoblastów

Osteoklasty wydzielają:
- kolagen typu I,
- składniki PG – GAG i białko, które wspólnie z kolagenem buduje osteoid,
- białka biorące udział w precypitacji soli wapnia oraz w wytwarzaniu kryształów hydroksyapatytów – **ON** oraz **OC**,
- **osteoprotegerynę**, która hamuje aktywność osteoklastów (chroniąc kości przed utratą ich składników mineralnych) i procesy wapnienia naczyń krwionośnych, a wiążąc się z komórkami dendrytycznymi (prezentującymi antygeny), przedłuża ich życie.

Na powierzchnia osteoblastów znajduje się glikoproteina **RANKL**, która wiążąc się z **RANK** prekursorów osteoklastów, usuwa z ich nazwy wyraz poprzedzający. Aktywność osteoblastów jest pobudzana zmniejszonym wytwarzaniem **neuropeptydu Y** i jego **receptora Y2**. Dochodzi wtedy do wytwarzania większych i mocniejszych kości. Osteoblasty wydzielają **hydrolazy**. Wiązanie się receptorów osteoblastów z PTH prowadzi do zwiększenia zawartości kationów wapniowych w ustroju i niszczenia kości, które przebiega w następujący sposób:
- PTH po związaniu się z receptorami osteoblastów hamuje syntezę kolagenu,
- pobudza syntezę i wydzielanie przez osteoblasty hydrolaz,
- hydrolazy, przenikając przez kanaliki kostne, rozkładają osteoid,
- składniki rozkładającego się osteoidu przyciągają i aktywują osteoklasty,
- pod wpływem PTH osteoblasty odłączają się od powierzchni kości, a z odkrytą powierzchnią łączą się następnie osteoklasty.

Aspekt kliniczny

Osteoporoza jest chorobą kości, która prowadzi do złamań występujących po nawet niepozornym urazie. Cechuje się rozrzedzeniem (**zrzeszotnieniem**) tkanki kostnej, co jest widoczne jako ścieńczenie i zmniejszenie ilości beleczek kostnych kości gąbczastej oraz ścieńczeniem kości korowej. W badaniu mikroskopowym można zauważyć ilościową, a nie jakościową różnicę między kością zdrową a osteoporotycznie zmienioną. Kość przez to staje się osłabiona i łatwo dochodzi do złamań. Złamania osteoporotyczne najczęściej dotyczą kości kręgosłupa, przedramienia i szyjki kości udowej, ale mogą występować w przeróżnych lokalizacjach. Podatność kości na uszkodzenia w osteoporozie wynika ze zmniejszenia gęstości mineralnej kości i zaburzenia ich struktury oraz jakości. Kość po przekrojeniu przypomina gąbkę, dlatego jej wnętrze nazywa się substancją gąbczastą. Tę specyficzną gąbkę otacza zbita kość, a ważnym składnikiem obu części jest siatka kolagenowa z kryształami soli wapnia. Osteoporoza występuje wtedy, gdy siatka kolagenowa staje się nieregularna, rzadka i maleje w niej zawartość związków wapnia, co oznacza spadek masy kostnej. Wtedy kość staje się krucha. Gdy mówi się o osteoporozie, to zazwyczaj o jej pierwotnej postaci, czyli chorobie wynikającej ze starzenia się układu szkieletowego.

Osteoporoza pierwotna rozwija się u starszych mężczyzn i kobiet po menopauzie i jest nieuchronnym procesem związanym z wiekiem. Proces starzenia się kości zaczyna się już około 40. roku życia w przypadku kobiet i około 45. roku życia u mężczyzn. Choć utrata gęstości mineralnej kości to proces dotyczący każdego człowieka, nieuchronny

i postępujący, to istnieją pewne czynniki, które mogą go przyspieszyć, np. zła dieta, nadużywanie tytoniu i alkoholu, mała aktywność fizyczna i niewielka ekspozycja na słońce. Rzadziej występuje **osteoporoza wtórna**, która jest zazwyczaj wynikiem chorób lub stosowania leków. Dotyczy ona osób w każdym wieku i może być wynikiem zaburzeń hormonalnych, przedwczesnej menopauzy, chorób układu pokarmowego przebiegających z zaburzeniami wchłaniania, przewlekłych reumatycznych chorób zapalnych. Do przyczyn osteoporozy wtórnej należą m.in. zaburzenia hormonalne (nadczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, cukrzyca, przedwczesna menopauza), choroby układu pokarmowego przebiegające z zaburzeniami wchłaniania, przewlekłe zapalne choroby reumatyczne. Do leków sprzyjających powstaniu osteoporozy wtórnej należą m.in. glikokortykosteroidy, leki przeciwpadaczkowe i heparyna.

Osteocyty

Należą do najliczniej reprezentowanych komórek w dojrzałej tkance kostnej. Leżą w jamkach kostnych i są ze wszystkich stron otoczone substancją międzykomórkową. Utraciły one zdolność produkowania substancji międzykomórkowej, pozostały jednak komórkami aktywnymi metabolicznie. Ich funkcja polega na utrzymaniu i odnowie macierzy organicznej kości. Ciała osteocytów położone są w **jamkach kostnych**, czyli zagłębieniach powstałych dzięki wyłączeniu mineralizacji najbliższej okolicy ciała osteoblastu, natomiast w **kanalikach kostnych** znajdują się ich wypustki. Okolice te nie podlegają mineralizacji. Zmineralizowana istota międzykomórkowa jest nieprzepuszczalna, dlatego wymiana substancji odżywczych i metabolitów w kości odbywa się przez **wypustki cytoplazmatyczne** pomiędzy osteocytami w pobliżu naczyń krwionośnych a osteocytami daleko od naczyń. W szeregu komórek przekazujących sobie substancje odżywcze jest około 15 osteocytów.

Młode osteocyty mają strukturę podobną do osteoblastów, zatracają jednak biegunowość ułożenia składników cytoplazmy. Pomiędzy wypustkami występują połączenia typu **neksus**, wypustki komórek kostnych są wyposażone w **mikrofilamenty**, które umożliwiają skracanie i wydłużanie tych struktur. Dojrzałe osteocyty są płaskie, ich jądra mają zbitą chromatynę, w cytoplazmie obecne RER, mitochondria i dobrze rozwinięty AG. Oprócz osteocytów leżących w jamkach kostnych występują osteocyty powierzchni kostnej układające się nabłonkowato na powierzchniach między tkanką kostną a naczyniami krwionośnymi. Te osteocyty są wrażliwe na działanie hormonów (głównie **PTH**, **kalcytoniny**, **kalcytriolu** – **witaminy D_3**), mają decydujący udział w szybkiej regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej. Między tymi osteocytami mogą leżeć osteoklasty.

Osteoklasty

Są rodzajem makrofagów wywodzących się ze szpiku kostnego. Komórki są **duże**, na ogół owalne (średnica około 100 μm), a ich cechą charakterystyczną jest obecność wielu jąder (**polikariocyty**) oraz kwasochłonna cytoplazma. Znajdują się najczęściej na powierzchni kości, leżąc w charakterystycznych **zatokach (Howshipa)**. Powstają z jednojądrowych prekursorów, które podobnie jak dojrzałe osteoklasty, posiadają na swej powierzchni **glikoproteinę RANK**, która może się wiązać z glikoproteiną RANKL powierzchni osteoblastów. To związanie pobudza syntezę **czynnika transkrypcji c-Fos**, który wzbudza transkrypcję genów potrzebnych do różnicowania i aktywacji osteoklastów, ale również może aktywować gen dla **interferonu β**, który hamuje różnicowanie i aktywację osteoklastów oraz proces niszczenia kości. Osteoklasty powstają przez **fuzję 5–10 komórek** prekursorowych osteoklastów pobudzanych przez **witaminę D_3**. Wypustki cytoplazmatyczne osteoklastów skierowane ku kości tworzą charakterystyczny **rąbek szczoteczkowy** zwiększający powierzchnię styku osteoklastu z istotą międzykomórkową kości. W cytoplazmie osteoklastów występują szczególnie obficie lizosomy (**kwasochłonna cytoplazma**), mitochondria, polirybosomy, filamenty aktynowe. Dobrze rozwinięty jest AG, ale mało rozbudowane RER. Osteoklasty wytwarzają kwaśne środowisko potrzebne do resorpcji kości, wydzielają enzymy z grupy **hydrolaz**, które rozkładają organiczne składniki kości i fagocytują je (brak **kolagenazy** – wydzielana jest przez osteoblasty). Hydrolazy pompują do swojego otoczenia jony H^+ i Cl^-, zakwaszając je, i w ten sposób przyczyniają się do usuwania minerału kości. Ponieważ osteoklasty nie mają receptorów dla PTH i witaminy D_3 (mają je osteoblasty), niszczenie kości odbywa się we współudziale z osteoblastami, po po-

łączeniu tych komórek za pośrednictwem receptorów **RANK/RANKL**.

Czynność osteoblastów nasila się pod wpływem wydzielanych przez limfocyty T **cytokin**. Osteoklasty posiadają receptory dla kalcytoniny. Funkcja osteoklastów polega na rozpuszczaniu kości i niszczeniu jej, czyli w warunkach fizjologicznych na jej modelowaniu i przebudowie. Komórki kościogubne odpowiadają za aktywną resorpcję powierzchni komórek i wykazują wysoką aktywność fosfatazy kwaśnej. **Czynność osteoklastów pobudzają: PTH** w odpowiedzi na niskie stężenie Ca^{2+}, **metabolity witaminy D_3**, **niektóre cytokiny**, np. TNFα, IL-1. **Hamujący wpływ** na działalność resorpcyjną kości przez osteoklasty mają: **kalcytonina** (hormon tarczycy wydzielany w odpowiedzi na wysokie stężenie Ca^{2+} w osoczu krwi), **estrogeny**, **interferon**, **PGs**, **tlenek azotu**.

Rola i działanie osteoklastów

Osteoklasty powstają z jednojądrowych komórek prekursorowych, które mają na swej powierzchni glikoproteiny **RANK**. Wiążąc się z glikoproteinami **RANKL** powierzchni osteoblastów, następuje synteza **c-Fos** i pod wpływem cytokiny – **M-CSF** (ang. *macrophage-colony stimulating factor*) powstaje kaskada prowadząca do różnicowania prekursorów osteoklastów. c-Fos może prowadzić do syntezy cytokiny – **interferonu β**, który hamuje proces różnicowania. Działanie osteoklastów opiera się na rozpuszczaniu minerału kości przez kwas solny, cytrynowy i mlekowy. Kwas solny powstaje na zewnątrz osteoklastów przez czynne pompowanie przez jego błonę H^+ i Cl^-. Osteoklasty na swojej powierzchni posiadają również receptory dla kalcytoniny, która po związaniu powoduje ich unieczynnienie, sprawiając, że osteoklasty przestają niszczyć kość i uwalniać wapń. Estrogeny, działając na komórki C tarczycy, pobudzają je do wydzielania kalcytoniny, a zmniejszenie stężenia estrogenów doprowadza do wzmożonej aktywności osteoklastów. Efektem takiego działania jest duży ubytek minerału kości prowadzący m.in. do **osteoporozy** – choroby występującej u kobiet po menopauzie.

Substancja międzykomórkowa

Zgodnie z modelem budowy tkanek łącznych substancja międzykomórkowa składa się z **substancji podstawowej** (10%) oraz **włókien** (90% kolagen I typu). W tkance kostnej substancja podstawowa składa się z części: **organicznej (osteoid)** – tworzy ją kolagen typu I, glikoproteiny PG i woda stanowiące 30–35% masy kości oraz części **nieorganicznej**, którą są sole mineralne (kryształy hydroksyapatytu wapnia) tworzące około 65–70% masy tkanki kostnej. Część organiczna substancji podstawowej (osteoid) zapewnia kości plastyczność. Włókna kolagenowe są cienkie, spojone istotą podstawową, zapewniają kości wytrzymałość. Zbudowane są z kolagenu typu I, stanowiąc do 80–90% masy wszystkich składników organicznych kości. Kolagen typu I syntetyzowany jest w osteoblastach, a następnie wydzielany na zewnątrz. Tutaj ulega precypitacji do włókienek (średnica około 80 nm). Włókienka łączą się między sobą, wytwarzając włókna o grubości 2–8 μm, które wchodzą w skład beleczek kostnych. W skład organicznej bezpostaciowej części substancji podstawowej kości wchodzą głównie białka niekolagenowe: ON i OC, które inicjują i regulują proces mineralizacji, oraz **osteoprotegryna** (może wiązać się z RANKL i blokować jego związanie z RANK osteoklastów, przez co hamuje dojrzewanie osteoklastów). **ON**, znana również jako białko wydzielane kwaśne i bogate w cysteinę (SPARC) lub białko błony podstawnej 40 (BM-40), jest białkiem, które u ludzi jest kodowane przez gen *SPARC*. Jest wydzielana przez osteoblasty, występuje w tkankach ulegających mineralizacji (tkanka kostna, zębina, cement zęba). Zawiera miejsca wiążące kolagen i hydroksyapatyty, spaja je ze sobą w trakcie mineralizacji.

OC pojawia się tuż przed mineralizacją i uczestniczy w rekrutacji monocytów lub jest dla nich czynnikiem chemotaktycznym. To niekolagenowe białko odpowiedzialne za mineralizację kości. Wytwarzane jest przez aktywne osteoblasty, komórki zębinotwórcze (odontoblasty) oraz chondrocyty. Produkcja OC regulowana jest przez witaminy D_3 i K_2, a dokładniej wymaga ich odpowiednio wysokiego stężenia w surowicy. W trakcie tworzenia kości OC wbudowywana jest w macierz kostną, a część uwalniana jest do krwi. Poziom osteokalcyny w surowicy dobrze koreluje z natężeniem procesu kościotworzenia, lecz także odzwierciedla nasilenie procesu resorpcji, dlatego też uznawana jest ona za tzw. **marker obrotu kostnego**. Stężenie OC we krwi zmienia się wraz z wiekiem – wyższe obserwuje się u dzieci, szczególnie w okresie intensywnego wzrostu kośćca, i związane jest zwykle z przyspie-

szeniem metabolizmu kostnego oraz intensywną przebudową kości. Niższy poziom OC fizjologicznie występuje u osób dorosłych, również u osób z niedoczynnością tarczycy, przytarczyc oraz ze zmniejszoną aktywnością osteoblastów w przebiegu osteopatii wywołanej glikokortykosteroidami. Zwiększenie poziomu OC obserwuje się po menopauzie u kobiet, wraz z narastającym niedoborem estrogenów.

Oprócz tego w skład części organicznej wchodzą: **kolagen typu I** (około 90%), **PG** złożone z łańcuchów białkowych, od których odchodzą GAG głównie: **siarczan chondroityny** i **siarczan dermatanu**, **BMP**, **sialoproteiny**, **lipidy**. Substancje nieorganiczne nadają kości twardość i sztywność. Składają się głównie z **fosforanów wapnia**, węglanu wapnia, cytrynianów, jonów: magnezu, sodu, potasu, fluoru, które są odkładane w kości w postaci kryształów **hydroksyapatytu:** $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$, stanowiącego około 60–70% masy tkanki kostnej. Grupy hydroksylowe mogą być częściowo zastępowane grupami węglanowymi, cytrynianowymi, fluorem. Hydroksyapatyt występuje w postaci małych kryształów 10 x 50 nm. Kryształy są rozłożone między fibrylami włókien kolagenowych, z którymi łączą się za pomocą osteonektyny. Fosforan wapnia może występować w kościach u dorosłych osobników w postaci przeźroczystych kryształów o wyglądzie igiełek ułożonych promieniście w postaci tzw. **Bruszytu**, czyli uwodnionego wodorofosforanu wapnia. Jest on szczególnie obfity w kościach płodowych.

Hormonalna kontrola metabolizmu kości

Parathormon (PTH) wydzielany jest w odpowiedzi na niskie stężenie jonów Ca^{2+} we krwi (**receptory dla PTH występują w osteoblastach**). W odpowiedzi na PTH dochodzi do: zmiany kształtu osteoblastów (oddzielenie od powierzchni beleczki kostnej), synteza i uwalniania hydrolaz (kolagenaza), zahamowania syntezy kolagenu, aktywacji osteoklastów – resorpcji kości i wzrostu stężenia jonów Ca^{2+} uwalnianych z kości do krwi. **Kalcytonina** jest wydzielana w odpowiedzi na podwyższone stężenie Ca^{2+} we krwi (**receptory dla kalcytoniny w osteoklastach**). Hamuje resorpcję kości przez osteoklasty, wchłanianie Ca^{2+} w jelitach, obniża poziom Ca^{2+} we krwi. **Hormon wzrostu** powoduje proliferację chondrocytów chrząstki nasadowej. **Insulina** pobudza wzrost chrząstki i kości. **Hormony płciowe** (estrogeny i testosteron) wpływają na chrząstkę nasadową. **Witamina D_3** przyczynia się do mineralizacji kości przez osteoblasty.

Klasyfikacja tkanki kostnej

W zależności od układu włókien kolagenowych wyróżnia się:

- **tkankę kostną grubowłóknistą** tworzącą np. **kość splotowatą (rozwojową)**,
- **tkankę kostną drobnonowłóknistą** tworzącą np. **kość blaszkowatą (dojrzałą)**.

Tkanka kostna grubowłóknista (splotowata)

Jest pierwszym rodzajem tkanki kostnej pojawiającym się w rozwoju kości, w życiu płodowym i w pierwszym okresie życia pozapłodowego, stanowiąc zawsze pierwsze nowo wytworzone pokolenie kości. U dorosłych osobników występuje w **miejscach przyczepów ścięgien do kości**, **wyrostkach zębodołowych**, **błędniku kostnym ucha wewnętrznego** oraz **szwach kości czaszki**, a także w **czasie reperacji uszkodzeń kości**. Pojawia się też w czasie naprawy uszkodzeń kości oraz w rozwoju wielu chorób, takich jak osteoporoza czy choroba Pageta. Kość splotowata posiada dużą ilość osteocytów o bezładnym układzie oraz dużą ilość osteoidu w porównaniu do substancji nieorganicznych. Cechą najbardziej charakteryzującą tę tkankę kostną są włókna kolagenowe ułożone w grube pęczki o nieregularnym przebiegu. Posiada małą wytrzymałość mechaniczną.

Tkanka kostna drobnowłóknista (blaszkowata)

Jest dojrzałą formą tkanki kostnej, która wchodzi w skład **kości długich**, **krótkich** i **płaskich**. Zbudowana jest z **blaszek kostnych** o grubości 3–7 μm. W każdej blaszce występują pojedyncze drobne **włókna kolagenowe** o grubości 1–4 μm (stąd nazwa „kość drobnowłóknista") zbudowane z kolagenu typu I. Włókna leżą równolegle do siebie i nie tworzą pęczków. Budowa blaszek kostnych jest taka jak tkanki kostnej (substancja międzykomórkowa + komórki). Pomiędzy blaszkami kostnymi leżą komórki kostne. Ze względu na budowę histologicz-

ną wyróżniono **dwa rodzaje tkanki kostnej blaszkowatej**:

- **tkankę kostną gąbczastą (beleczkową)**,
- **tkankę kostną zbitą (kortykalną)**.

Tkanka kostna gąbczasta

Składa się z blaszek kostnych o przebiegu przypadkowym albo odzwierciedlającym kierunki działania sił na kość. Przestrzenie między beleczkami wypełniają naczynia krwionośne i szpik kostny. U dorosłych osobników znajduje się w nasadach i przynasadach kości długich, wypełnia wnętrze kości płaskich i krótkich. Wewnątrz beleczek, w jamkach kostnych, leżą osteocyty, które łączą się z innymi komórkami za pośrednictwem wypustek cytoplazmatycznych biegnących w kanalikach kostnych. Na powierzchni beleczek mogą się znajdować nieliczne osteoblasty i osteoklasty.

Aspekt kliniczny

Choroba Pageta to schorzenie kości o nieustalonej jednoznacznie przyczynie, w przebiegu której dochodzi do zaburzeń procesów tworzenia się i wchłaniania kości, co prowadzi do chaosu w budowie tkanki kostnej. Niektóre kości są słabe i łamliwe, inne – przerośnięte i nadmiernie pogrubiałe. Choroba Pageta jest niestety nieuleczalna, a terapia ma na celu jedynie hamowanie niekorzystnych zmian oraz łagodzenie występującego bólu. To drugie po osteoporozie schorzeniem metabolicznym kości u osób w starszym wieku. Jego występowanie jest zależne m.in. od szerokości geograficznej. W Polsce skala zapadalności na chorobę Pageta nie jest znana, ale przypuszcza się, że liczba przypadków schorzenia jest dużo mniejsza niż w krajach Europy Zachodniej.

Wrodzona łamliwość kości to schorzenie, które spowodowane jest przez genetycznie uwarunkowaną nieprawidłowość w budowie kośćca. To choroba tkanki łącznej mająca podłoże genetyczne, występująca w takim samym stopniu u osób obu płci i każdej rasy. Jej przyczyną są zaburzenia w budowie kolagenu, przez co kości mają większe predyspozycje do kruchości i łamliwości. Możemy wyróżnić kilka rodzajów wrodzonej łamliwości kości, które różnią się od siebie przebiegiem, występującymi objawami oraz rokowaniem. Ciężkie postacie wrodzonej łamliwości kości nierzadko powodują trwałe deformacje, utratę słuchu, a nawet niewydolność serca. Warto nadmienić, że choroba kruchych kości zaliczana jest do zaburzeń jednogenowych, czyli takich, których powstawanie ma związek z uszkodzeniem pojedynczego genu. Wówczas uszkodzone zostają geny odpowiadające za właściwą budowę kolagenu typu I.

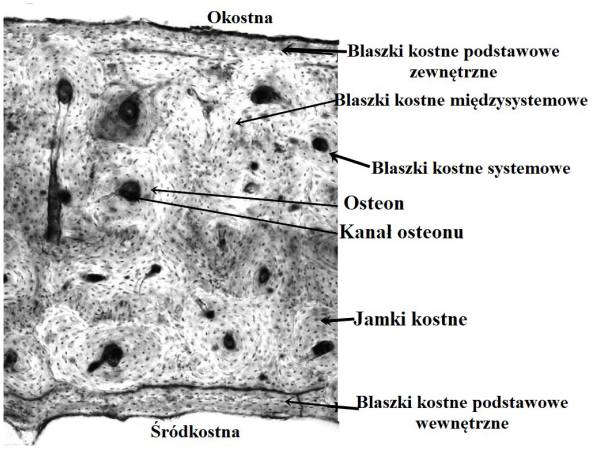
Tkanka kostna zbita

Zbudowana jest z **blaszek kostnych (jednostka budulcowa)**, które wypełniają objętość tkanki, sprzyjając dużej wytrzymałości na działanie sił mechanicznych. Wchodzi w skład zewnętrznych warstw kości płaskich i krótkich oraz znajduje się w trzonach kości długich i w zewnętrznych warstwach nasad. Tkankę kostną zbitą budują cztery rodzaje **blaszek kostnych**:

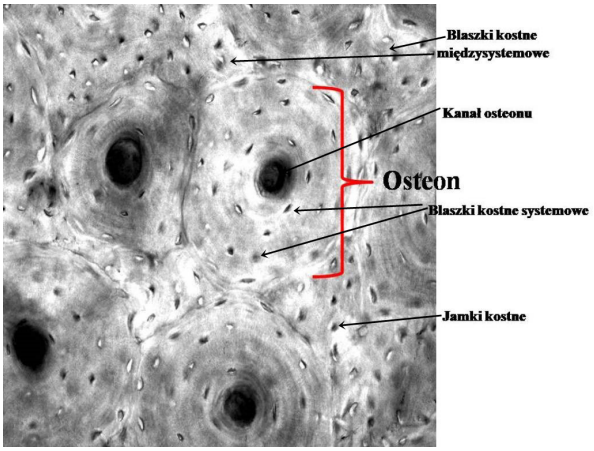
- **systemowe** – budują **osteon** (długość około 2–3 cm; średnica około 100–300 μm),
- **międzysystemowe** – występują pomiędzy osteonami, powstają dzięki stale zachodzącej przebudowie kości,
- **podstawowe zewnętrzne** – pokrywają kość od strony zewnętrznej (leżą pod okostną),
- **podstawowe wewnętrzne** – pokrywają kość od strony jamy szpikowej (leżą pod śródkostną).

Podstawową **jednostką strukturalno-czynnościową** kości zbitej jest **osteon**, czyli **system Haversa**. Każdy osteon ma kształt walca, jest utworzony przez biegnący w środku **kanał osteonu** oraz otaczające go blaszki kostne systemowe (układ 4–20 [zwykle < 6] blaszek kostnych systemowych). Wnętrze kanału Haversa wypełnia tkanka łączna włóknista luźna, w której leżą głównie naczynia krwionośne włosowate oraz włókna nerwowe. Włókna kolagenowe w poszczególnych blaszkach ułożone są pojedynczo, naprzemianskrętnie. Blaszki o gęstym i luźnym utkaniu włókien układają się na zmianę. Linia cementowa to najbardziej zewnętrzna warstwa osteonu, która nie zawiera kanalików kostnych i jest uboga we włókna kolagenowe. Na granicy przylegających do siebie blaszek kostnych znajdują się jamki kostne zawierające osteocyty. W kanalikach kostnych przechodzących promieniście od kanału Haversa ku obwodowi osteonu leżą wypustki cytoplazmatyczne osteocytów. Sieć kanalików kostnych łączy wszystkie jamki jednego osteonu, tworzy system komunikacyjny umożliwiający przepływ metabolitów od kanału Haversa do obwo-

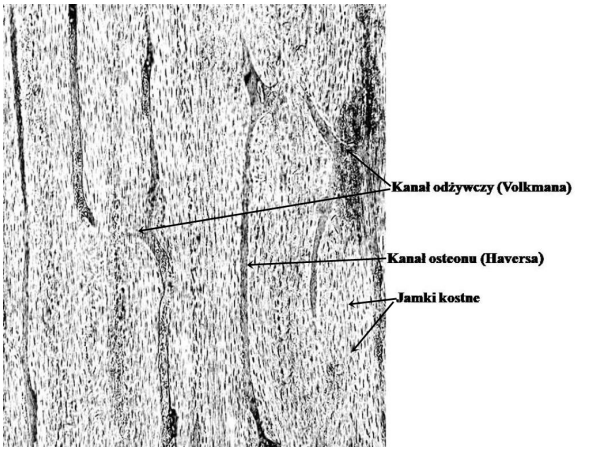
dowych części osteonu. Naczynia krwionośne kanałów osteonów łączą się ze sobą za pomocą bocznych odgałęzień, które biegną w poprzek kości zwartej w kanałach odżywczych – Volkmanna (**Fot. 47–49**).



Fot. 47. Szlif kostny poprzeczny – kość zbita – układ blaszek kostnych



Fot. 48. Tkanka kostna blaszkowata – kość zbita – szlif kostny poprzeczny – osteony



Fot. 49. Tkanka kostna blaszkowata – kość zbita – szlif podłużny

Okostna

Pokrywa zewnętrzną powierzchnię kości z wyjątkiem powierzchni stawowych. Brak okostnej lub śródkostnej na powierzchni kości prowadzi nieuchronnie do osadzania się osteoklastów i niszczenia kości. Zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej zwartej o utkaniu regularnym. W skład okostnej wchodzą dwie warstwy: **zewnętrzna** (bogata we włókna kolagenowe i małą liczbą komórek) oraz **wewnętrzna** (dobrze unaczyniona, z licznymi komórkami osteogennymi, które mogą się różnicować w osteoblasty lub chondroblasty biorące udział w przebudowie kości i naprawie ich uszkodzeń). Okostna połączona jest z kością włókien kolagenowych (**włókna Sharpeya**), które przenikają z okostnej, wtapiają się w kość, umacniając położenie okostnej względem kości. W okostnej znajduje się dużo naczyń krwionośnych, włókien nerwowych oraz ich zakończeń (zwłaszcza bólowych), dlatego w stosunku do kości oraz szpiku kostnego pełni funkcje odżywcze. Naczynie krwionośne wnikają z niej do kanałów Volkmanna, które następnie biegną w kanałach Haversa. Komórki wewnętrznej warstwy okostnej mogą brać udział w przebudowie kości oraz reparacji uszkodzeń.

Śródkostna

Pokrywa kości od strony jamy szpikowej, wyściela kanały naczyniowe i pokrywa powierzchnie beleczek kości gąbczastej. Składa się z warstwy komórek osteogennych podobnych do komórek nabłonka (przylegają do siebie i tworzą jednowarstwową błonę, która pokrywa beleczki kostne od strony jamy szpiku). W skład śródkostnej wchodzą komórki macierzyste, które mogą się stawać komórkami zrębu szpiku mającymi zdolność do podziałów (regulują wytwarzanie komórek krwi oraz są źródłem osteoblastów). Podobnie jak okostna, bierze udział w odbudowie i reparacji kości. Brak na powierzchni kości okostnej lub śródkostnej powoduje gromadzenie się osteoklastów i niszczenie kości.

Aspekt kliniczny

Przepuklina kręgosłupa polega na wyciśnięciu znajdującego się wewnątrz dysku jądra miażdżystego przez rozerwany pierścień włóknisty. W więk-

szości przypadków przepuklina przemieszcza się do kanału kręgowego, gdzie może wywierać ucisk na worek oponowy oraz korzenie nerwowe. Może to skutkować miejscowym stanem zapalnym objawiającym się bólem zwanym potocznie rwą kulszową, a czasami także drażnieniem wychodzących w danym segmencie korzeni nerwów obwodowych. O przepuklinie krążka mówimy też potocznie „wypadnięcie dysku", jednak fizjologicznie nic w tym miejscu nie wypada. Przepuklina kręgosłupa może występować w pojedynczym krążku międzykręgowym lub w kilku segmentach. Czasem może być źródłem groźnych objawów neurologicznych. Przepukliny kręgosłupa mogą wystąpić w dowolnej części kręgosłupa, najczęściej jednak dotyczą dolnej części pleców jako przepuklina lędźwiowa. Nieco rzadziej występuje przepuklina kręgosłupa szyjnego, a także przepuklina w odcinku piersiowym.

Osteogeneza (kościotworzenie)

Zachodzi na podłożu tkanki łącznej właściwej (mezenchymatycznej) lub chrząstki. Na podłożu tkanki łącznej właściwej powstają: **kości czaszki**, **kości twarzy**, **częściowo łopatka** i **obojczyk**. Pozostałe kości powstają na podłożu chrząstki.

Kostnienie na podłożu mezenchymatycznym

Na podłożu tkanki mezenchymatycznej powstaje większość kości płaskich (kości czaszki, twarzy, obojczyk). Przebieg kostnienia można ująć w następujące etapy:

1. Odbywa się w błonie mezenchymatycznej, której komórki zaczynają wydzielać kolagenu typu I i PG, stając się osteoblastami.
2. Powstaje **osteoid** – organiczny składnik istoty międzykomórkowej kości. Jednocześnie komórki wydzielają do otoczenia:
   - **ON** (**fosfoglikoproteina**): łączy się z kolagenem typu I; powstaje kompleks **ON–kolagen** powodujący odkładanie się soli wapnia oraz wiążący kryształy **dihydroksyapatytu**,
   - **OC (białko Gla):** to białko zawierające kwas ϒ-karboksyglutaminowy (Gla), które występuje również w niektórych czynnikach krzepnięcia krwi; **OC** wiąże Ca^{2+}, dostarczając substrat do wytwarzania soli wapnia; synteza osteokalcyny zależy od witaminy D_3 i witaminy K, stąd udział tych witamin w tworzeniu kości.
3. Mineralizacja osteidu (wapnienie, kalcyfikacja) rozpoczyna się w kościach płodu od odkładania bezpostaciowego fosforanu wapnia we włókienkach kolagenowych.
4. W następnej kolejności odbywa się formowanie kryształów $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ poprzedzone znacznym zwiększeniem stężenia OC (wiąże Ca^{2+}) oraz ON (odkłada nierozpuszczalne sole wapnia w tkance kostnej).
5. W miarę postępującej mineralizacji osteoblasty są otaczane istotą międzykomórkową kości, stają się osteocytami leżącymi w jamkach.
6. Powstają pierwsze beleczki kostne składające się z kości grubowłóknistej. Powiększają się i zlewają, tworząc kość splotowatą grubowłóknistą.
7. Wkrótce przed urodzeniem kość grubowłóknista jest niszczona przez osteoklasty, a na jej miejsce osteoblasty wytwarzają blaszki kości drobnowłóknistej.
8. Pierwotne osteony (pierwotne systemy Haversa) to osteony, których blaszki zawierają naczynia krwionośne, włókna nerwowe i tkankę mezenchymatyczną.
9. Odkładanie przez osteoblasty (powstające z tkanki mezenchymatycznej) kolejnych blaszek prowadzi do utworzenia osteonów wtórnych.
10. Osteony wtórne leżą prostopadle do powierzchni kości płaskich (częściowo w obojczyku). Są wynikiem osteogenezy na podłożu błoniastym.

Czynniki kontrolujące powstawanie skupisk komórek osteogennych wokół silnie unaczynionych obszarów tkanki mezenchymalnej to: **FGF** i **TGF-β**.

Kostnienie na podłożu chrzęstnym

Na podłożu chrzęstnym rozwijają się kości długie. Rozwój tych kości poprzedzony jest pojawieniem się w nich modelu chrzęstnego zbudowanego z chrząstki szklistej. Zawiązek chrzęstny ma kształt pałeczki z rozszerzeniami na końcach. Rozszerzenia odpowiadają nasadom kości, a węższa część między nimi – trzonowi kości. Na podłożu chrzęstnym powstają wszystkie kości długie (z wyjątkiem obojczyka). Kostnienie to przebiega jednocześnie naokoło modelu chrzęstnego (**kostnienie okołochrzęstne**) i w jego części wewnętrznej (**kostnienie śródchrzęstne**). W wyniku kostnienia okołochrzęstnego

powstaje **mankiet kostny**. Jest on wynikiem rozwoju na podłożu mezenchymatycznym.

W przebiegu kostnienia na podłożu chrzęstnym wyróżnia się następujące etapy:

1. Kościotworzenie rozpoczyna się w trzonie zawiązka chrzęstnego kości, pod ochrzęstną.
2. Komórki ochrzęstnej pokrywającej centralną część trzonu w środowisku silnie unaczynionym różnicują się w osteoblasty.
3. Na obwodzie tkanki chrzęstnej komórki wytwarzają tzw. **mankiet kostny okołochrzęstny**, który zostaje otoczony **okostną**.
4. Wskutek zaburzeń w dyfuzji substancji odżywczych w centralnej części trzonu następuje degeneracja komórek chrzęstnych (powiększają się, następnie dochodzi wakuolizacja cytoplazmy, a substancja międzykomórkowa zostaje zmineralizowana) – **powstaje pierwotny punkt kostnienia**.
5. Od okostnej do wapniejącej chrząstki (**pierwotnego punktu kostnienia**) wnika pęczek naczyniowy, który zawiera prekursory osteoklastów, komórki osteogenne i naczynia krwionośne.
6. Część komórek osteogennych różnicuje się w osteoblasty, które na pozostałych fragmentach zwapniałej chrząstki syntezują substancję międzykomórkową, która następnie zostaje zmineralizowana.
7. Powstają pierwotne beleczki kostne (**struktura grubowłóknista splotowata**).
8. Oba procesy – **degeneracja komórek chrzęstnych** i **tworzenie substancji kostnej** – postępują w kierunku nasad.
9. Na powstałe beleczki kostne zostaje skierowane niszczące działanie osteoklastów – w ten sposób powstaje i stopniowo powiększa się jama szpikowa, którą zasiedlają komórki macierzyste szpiku.
10. W środkowej części chrząstek tworzących nasady powstają **wtórne punkty kostnienia** (podobnie jak w obrębie trzonu).
11. Tkanka chrzęstna utrzymuje się jedynie w obrębie chrząstek nasadowych (wzrostowych).
12. Intensywne podziały komórek chrzęstnych umożliwiają ciągły wzrost kości na długość.
13. Pogrubianie mankietu kostnego trzonu z jednoczesnym niszczeniem kości od wewnątrz powoduje wzrost kości na grubość i powiększanie jamy szpikowej.
14. Zanik chrząstek wzrostowych (nasadowych) i zastąpienie ich tkanką kostną jest równoznaczne z zahamowaniem wzrostu kości na długość.

Chrząstka nasadowa

Znajduje się między trzonem a nasadą. Tworzy kilka stref ułożonych prostopadle do długiej osi kości.

- **warstwa spoczynkowa:** nieaktywne chondrocyty przylegają do nasady,
- **warstwa proliferacyjna:** szybka mitoza chondrocytów pod wpływem hormonów,
- **warstwa hipertroficzna (dojrzała):** zaprzestanie mitozy i akumulacja glikogenu, tłuszczów i fosfatazy zasadowej; chondrocyty tej warstwy wydzielają hormony i białka, które kontrolują proces,
- **warstwa degenerująca:** chondrocyty ulegają apoptozie, substancja międzykomórkowa wapnieje,
- **warstwa kostnienia:** osteoklasty i osteoblasty rozkładają zwapniałą chrząstkę i zastępują ją tkanką kostną.

Wzrost kości

Kości długie rosną na długość dzięki stałym podziałom chrząstki w tej części płytki nasadowej, która skierowana jest ku nasadzie (w części płytki nasadowej skierowanej ku trzonowi kości następuje niszczenie chrząstki i odkładanie kości). W ten sposób płytka przesuwa się, nie zmieniając swojej grubości, a jej przemieszczanie wyznacza tempo wzrostu kości na długość. Połączenie nasady z trzonem wskutek zaniku płytki nasadowej następuje u kobiet około 18. roku życia, u mężczyzn około 20. roku życia. Hamuje to wzrost szkieletu. Zwiększanie średnicy kości, czyli wzrost kości na szerokość, odbywa się dzięki odkładaniu kości przez osteoblasty okostnej z jednoczesnym jej niszczeniem od strony jamy szpikowej (zwiększanie objętości jamy szpikowej). Wzrost kości płaskiej powstającej na podłożu łącznotkankowym odbywa się na jej obwodzie. Biorą w tym udział osteoblasty powstające z tkanki mezenchymatycznej ciemiączek. W ten sposób zwiększa się kość płaska, wzrastając promieniście w wielu kierunkach, ciemiączka stopniowo zmniejszają się, zanikając przed 2. rokiem życia. Pomiędzy kośćmi płaskimi pozostają wąskie rozstępy wypełnione tkanką łączną właściwą, w której obrębie zachodzi kościotworzenie w miarę zwiększającej się jamy czaszki. Około 30. roku życia następuje ostateczne zarośnięcie szwów i wytworzenie kościozrostu. Wzrost kości płaskiej na grubość odbywa się przez nakładanie kości z udziałem

osteoblastów okostnej od strony zewnętrznej z jednoczesnym niszczeniem kości przez osteoklasty od strony wewnętrznej (analogicznie jak w przypadku kości długich). Ten sam mechanizm prowadzi do zmian krzywizny kości płaskich między urodzeniem a pokwitaniem.

Modelowanie kości

U dorosłego osobnika około 10% masy kostnej jest wymieniane w ciągu roku (w ciągu 10 lat dochodzi do całkowitej wymiana tkanki kostnej), u dzieci współczynnik ten wynosi nawet 50%. Współdziałanie osteoklastów i osteblastów jest konieczne w procesie budowy i modelowania kości. Odbywa się za pośrednictwem ich błonowych glikoprotein – **RANK** i **RANKL**.

Przebudowa tkanki kostnej

Tkanka kostna jest tkanką bardzo dynamiczną. Stale podlega procesom powstawania i przebudowy. Biorą w tym udział osteoklasty niszczące kość oraz osteoblasty biorące udział w jej wytwarzaniu. Przebudowa tkanki kostnej jest szczególnie duża u dzieci, dzięki czemu możliwy jest wzrost kości. W okresie wzrostu przeważa proces powstawania kości. W starszym wieku następuje ich niszczenie, co może doprowadzić do dużego osłabienia mechanicznego kości. Skutkiem tego jest **osteoporoza** jako wynik wzmożonych procesów osteolizy i zmniejszonych procesów osteosyntezy. U dorosłych przemiany w kości mogą wzrosnąć np. w czasie złamań, kiedy dochodzi do ich naprawy. Wzrost przemian zachodzących w kości mogą powodować czynniki patologiczne prowadzące do powstania wielu chorób kości. Szczególnie intensywna przebudowa występuje w kości gąbczastej, znacznie mniejszej przebudowie podlega kość zbita.

Resorpcja tkanki kostnej

W resorpcji tkanki kostnej biorą udział osteoklasty. W procesie tym wyróżnia się następujące etapy:

- **zakwaszenie środowiska** w miejscu, gdzie osteoklast przylega do kości (osteoklast aktywny), poprzez wydzielanie protonów, których źródłem są takie kwasy organiczne, jak kwas węglowy, cytrynowy, mlekowy, powstające w wyniku intensywnie zachodzących przemian tlenowych i beztlenowych,
- **rozpuszczenie składników nieorganicznych** dzięki środowisku kwaśnemu,
- **hydroliza składników organicznych** substancji międzykomórkowej (kolagenu i glikozaminoglikanów); ma to miejsce dzięki enzymom lizosomalnym wydzielanym przez osteoklasty na zewnątrz; środowisko kwaśne ułatwia hydrolizę,
- **fagocytoza rozfragmentowanych związków organicznych**.

Przemiany wapnia w kościach

Kości zawierają 99% wapnia organizmu i 85% fosforu. W komórkach (nie tylko osteocytach) zjonizowany wapń odgrywa ważną rolę informatora II rzędu, szczególnie w przekazywaniu sygnałów, a także w adhezji komórek. W wyniku niszczenia kości przez osteoklasty (głównie pod wpływem PTH) wapń przechodzi do płynu tkankowego i osocza krwi, gdzie występuje w postaci związanej z białkami lub w postaci zjonizowanej. Wapń znajduje się w dużej ilości w ergastoplazmie, mitochondriach, istocie międzykomórkowej. W ciągu doby zachodzi przemiana (uwolnienie z jednoczesną akumulacją) około 500 mg wapnia. Wapń w organizmie jest potrzebny nie tylko do budowy szkieletu, ale odgrywa również istotną rolę w procesie krzepnięcia krwi, wpływa na kurczliwość mięśni, działanie układu nerwowego czy akcję serca.

Reparacja uszkodzeń kości

Najczęstsze uszkodzenie kości to złamanie, w wyniku którego zostaje przerwana ciągłość tkanki kostnej oraz naczyń krwionośnych, okostnej i śródkostnej. Części kości bliskie miejsca złamania ulegają martwicy, a krew z uszkodzonych naczyń krwionośnych wytwarza skrzep. Komórki macierzyste wewnętrznej części okostnej i śródkostnej rozmnażają się – z nich powstają chondroblasty i osteoblasty. Rozpoczyna się wytwarzanie chrząstki szklistej i grubowłóknistej kości. Oddzielnie wytwarzana jest kostnina zewnętrzna (produkowana przez osteoblasty okostnej), a oddzielnie kostnina wewnętrzna (produkowana przez osteoblasty śródkostnej). Osteoklasty zaczynają niszczyć kostninę

oraz obumarłe fragmenty kości, a na ich miejscu powstaje drobnowłóknista kość blaszkowata, która po przemodelowaniu staje się kością zbitą.

Odżywianie kości

Od okostnej wnikają kanałem odżywczym naczynia krwionośne, które łączą się z naczyniami krwionośnymi wszystkich kanałów osteonów. Osteocyty łączą się ze sobą kanalikami kostnymi. Położone najbliżej naczyń krwionośnych pobierają substancje odżywcze i roznoszą je do odległych komórek kostnych. W jamkach i kanalikach kostnych poza osteocytami znajduje się przesącz krwi (płyn tkankowy).

Krew i szpik kostny

Krew ze względu na pochodzenie mezenchymatyczne, morfologię i funkcje zaliczana jest do tkanek łącznych. Jest „wszechobecna" w organizmie, znajduje się w ciągłym ruchu, krąży w naczyniach krwionośnych (układ krwionośny zamknięty) lub w jamie ciała (układ krwionośny otwarty). Składa się z dużej ilości płynnej **substancji międzykomórkowej – osocza (plazmy)** – stanowiącej około 55% objętości krwi oraz z komórek – elementów morfotycznych: **erytrocytów**, **leukocytów** oraz **krwinek płytkowych**. W skład substancji międzykomórkowej (osocza) wchodzi **substancja podstawowa (płynna surowica)** oraz odpowiednik **włókien – fibrynogen** uczestniczący w krzepnięciu krwi, przekształcający się we włóknik, czyli fibrynę. Osocze krwi pozbawione fibrynogenu nazywamy **surowicą**. Jeżeli pobranej krwi pozwoli się skrzepnąć, to obok skrzepu uzyskujemy **surowicę**, która różni się od osocza tym, że nie zawiera białek zaangażowanych w tworzenie skrzepu, głównie zaś **fibrynogenu**. Krew zawierająca czynniki przeciwdziałające krzepnięciu (heparyna, cytrynian) poddana wirowaniu tworzy dwie warstwy: dolną stanowią komórki i płytki krwi, górną – osocze. W wyniku wirowania takiej krwi otrzymujemy tzw. **hematokryt**, który informuje, jaką część odwirowanej krwi stanowią erytrocyty; u dorosłych mężczyzn wynosi on 40–50%, średnio 45%, u kobiet jest nieco niższy. Zmienia się z wiekiem, po urodzeniu spada, po czym pod koniec dzieciństwa zaczyna rosnąć. W diagnostyce informuje o zmianach w uwodnieniu organizmu oraz pośrednio o utracie krwi.

Jako tkanka łączna krew pełni głównie funkcje:

- **odżywcze:** dostarcza substancji odżywczych (glukozy, aminokwasów, witamin, lipidów nukleotydów) z przewodu pokarmowego poprzez wątrobę do tkanek,
- **oraz obronne:** niszczenie drobnoustrojów, pasożytów, toksyn, komórek nowotworowych – odporność organizmu oraz jego czynnościowa integracja.

Poza tym funkcje krwi są różnorodne. Odgrywa ona zasadniczą rolę w **utrzymaniu homeostazy ustroju** (stałości składu środowiska wewnętrznego organizmu). Dzięki temu, że przepływa przez wszystkie narządy, jej skład **jest odbiciem stanu całego organizmu**, a jednocześnie dzięki temu, że **jest łatwo dostępna** bez szkody dla organizmu, **stanowi zasadniczy materiał diagnostyczny**. Dobra znajomość budowy i funkcji składników krwi ma podstawowe znaczenie dla całej medycyny praktycznej. Krew pełni **funkcję transportową**, uczestnicząc w wymianie gazowej (tlenu z płuc do tkanek, dwutlenku węgla z tkanek do płuc), dostarcza hormony z gruczołów dokrewnych do komórek docelowych, transportuje produkty przemiany materii (mocznik, kwas moczowy z wątroby do nerek, kwas mlekowy z mięśni do wątroby, bilirubiny z wątroby do nerek, metabolity trucizn, leków z wątroby do nerek). **Bierze udział w regulacji** temperatury ciała, stężenia jonów H^+, ciśnienia osmotycznego, objętości płynów ustrojowych oraz **uczestniczy w procesie krzepnięcia krwi**. Ilość krwi w organizmie człowieka szacuje się na 1/13 (7%) masy ciała.

Osocze

Osocze (ang. *plasma*) utrzymuje stałe parametry środowiska wewnętrznego (pH krwi utrzymuje się w wąskim zakresie 7,35–7,45), temperaturę, ciśnienie osmotyczne, lepkość, zapewnia równowagę wodno-elektrolitową. Jest zawiesiną drobno- i wielkocząsteczkowych substancji. Zawiera czynniki utrzymujące krew w stanie płynnym, a dzięki zawartości immunoglobin uczestniczy w procesach odpornościowych. Prawidłowo osocze składa się w 90% z wody, w 8% z białek (**albuminy**, **globuliny**, **fibrynogen**), w 1% z soli nieorganicznych, w 0,5% z lipidów i w około 0,1% z węglowodanów oraz innych substancji. Odczyn osocza jest lekko zasadowy, ponieważ zawiera układy buforowe,

głównie bufor wodorowęglanowy oraz bufor fosforanowy. Główne białka osocza można rozdzielić za pomocą elektroforezy na: **albuminy** (decydują o ciśnieniu onkotycznym krwi, odpowiadają za utrzymanie krwi w łożysku naczyniowym) oraz **α-**, **β-** i **γ-globuliny**. We frakcji **α-globulin** zawarta jest **ceruloplazmina**, która wiąże i transportuje jony miedzi, we frakcji **β-globulin** zawarta jest **transferyna**, która wiąże i transportuje jony żelaza, we frakcji **γ-globulin** zawarte są **immunoglobuliny** mające właściwości przeciwciał.

W osoczu obecne są **białka krzepnięcia krwi** (**fibrynogen**, **protrombina**) oraz **białka dopełniacza** (C1–C9) biorące udział we wrodzonych, humoralnych mechanizmach nieswoistej odpowiedzi odpornościowej. Białka osocza biorą udział w transporcie lipidów, tworząc z nimi cząsteczki **lipoprotein** (występują w postaci pęcherzyków – chylomikronów, lipoprotein VLDL, LDL i HDL). Osocze zawiera ponadto bardzo wiele różnych ważnych czynnościowo substancji (hormony, enzymy), których stężenie ilustruje stan czynnościowy różnych układów i narządów. Z ciał nieorganicznych prawidłowe osocze zawiera 102 mmol/l jonów sodu; 2,5 mmol/l jonów wapnia i 4 mmol/l jonów potasu. Ciśnienie osmotyczne krwi (utrzymywane przede wszystkim przez albuminy) wynosi 300 mOsm/l.

Elementy morfotyczne: erytrocyty, leukocyty, płytki krwi

Składniki morfotyczne krwi, zawieszone w osoczu, to **krwinki czerwone** – **erytrocyty**, **krwinki białe** – **leukocyty** oraz **płytki krwi**. Ilościowo erytrocyty stanowią główny składnik morfotyczny krwi (**45%** objętości), leukocyty to tylko **1%**. Liczbę erytrocytów wyraża się w milionach, a leukocytów w tysiącach w mm^3 (µl) krwi. Na jeden element białokrwinkowy przypada około 800–1000 erytrocytów. Oceny morfotycznych składników krwi dokonuje się w preparatach krwi zwanych rozmazami, które barwione są **panchromatycznie** (wielobarwnikowo), zwykle za pomocą mieszanin barwników May-Grünwald i Giemsy. W wyniku tego barwienia składniki zabarwione na niebiesko określamy jako zasadochłonne (**bazofilne**), na różowo – jako **azurofilne**, żółtoróżowo – jako kwasochłonne (**eozynofilne**), na łososiowo, lilowo – jako **neutrofilne**.

Krwinki czerwone (erytrocyty)

Stanowią najliczniej występującą grupę wśród elementów morfotycznych krwi. Barwią się kwasochłonnie, są eozynofilne ze względu na zawartość zasadowego białka – **hemoglobiny** (ang. *hemoglobin*, Hb). W rozmazach mają kształt okrągły, u ssaków nie zawierają jądra, mają około **7,5 µm** średnicy oraz **2,6 µm** grubości w części obwodowej i tylko **0,75 µm** grubości w środku. Niektórzy autorzy podają **1,6 µm** grubości erytrocytów w części środkowej. W zawiesinie mają kształt dwuwklęsłej soczewki o objętości ~90 $µm^3$ i powierzchni 140 $µm^2$. Charakterystyczny kształt erytrocytu utrzymywany jest przez białko szkieletowe (**spektrynę**), które zwiększa jego powierzchnię o około 20–30%, przez co usprawnia proces wiązania gazów. Ponadto taki kształt komórki wraz z niezwykłą elastycznością błony komórkowej zapewnia erytrocytom bardzo korzystny stosunek powierzchni do objętości, co sprzyja wymianie gazowej. Obserwacje erytrocytów w naczyniach wskazują, że mogą się one odkształcać, powracając do pierwotnego kształtu. Dzieje się tak szczególnie w wąskich naczyniach włosowatych (4 µm). W stanach fizjologicznych możliwe są też sytuacje, kiedy erytrocyty są większe niż **9 µm (makrocytoza)** lub mniejsze niż **6 µm (mikrocytoza)**, różnej wielkości (**anizocytoza**) lub różnego kształtu (**poikilocytoza**).

Prawidłowa liczba krwinek czerwonych u zdrowego dorosłego człowieka wynosi: u kobiet około **4,5 mln**, u mężczyzn około **5 mln**, zaś u noworodków może sięgać nawet **7 mln** w 1 mm^3. Liczbę erytrocytów zwiększają: niskie ciśnienie atmosferyczne oraz hormony sterydowe. Na zmianę liczby erytrocytów we krwi wpływa wiele czynników, np. **erytropoetyna** (ang. *erythropoietin*, EPO), hormon produkowany przez nerki. Średni czas życia erytrocytów wynosi około **120 dni**. Po tym czasie erytrocyty są wyłapywane i niszczone przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego. Błona erytrocytu zachowuje się jak błona półprzepuszczalna i gdy znajduje się on w środowisku o **niskim stężeniu osmotycznym (hipotonia)**, dochodzi do zmiany kształtu na okrągły i przechodzenia hemoglobiny do środowiska. **Hemoliza** to pękanie błony komórkowej i uwalnianie hemoglobiny do środowiska. Cienie erytrocytów to błona erytrocytu oraz zawarty wewnątrz zrąb (stroma). Erytrocyty pozbawione hemoglobiny tracą 90% swojej suchej masy, stanowi więc ona główny ich składnik.

Hemoglobina jest kompleksem białka globiny z hemem. Hem to pierścień protoporfirynowy połączony z żelazem. Jest identyczny we wszystkich rodzajach hemoglobiny, natomiast łańcuchy polipeptydowe globiny wykazują zróżnicowanie. U dorosłego osobnika **97%** stanowi **HbA1**, **2% HbA2**, a **1% HbF**, która jest charakterystyczna dla okresu płodowego (u noworodka 80%). Wiązanie, transport oraz uwalnianie tlenu przez erytrocyty nie zależy od metabolizmu tych krwinek. Chociaż erytrocyty zużywają energię na utrzymanie prawidłowego gradientu błony komórkowej, prawidłowej formy hemoglobiny i grup sulfhydrylowych, to cała energia potrzebna do tych procesów pochodzi z beztlenowego spalania glukozy. Brak mitochondriów warunkuje także całkowitą zależność metabolizmu erytrocytów od glukozy. Erytrocyty przenoszą tlen z płuc do tkanek, a dwutlenek węgla z tkanek do płuc. Zredukowana hemoglobina (proces redukcji odbywa się dzięki energii pochodzącej z glikolizy w erytrocytach) wiąże tlen, stając się **oksyhemoglobiną**. Wiążąc się z CO_2, staje się **karbaminohemoglobiną** (związki odwracalne), natomiast z CO tworzy **karboksyhemoglobinę** - związek nieodwracalny. Dwutlenek węgla w przeciwieństwie do tlenu transportowany jest nie przez erytrocyty, a przez osocze (70%), w postaci anionu wodorowęglanowego. W tkankach CO_2 wnika do erytrocytów, gdzie przy udziale enzymu **anhydrazy węglanowej** tworzony jest **kwas węglowy**, który dysocjuje, a powstały anion wodorowęglanowy przechodzi do osocza i jest wymieniany na anion chlorkowy. W płucach następuje proces odwrotny – anion wodorowęglanowy wnika do erytrocytów i powstaje kwas węglowy rozkładany przez anhydrozę węglanową na wodę i dwutlenek węgla, który przechodzi do osocza, a następnie do powietrza pęcherzykowego.

Erytrocyty powstają w szpiku kostnym i trafiają do krwi obwodowej, zawierając niewielkie ilości rRNA, co powoduje odmienną barwliwość niż dojrzałych erytrocytów. Nazywa się je **retikulocytami**, czyli **niedojrzałymi erytrocytami**, które stanowią 1–2% erytrocytów. Nie posiadają mitochondriów, rybosomów oraz jądra i niejako paradoksalnie energię czerpią z glikolizy beztlenowej. Są nieco większe od prawidłowych erytrocytów, mają wygląd erytrocytów, a w cytoplazmie zawierają pozostałości jądra komórkowego. Poza tym zawierają mitochondria, rybosomy i AG. Po 24–48 godzinach dojrzewają, tracąc zawarty w nich rRNA. Ich odsetek ilustruje tempo odnowy erytrocytów, które normalnie przebywają we krwi obwodowej 100–120 dni. „Stare" erytrocyty usuwane są drogą fagocytozy przez makrofagi śledziony i szpiku kostnego. W niektórych przypadkach w obrębie krwinek czerwonych można spotkać tzw. pierścienie Cabota, które barwią się zasadochłonnie i są najprawdopodobniej resztkami błony jądra komórkowego, a także ciałka Howella-Jolly'ego stanowiące pozostałość chromatyny jądrowej. Zwiększenie liczby krążących retikulocytów we krwi nazywamy **retikulocytozą**. W cytoplazmie erytrocytów występują nieliczne ziarna ferrytyny, czyli białka wiążącego żelazo.

Błona komórkowa erytrocytów o budowie typowej lipidowo-białkowej zawiera na swej powierzchni antygeny grupowe. Antygeny grupowe AB0 na powierzchni erytrocytów są glikoproteinami, przy czym specyfikę antygenową określają składniki wielocukrowe (układ grup krwi AB0 został po raz pierwszy opisany przez Karla Landsteinera w 1900 roku). W przypadku grupy krwi A glikoproteiną jest N-acetylo-D-galaktozamina, w przypadku grupy B – D-galaktoza, natomiast grupa krwi 0 nie ma na swej powierzchni żadnego sacharydu. Wymienione substancje grupowe występują także na większości jądrowych komórek organizmu. We frakcji γ-globulin surowicy krwi istnieją przeciwciała przeciwko substancjom grupowym krwi (w przypadku grupy krwi A – przeciwciała anty-B itd.). Substancje grupowe krwi wraz z przeciwciałami surowicy noszą nazwę układu grupowego krwi. Poza układem antygenów AB0 na powierzchni erytrocytów występują również antygeny Rh.

Aspekt kliniczny

Anemia, czyli **niedokrwistość**, to niekorzystny stan organizmu, w którym dochodzi do spadku poniżej wartości prawidłowych stężenia hemoglobiny, liczby erytrocytów oraz wskaźnika hematokrytowego. Zaburzenia w zawartości tych konkretnych składników krwi oraz ich parametrów uniemożliwiają dostarczenie wystarczającej ilości tlenu do komórek. Niedokrwistość niedoborowa spowodowana jest niedoborami: anemia z niedoboru żelaza, anemia z niedoboru witaminy B_{12} (inaczej **anemia złośliwa**), anemia z niedoboru kwasu foliowego, anemia z niedoboru miedzi.

Najczęstszą postacią niedokrwistości jest niedokrwistość związana z deficytem żelaza, której można zapobiegać, spożywając produkty bogate w żelazo. Anemia z niedoboru żelaza to **niedokrwi-**

stość mikrocytarna, nazywana też **niedokrwistością syderopeniczną**, przyczyniająca się do zmniejszania się wielkości krwinek czerwonych. **Anemia megaloblastyczna (niedokrwistość makrocystarna)** to rodzaj anemii rozwijający się z powodu niedoboru witaminy B_{12} oraz kwasu foliowego. Dodatkowymi objawami niedokrwistości makrocystarnej mogą być: czerwony język, zapalenie błony śluzowej żołądka, objawy neurologiczne w wyniku niedoboru witaminy B_{12}. **Anemia hemolityczna** jest spowodowana skróconym czasem życia erytrocytów. Przyczyną jest więc hemoliza, a jej skutkiem zmniejszenie ilości erytrocytów we krwi. Ten rodzaj anemii może być nabyty lub wrodzony. W przypadku wrodzonej niedokrwistości hemolitycznej dodatkowymi objawami mogą być: zaburzenia pracy śledziony i wątroby, obrzęki rąk i nóg. **Anemia syderoblastyczna** to rodzaj niedokrwistości polegający na zaburzeniu metabolizowania żelaza w organizmie oraz zaburzeniu aktywności hemu. W przebiegu choroby mogą wystąpić małopłytkowość i leukopenia, a z czasem może rozwinąć się białaczka. **Anemia sierpowata** (drepanocytoza) to wrodzony typ anemii, choroba genetyczna, której przyczyną jest nieprawidłowa budowa hemoglobiny. **Anemia złośliwa** (choroba Addisona-Biermera) wynika z niedoboru witaminy B_{12}. Przyczynami rozwoju choroby mogą być np. ChLC lub anoreksja. **Anemia aplastyczna** wynika z zaburzeń funkcji szpiku kostnego, przede wszystkim jego niewydolności. Przyczyną aplazji szpiku może być promieniowanie jonizujące (radioterapia), chemioterapia, zakażenia wirusowe, choroby autoimmunologiczne, chłoniaki. Postaciami choroby mogą być: niedokrwistość Fanconiego, zespół Diamonda i Blackfana. Jeżeli występuje przewodnienie organizmu, krew może być za bardzo rozcieńczona. Wtedy występuje **niedokrwistość rzekoma**, czyli względne obniżenie hemoglobiny i hematokrytu. Ten rodzaj anemii może wystąpić u kobiet ciężarnych. Może też występować anemia pokrwotoczna powstająca w wyniku nagłego i długotrwałego krwawienia (anemia pokrwotoczna ostra) lub przewlekłego krwawienia (np. krwawienia z dolnego lub górnego odcinka przewodu pokarmowego). Objawami anemii są m.in. osłabienie, niskie ciśnienie krwi, zawroty głowy, bóle głowy, bladość skóry, bladość ust i powiek, zaburzenia rytmu serca (tachykardia, kołatanie serca), zadyszka, omdlenia.

Krwinki białe (leukocyty)

Na podstawie analizy mikroskopowej barwionego rozmazu krwi obwodowej można określić procentową zawartość leukocytów i wyodrębnić następujące ich dwa podstawowe rodzaje: granulocyty i agranulocyty. Granulocyty zależnie od barwliwości specyficznych ziaren dzieli się na: obojętnochłonne, kwasochłonne i zasadochłonne (**Tab. 4**). Agranulocyty w rzeczywistości posiadają ziarnistości, lecz są one niewidoczne w podstawowych metodach mikroskopowych. W związku z tym wymieniony podział ma charakter umowny i raczej tradycyjny.

Tab. 4. Zawartość ziaren w ludzkich granulocytach

Komórka	Ziarna specyficzne	Ziarna azurofilne
Granulocyty obojętnochłonne Neutrofile	fosfataza zasadowa kolagenaza laktoferyna lizozym fagocytna	fosfataza kwaśna α-mannozydaza arylsulfataza β-galaktozydaza β-glukuronidaza katepsyna 5'-nukleozydaza elastaza kolagenaza mieloperoksydaza lizozym kationowe białka przeciwbakteryjne
Granulocyty kwasochłonne Acidofile Eozynofile	fosfataza kwaśna arylsulfataza β-glukuronidaza katepsyna fosfolipaza RNaza peroksydaza główne białko zasadowe (MBP)	
Granulocyty zasadochłonne Bazofile	czynnik chemotaktyczny dla eozynofilów heparyna histamina peroksydaza	

Krwinki białe ziarniste – granulocyty:
- **obojętnochłonne/neutrofile** (60–70%),
- **kwasochłonne/eozynofile/acidofile** (1–5%),
- **zasadochłonne/bazofile** (0–1%).

Krwinki białe nieziarniste – agranulocyty, a wśród nich:
- **monocyty** (2–8%),
- **limfocyty** (20–40%).

Wszystkie granulocyty są kuliste, zawierają posegmentowane jądra komórkowe, a w cytoplazmie ziarnistości wykazujące powinowactwo do różnych

barwników. Wspólną właściwością leukocytów jest zdolność przechodzenia ze światła naczyń włosowatych do tkanek drogą **diapedezy**. Wykazują zdolność do ruchu pełzakowatego, tzn. pod wpływem czynników chemotaktycznych produkowanych przez bakterie i/lub komórki uczestniczące w procesach obronnych przechodzą przez ścianę naczynia, a następnie migrują do źródła czynników chemotaktycznych (np. do skupiska bakterii). W przechodzeniu przez śródbłonek istotną rolę odgrywają cząsteczki adhezyjne błony komórkowej leukocytu i komórki śródbłonkowej. Ogólna liczba krwinek białych we krwi wynosi od 6–10 tys. w 1 mm^3 krwi. Mniejsza liczba określana jest mianem **leukopenii**, większa zaś **leukocytozy**. Na powierzchni leukocytów występują ludzkie antygeny zgodności tkankowej (ang. *histocompatibility antigen*, HLA). Kiedy znajdą się w miejscu swojego przeznaczenia, opuszczają łożysko naczyniowe drogą **diapedezy** i wywędrowują do tkanki łącznej, gdzie pełnią swoje funkcje.

Granulocyty obojętnochłonne (neutrofile)

Są najliczniejszymi krwinkami wśród leukocytów, stanowią około 60–70% wszystkich leukocytów. Mają okrągły kształt, średnicę około 12–15 μm, jądro podzielone na 2–5 płatów (segmentów). Liczba segmentów w jądrze wzrasta wraz z wiekiem krwinek. Uszeregowanie granulocytów obojętnochłonnych w zależności od stopnia płatowości ich jądra komórkowego daje tzw. **skalę Arnetha**. Skala ta porządkuje leukocyty w grupy w zależności od liczby płatów:

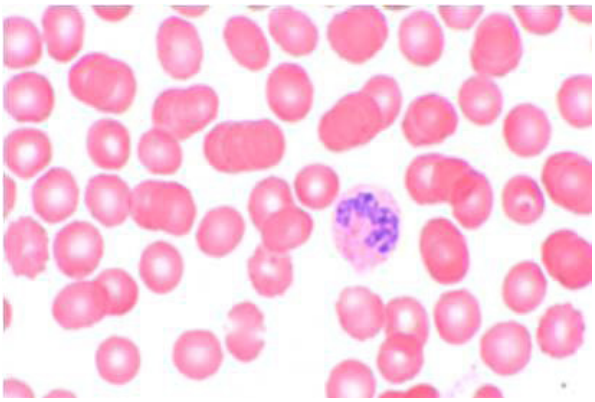
Liczba płatów	I	II	III	IV	V
%	12	25	46	15	2

W różnych stanach chorobowych może dojść do przesunięć w skali Arnetha przejawiających się większą bądź mniejszą ilością form jedno- bądź wielopłatowych. U kobiet w cytoplazmie neutrofilów stwierdza się obecność tzw. pałeczek dobosza – drobnych, silnie skondensowanych fragmentów jądra. Twory te są widoczne w cytoplazmie około 3% tych komórek. Najmłodsze postacie, które właśnie opuściły szpik, mają jądro jeszcze bez płatów i nazywa się je **granulocytami obojętnochłonnymi pałeczkowatymi**. Stanowią prawidłowo 3–5% neutrofili. W rozmazie barwionym ich cytoplazma wybarwia się na różowo, a ziarnistości łososiowo-lilowe o średnicy 0,3–0,8μm są z reguły niewidoczne bądź mają powinowactwo do różnych barwników, dlatego u zwierząt zwano je **heterofilami**. Cytoplazma neutrofilów zawiera ziarna glikogenu, nieliczne mitochondria (co świadczy o przewadze metabolizmu beztlenowego), elementy AG oraz rodzaje ziarnistości:

- azurochłonne (lizosomy), zwane **ziarnistościami pierwotnymi – swoistymi**, ponieważ pojawiają się jako pierwsze przy różnicowaniu się tych komórek; stanowią około 20% ziarenek, zawierają fosfatazę kwaśną, lizozym, elastazę, mieloperoksydazę, oksydazę D-aminokwasów,
- **specyficzne (wtórne)**, mniejsze od pierwotnych, zawierają kolagenazy, **laktoferrynę**, białka wiążące witaminę B_{12}, defensyny (białka kationowe o aktywności przeciwbakteryjnej), fagocytyny, nadtlenek wodoru,
- **ziarnistości trzeciego typu** zawierające żelatynazę, enzym degradujący tkanki, w szczególności substancję międzykomórkową.

W cytoplazmie neutrofili występuje również fosfataza zasadowa, której oznaczenie aktywności ma znaczenie diagnostyczne w wielu schorzeniach. Na powierzchni neutrofili występują receptory dla fragmentu Fc IgG, co ma znaczenie przy opłaszczaniu i fagocytozie bakterii. Neutrofile mają zdolność uwalniania pochodnych kwasu arachidonowego – leukotrienów i lipoksyn, a także wielu cytokin, które działają jako mediatory procesu zapalnego. Granulocyty obojętnochłonne stanowią pierwszą linię obrony, szczególnie przeciw bakteriom. Mają **zdolność do fagocytozy**, dlatego nazywane są **mikrofagami**. Mają także zdolności migrowania. Migracja w kierunku ogniska infekcji zwana jest **chemotaksją**. Wskutek działania toksyn bakteryjnych oraz znacznego obniżenia pH w ognisku zapalnym granulocyty obumierają i razem z bakteriami oraz resztkami tkanek stanowią główny składnik ropy. Niszczenie bakterii sfagocytowanych może odbywać się z udziałem tlenu (H_2O_2) lub beztlenowo z udziałem laktoferyny i lizozymu oraz proteaz. Granulocyty obojętnochłonne obecne we krwi stanowią tylko 50% populacji. Reszta znajduje się w tkankach, przy czym nie wszystkie granulocyty znajdujące się we krwi krążą. Część z nich jest unieruchomiona w sieci naczyń włosowatych, głównie zatokowych, jako tzw. **pula marginalna**. Różne stany chorobowe wpływają na zawartość granulocytów obojętnochłonnych we krwi, powodując jej spadek (**neutropenia**) lub wzrost (**neutrofilia**).

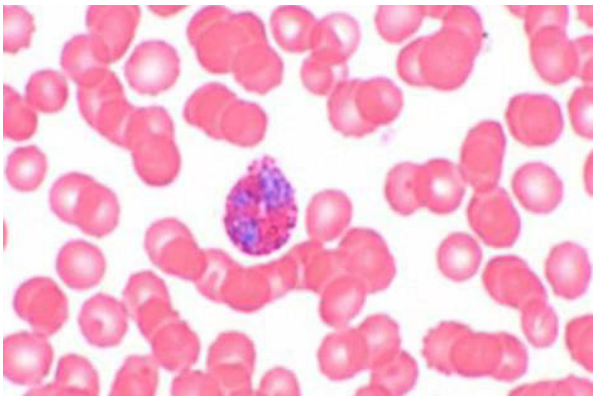
Czerpią energię zarówno z glikolizy tlenowej, jak i beztlenowej. Połowa neutrofili znajduje się we krwi, pozostałe w tkance łącznej. We krwi komórki przebywają około kilku godzin (8–12 h), natomiast w tkankach, do których dostają się dzięki przenikaniu przez ścianę naczyń krwionośnych – **4–5 dni** (**Fot. 50**).



Fot. 50. Neutrofil (H+E)

Granulocyty kwasochłonne (eozynofile, acidofile)

Są mniej liczne niż obojętnochłonne, stanowiąc 1–5% leukocytów, okrągłe, o średnicy około 10–12 μm. Jądro zwykle dwupłatowe, mało mitochondriów, cytoplazma jest silnie kwasochłonna, w której jest słabo rozwinięte RER i AG. Główna zawartość cytoplazmy to ziarnistości kwasochłonne (**eozynofilne**) o średnicy około 0,5–1,5 μm, będące lizosomami zawierającymi kwaśną fosfatazę, katepsyny, RNAazę, ale niezawierającymi lizozymu. Posiadają dwa typy ziarnistości: swoiste i nieswoiste. W ziarnistościach znajdują się krystaloidy widoczne w ME. Poza enzymami ziarnistości swoiste zawierają silnie zasadowe białko – **główne białko zasadowe** (ang. *major basic protein*, MBP) – działa przede wszystkim przeciwko chorobotwórczym wielokomórkowcom, zwłaszcza larwom pasożytów, neutralizuje heparynę, zwiększa uwalnianie histaminy z bazofilów i mastocytów, **białko kationowe eozynofilów** (ang. *cation protein of eosinophils*, ECP) – działa przede wszystkim przeciwko chorobotwórczym wielokomórkowcom, zwłaszcza larwom pasożytów, neurotoksyczne, zwiększa uwalnianie histaminy z bazofilów i mastocytów) oraz **neurotoksynę eozynofilową** (ang. *eosinophil-derived neurotoxin*, EDN) – potencjalną neurotoksynę wykazującą aktywność RNazy. Ponadto ziarnistości zawierają **fosfatazę kwaśną**, **peroksydazę**, która wykazuje właściwości bakteriobójcze, inaktywuje leukotrieny, wzmaga uwalnianie histaminy, uszkadza nabłonek oddechowy, nasila bronchospazm oraz powoduje **uwalnianie histaminazy – enzymu rozkładającego histaminę i arylsulfatazę degradującą GAG**. Białko MBP ułatwia przyleganie eozynofilów do pasożyta, uszkadza błony pasożytów, wytwarzając w nich pory, fragmentuje pasożyty, zmienia stężenie Ca^{2+} w bazofilach, powodując uwalnianie przez nie histaminy. Białko ECP ma działanie podobne do **defenzyn**.



Fot. 51. Eozynofil (H+E)

Granulocyty kwasochłonne odgrywają rolę w reakcjach alergicznych i zwalczaniu pasożytów. Przyciągane są przez czynniki uwalniane przez komórki tuczne, fagocytują kompleksy antygen–przeciwciało, uwalniają enzymy, które rozkładają mediatory reakcji alergicznych, regulując natężenie tych reakcji. Poza tym cytoplazma eozynofilów zawiera gładką siateczkę śródplazmatyczną, rybosomy, ziarna glikogenu oraz mitochondria. Wzrost liczby granulocytów kwasochłonnych (**eozynofilia**) występuje we krwi w przebiegu chorób pasożytniczych oraz alergicznych. Obniżenie liczby eozynofili (**eozynopenia**) występuje w przebiegu duru brzusznego i odry. Obniżenie liczby tych komórek można zaobserwować także w trakcie podawania hormonów sterydowych. Podobnie jak neutrofile, wszystkie eozynofile posiadają na swej powierzchni receptory dla immunoglobiny G i dopełniacza. Dodatkowo na swej powierzchni mają nieobecne na neutrofilach receptory dla immunoglobuliny E. Podobnie jak neutrofile, wykazują dużą zdolność do ruchu pełzakowatego, natomiast mają małe zdolności fagocytozy. Bardzo często występują w pobliżu komórek tucznych. We krwi obwodowej krążą średnio około **12 godzin**, następnie przenikają do tkanek i żyją do **12 dni**. Pełnią kluczową rolę w rozwoju procesów alergicznych, mogą też brać udział w prezentowaniu antygenów. Ich produkcję w szpiku kostnym stymuluje głów-

nie **IL-5** wydzielana przez pobudzone limfocyty, w mniejszym stopniu **IL-3** oraz **GM-CSF** (czynnik stymulujący monocyty i granulocyty, ang. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) (**Fot. 51**).

Granulocyty zasadochłonne (bazofile)

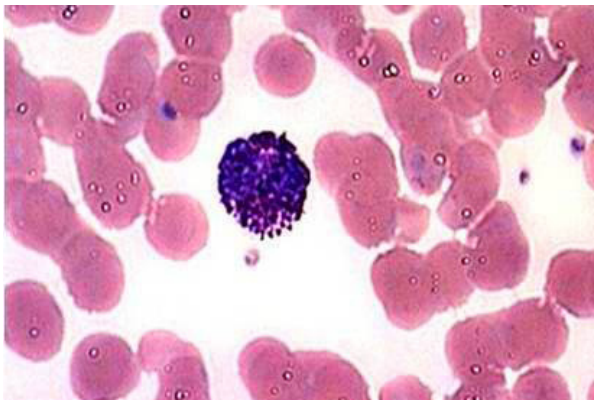
Są nieliczne, stanowią 0,5–1% leukocytów. Ich średnica wynosi około 12 μm. Jądro posiada 2–3 płatów w kształcie litery S, bardzo często jest niewidoczne, przysłonięte ziarnami koloru ciemnofioletowego. Zasadochłonne ziarnistości bazofilów (średnicy około 0,5 μm) są większe i mniej liczne niż eozynofilów. Ich zawartość przypomina ziarnistości komórek tucznych. Cytoplazma wypełniona jest nimi prawie całkowicie. Oprócz ziarenek w cytoplazmie obecne są również rybosomy, elementy siateczki śródplazmatycznej oraz AG. Główny składnik ziarnistości to kompleksy proteoglikanów. Obok nich znajdują się substancje czynne, tj. **histamina**, **heparyna**, **bradykinina**, **czynnik chemotaktyczny dla eozynofilii i neutrofili**, **peroksydaza** oraz **siarczan chondroityny**, który warunkuje ich metachromatyczne zabarwienie. Bazofile, podobnie jak komórki tuczne, zawierają na powierzchni receptory dla IgE, które wiążąc się z alergenami, prowadzą do degranulacji, uwolnienia zawartości ziaren. Określa się to zjawisko mianem degranulacji swoistej. Do degranulacji może dojść też drogą nieswoistą, pod wpływem różnych substancji. Pełnią funkcje obronną, mają niewielkie zdolności do ruchu pełzakowatego i fagocytozy, słabsze niż acidofile i neutrofile, wydzielają substancje przeciwbakteryjne. Mogą też przeciwdziałać krzepnięciu krwi. Biorą udział w procesach alergicznych (zwiększają przepuszczalność naczyń krwionośnych i rozszerzają je) (**Fot. 52**).

Agranulocyty

Ich cechą wspólną jest zasadochłonna cytoplazma pozbawiona ziarnistości oraz z reguły nieposegmentowane jądro komórkowe.

Limfocyty

Limfocyty powstają w szpiku z krwiotwórczych komórek macierzystych we wczesnym etapie różnicowania tej komórki, jako linia limfocytarna, która dzieli się następnie na linię prekursorów limfocytów T, NK oraz B. Prekursory limfocytów T wcześnie opuszczają szpik i drogą krwionośną docierają do grasicy, stąd nazwa (T – *Thymus*), gdzie podlegają rozplemowi i dalszemu różnicowaniu. Po opuszczeniu grasicy zasiedlają tzw. grasiczozależne strefy obwodowych narządów limfatycznych. Limfocyty T odpowiadają głównie za reakcje immunologiczne typu komórkowego.



Fot. 52. Bazofil (H+E)

Limfocyty są okrągłymi komórkami o średnicy 6–8 μm, stanowią 30–40% leukocytów. Cytoplazma wąskim pasmem otacza jądro, barwiąc się lekko zasadochłonnie. W cytoplazmie zawierają RER, mitochondria, lizosomy oraz AG. Aktywują się po zetknięciu z antygenami. Pod względem wielkości limfocyty dzieli się na: limfocyty małe (średnica około 8–9 μm) – wielkością zbliżone do erytrocytów, limfocyty średnie (średnica około 10 μm), limfocyty duże (około 5–10%; średnica około 12 μm). Zmniejszoną liczbę limfocytów nazywamy **limfopenią**, natomiast zwiększoną – **limfocytozą**.

Wszystkie limfocyty pełnią funkcję immunologiczną (obronną), ale nie fagocytują i posiadają zdolność ruchu. Ze względu na różne miejsca ich dojrzewania, a także na skład antygenów powierzchniowych i pełnione funkcje dzielimy je na: **limfocyty B**, **limfocyty T** i **limfocyty NK**. Stanowią zasadniczą populację komórek układu immunologicznego o bardzo dużym zróżnicowaniu czynnościowym, co nie ma odbicia w ich wyglądzie w rozmazach krwi barwionych rutynowo. Krążąc we krwi, nie dzielą się, jednak poza krążeniem pod wpływem stymulacji antygenowej mogą intensywnie się dzielić. Podlegają recyrkulacji, tzn. przechodzeniu z krwi do tkanek i ponownie do krwi. Takich właściwości nie posiadają granulocyty. Czas życia limfocytów jest bardzo zróżnicowany, przy czym

limfocyty T mogą żyć nawet kilka lat, natomiast limfocyty B żyją zwykle kilka dni. We współdziałaniu limfocytów B i T te drugie pełnią rolę dyrygenta odpowiedzi immunologicznej. Ostatnio jednak coraz więcej danych wskazuje na to, że w sterowaniu nią nadrzędną funkcję nad jednymi i drugimi sprawują komórki dendrytyczne.

Limfocyty B

Powstają u ssaków w szpiku kostnym czerwonym, skąd przedostają się z krwią do różnych narządów i uzyskują dojrzałość do pełnienia swoich funkcji. We krwi obwodowej stanowią około **30%** wszystkich limfocytów. Uczestniczą w odpowiedzi **immunologicznej typu humoralnego** (produkują przeciwciała). Pod wpływem antygenów ulegają aktywacji, namnożeniu, a ich część różnicuje się w **komórki plazmatyczne** produkujące immunoglobuliny (glikoproteiny) wiążące specyficzne antygeny. Immunoglobuliny zwane przeciwciałami dzielą się na pięć klas (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD). Populacja limfocytów powstająca z jednego aktywowanego limfocytu nazywa się **klonem**, a przeciwciało produkowane przez taki klon komórek to **przeciwciało monoklonalne**. **Limfocyty B** i **plazmocyty** produkują przeciwciała uwalniane do płynów ustrojowych (limfy, surowicy krwi, płynu tkankowego). Dojrzewają z małych nieaktywnych komórek do dużych aktywnych komórek w tkankach obwodowych. Miejscem szczególnie obfitego występowania limfocytów B są węzły chłonne, w których w obrębie grudek chłonnych występują one zarówno w formie aktywnej, jak i nieaktywnej. **Żyją wiele tygodni, a nawet miesięcy.**

Limfocyty T

Zasadnicza odmiana limfocytów we krwi obwodowej to **limfocyty T** stanowiące około **60%** limfocytów. Żyją najdłużej nawet **wiele lat**. Zaangażowane są one głównie w tzw. **odporność komórkową**, ale uczestniczą też w odporności humoralnej, „współpracując" z limfocytami B, które przekształcając się pod wpływem antygenu w komórki plazmatyczne, stanowią zasadniczy element komórkowy odporności humoralnej. Aktywne limfocyty T wydzielają substancje czynne zwane **limfokinami**. Powstają w szpiku kostnym czerwonym, wędrują do **grasicy (*thymus*)**, gdzie dojrzewają, a następnie drogą krwi roznoszone są do różnych narządów. Przy użyciu mikroskopu świetlnego nie da się ich odróżnić od limfocytów B. Na swej powierzchni posiadają receptory **TCR** (ang. *T-cell receptor*) biorące udział w rozpoznawaniu obcych antygenów.

Wyróżnia się kilka funkcjonalnych rodzajów limfocytów T:

- **limfocyty T pomocnicze Th (helper)** produkują **limfokiny (interleukiny)**, które stymulują limfocyty B do produkcji przeciwciał i aktywują makrofagi; wykazują na swej powierzchni ekspresję białka powierzchniowego CD4 wiążącego się z MHC klasy II,
- **limfocyty T supresorowe Ts**, nazywane **regulatorowymi (Treg)**, kontrolują aktywność innych limfocytów i innych komórek układu odpornościowego; wykazują aktywność białka powierzchniowego CD8,
- **limfocyty T cytotoksyczne (Tc)** zabijają bezpośrednio komórki zakażone wirusami i komórki nowotworowe na drodze tzw. efektu cytotoksycznego; wykazują ekspresję markera powierzchniowego CD8,
- **limfocyty T** – komórki pamięci immunologicznej.

Z grasicy limfocyty T wędrują do narządów limfatycznych obwodowych (węzłów chłonnych, śledziony). Dzieląc się, mają możliwość zetknięcia się z antygenem. Dojrzałe wędrują do krwi lub limfy, ale swoją drogę do układu chłonnego powtarzają wielokrotnie w ciągu swojego życia. Zjawisko to zwane jest **recyrkulacją**. Zdolność do takiego krążenia w organizmie posiadają także limfocyty B.

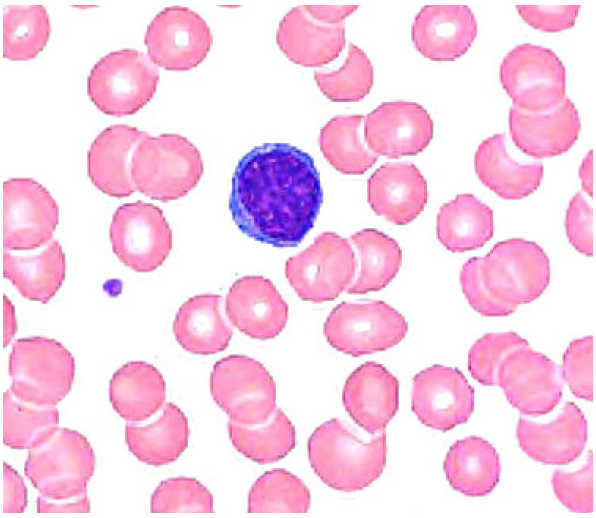
Limfocyty NK

Są dużymi limfocytami, zwanymi naturalnymi zabójcami. Stanowią około 10% wszystkich limfocytów. Mają silne właściwości cytotoksyczne, są zdolne do spontanicznego niszczenia komórek, głównie nowotworowych. Na swojej powierzchni nie posiadają receptorów charakterystycznych dla limfocytów T lub B. W cytoplazmie zawierają lizosomy (**Fot. 53**).

Monocyty

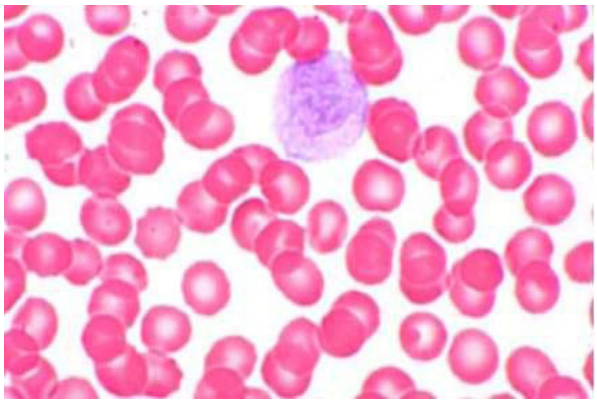
Monocyty to największe komórki spośród leukocytów (20–60 μm) stanowiące 2–8%. Mają jądro nerkowate, esowate, w zagłębieniu którego leży AG. Cytoplazma zawiera mitochondria i lizoso-

my. W cysternach AG wykazano obecność peroksydazy, enzymu pełniącego istotną rolę w procesie fagocytozy. Jądra monocytów barwią się mniej intensywnie niż jądra granulocytów. Zawierają więcej niż limfocyty zasadochłonnej niebieskiej cytoplazmy, w której występują liczne lizosomy i rybosomy. Lizosomy monocytów zawierają: **fosfatazę kwaśną**, **arylsulfatazę**, **peroksydazę, katepsynę G**, **TNF-a**.



Fot. 53. Limfocyt (H+E)

Są prekursorami makrofagów tkankowych (histiocytów, osteoklastów, chondroblastów, mikrogleju), które łącznie z monocytami tworzą układ nazywany układem fagocytów jednojądrzastych. Komórki tego układu odgrywają zasadniczą rolę w odporności nieswoistej i swoistej. Monocyty/makrofagi oddziałują na inne komórki, przede wszystkim komórki układu immunologicznego, przez wydzielanie substancji czynnych zwanych **monokinami**, do których m.in. należą: IL-1 oraz interferony. Wykazano, że monocyty pełnią ważniejszą rolę w tkankach obwodowych niż we krwi obwodowej. Na drodze chemotaksji monocyty, dostając się do tkanek obwodowych, przekształcają się w makrofagi i biorą udział w enzymatycznym niszczeniu ogniska zapalnego oraz w fagocytozie. Szczególnymi zdolnościami do fagocytozy wykazują się makrofagi układu siateczkowo-śródbłonkowego. Monocyty rozwijają się w szpiku kostnym ze wspólnej dla wszystkich krwinek komórki macierzystej pluripotencjalnej. We krwi żyją około **3–4 dni**, a następnie przechodzą do tkanek, gdzie mogą przetrwać do kilku, a nawet kilkunastu miesięcy (**Fot. 54**).



Fot. 54. Monocyt (H+E)

Aspekt kliniczny

Leukocyty, czyli białe krwinki, stanowią podstawowy element układu odpornościowego. Zbyt niski poziom leukocytów (< 4 tys./mm^3) to **leukopenia**. Przyczyny mogą być rozmaite, interpretację ilości leukocytów zawsze rozpatruje się bowiem łącznie z analizą liczebności ich subpopulacji (limfocytów, monocytów, neutrofili, eozynofili i bazofili) oraz w oparciu o szczegółowy wywiad i badanie fizykalne pacjenta.

Białaczka, zwana także z łaciny leukemią (*leucaemia*), to określenie grupy nowotworów złośliwych powstałych wskutek patologicznego rozrostu komórek układu krwiotwórczego o różnym stopniu dojrzałości w szpiku kostnym, a także w węzłach chłonnych i narządach krwiotwórczych okresu płodowego (wątrobie, śledzionie), a w późniejszym etapie również w innych tkankach. Tradycyjnie stosuje się dwa podziały białaczek: ze względu na przebieg (**białaczki ostre** i **przewlekłe**) oraz ze względu na linię pochodzenia (**białaczki limfatyczne** i **szpikowe**); istnieje zatem ostra białaczka szpikowa, ostra limfoblastyczna, przewlekła szpikowa i przewlekła limfatyczna. Nowotwory hematologiczne stanowią zróżnicowaną grupę schorzeń, które wywodzą się z różnych komórek szpiku kostnego – białych krwinek (w takim przypadku mówimy o nowotworach układu krwiotwórczego – białaczki) lub z komórek układu limfatycznego, takich jak limfocyty B, limfocyty T i TK (w tym przypadku mamy do czynienia z nowotworami układu limfatycznego – chłoniaki). Morfologia krwi obwodowej ma istotne znaczenie w rozpoznawaniu nowotworów hematologicznych, w tym białaczki. Na podstawie oceny liczby erytrocytów, płytek krwi i leukocytów oraz analizy wzoru odsetkowego (rozmazu) krwinek białych

można postawić diagnozę. Niedokrwistość najczęściej ma charakter normocytowy, co wynika z nacieku szpiku przez komórki nowotworowe, lub jest to niedokrwistość chorób przewlekłych. Leukopenia (najczęściej neutropenia) i **małopłytkowość** wynikają z zajęcia szpiku przez proces nowotworowy. Leukocytoza jest charakterystycznym objawem białaczek. **Nadpłytkowość** i **niedokrwistość** są konsekwencją etiopatogenezy przewlekłej białaczki szpikowej, dlatego czasem mogą stanowić jeden z objawów choroby.

Krwinki płytkowe (trombocyty)

Trombocyty, zwane inaczej płytkami krwi, są małymi (średnica około 2–4 μm), bezjądrzastymi fragmentami megakariocytów, z których powstają w szpiku kostnym czerwonym. Jedynie u ptaków posiadają jadro komórkowe. Płytki krwi żyją przeciętnie 8–12 dni. Liczba trombocytów we krwi obwodowej wynosi 200–400 tys. w 1 mm^3. Pod względem struktury cytoplazma trombocytów jest zróżnicowana. Obwodowa jej część jest przejrzysta, bezziarnista i nosi nazwę **hialomeru**. W jej obrębie występują dwa systemy kanalikowe: otwarty (umożliwiający wyprowadzanie na zewnątrz trombocytu substancji zawartych w ziarnistościach) oraz zamknięty, w którym aktywność swą wykazuje **cyklooksygenaza**, enzym związany z tworzeniem **tromboksanów**. Z systemem kanalików w cytoplazmie trombocytów związane są również jony wapnia zjonizowanego. Jony te odgrywają ważną rolę w procesach krzepnięcia. W części środkowej cytoplazmy, zwanej **granulomerem**, występują bardzo liczne ziarnistości. Możemy je podzielić na cztery grupy:

- **ziarna a** o zmiennych kształtach, zawierają peptydy (zarówno produkowane w płytkach, jak i wychwytywane z osocza), wśród nich PDGF, czynnik von Willebranda oraz inne białka biorące udział w krzepnięciu (np. **tromboplastyna**, **fibrynogen**),
- **ziarna gęste** zawierają **difosforan adenozyny** (ADP), **serotoninę** (wyłapywaną przez płytki, a produkowaną przez komórki układu APUD przewodu pokarmowego), **histaminę** oraz **jony wapnia zjonizowanego**,
- **lizosomy** zawierające typowe enzymy (kwaśne hydrolazy, arylsulfatazę),
- **mikroperoksysomy** – małych rozmiarów ziarnistości zawierające układ kataliz.

W swej cytoplazmie trombocyty zawierają także: **mitochondria**, **mikrotubule**, **ziarna glikogenu**, **elementy AG** oraz **rybosomy**. Mikrotubule występują przede wszystkim na obwodzie cytoplazmy. Pełnią one bardzo ważną rolę przy formowaniu skrzepu, ulegając depolimeryzacji. Ponadto cytoplazma płytek zawiera dużo białek kurczliwych (aktyny i miozyny), które także biorą udział w tworzeniu skrzepu. Na powierzchni płytek krwi występują też HLA, dlatego wielokrotne przetaczanie masy płytkowej bądź całej krwi może powodować powstawanie przeciwciał przeciwpłytkowych. Podstawową funkcją płytek krwi jest zahamowanie krwawienia poprzez tworzenie skrzepu. W miejscu uszkodzenia naczynia dochodzi do utworzenia czopu płytkowego. Formowanie skrzepu polega m.in. na łączeniu się płytek między sobą za pomocą swoistych receptorów glikoproteinowych, a także za pomocą czynnika **von Willebranda** z włóknami kolagenowymi. Następnie dochodzi do aktywacji i uwalniania ADP będącego silnym czynnikiem agregującym. Aktyna i miozyna zawarte w płytkach powodują zmianę ich kształtu. Poprzez układ kanalików dochodzi do uwolnienia **tromboksanów** wspomagających proces tworzenia skrzepu. Następnie przy współudziale osoczowych czynników krzepnięcia oraz jonów wapnia dochodzi do przejścia fibrynogenu w fibrynę i ostatecznego uformowania skrzepu. Zmniejszenie ilości trombocytów nosi nazwę **małopłytkowości**, natomiast zwiększenie to **nadpłytkowość**. Mniejsza liczba płytek krwi większych niż normalnie to **makrotrombocytopenia**. Podanie hormonów sterydowych zwiększa liczbę płytek krwi.

Aspekt kliniczny

Małopłytkowości, czyli **trombocytopenie**, to skazy krwotoczne spowodowane zmniejszeniem liczby płytek krwi we krwi krążącej poniżej wartości prawidłowych. Małopłytkowość może być samodzielną chorobą lub jednym z objawów choroby. Przyczyną małopłytkowości może być niedostateczne wytwarzanie płytek krwi, nadmierne ich niszczenie, nieprawidłowa dystrybucja lub znaczne ich rozcieńczenie po masywnych transfuzjach. W odróżnieniu od małopłytkowości, krwotoczne skazy płytkowe mogą być również spowodowane zaburzeniami czynności płytek krwi przy prawidłowym ich poziomie – są to tzw. trombocytopatie. Małopłytkowości związane ze zmniejszonym wytwarzaniem płytek krwi bywają wrodzone lub nabyte.

Szpik kostny i hematopoeza

Szpik kostny jest głównym podłożem tkankowym tworzenia i rozwoju komórek krwi, przy czym jego postać aktywna krwiotwórczo to **szpik czerwony**, który może się przekształcać w **szpik żółty**. Szpik czerwony zawdzięcza swą nazwę dużej ilości erytrocytów i ich prekursorów, natomiast szpik żółty – dużej ilości komórek tłuszczowych. W stanach dużego zapotrzebowania organizmu na tworzenie komórek krwi, np. po wykrwawieniu, szpik żółty może przekształcić się w szpik czerwony. U noworodków oraz w pierwszych 3–4 latach życia cały szpik kostny jest w postaci tylko szpiku czerwonego we wszystkich kościach. Od 7. roku życia obserwuje się wyraźne zastępowanie szpiku czerwonego szpikiem żółtym. W okresie dojrzałości szpik czerwony występuje głównie w kościach płaskich: kręgach, obojczyku, mostku, kościach czaszki, żebrach, łopatkach, nasadach bliższych kości udowych i promieniowych. Zawarty jest nie tylko w jamach szpikowych, ale także w przestrzeniach międzybeleczkowych istoty gąbczastej kości. W rozwoju osobniczym szpik nie jest jedynym miejscem tworzenia komórek krwi. Pierwszym miejscem tworzenia są **wyspy krwi**, w okolicy pęcherzyka żółtkowego, zbudowane z komórek pochodzenia mezenchymalnego. Dzieje się to w 3. tygodniu życia płodowego. Początkowo tworzone są tylko pierwotne krwinki czerwone, duże komórki jednojądrzaste. Jest to okres **erytopoezy megaloblastycznej**.

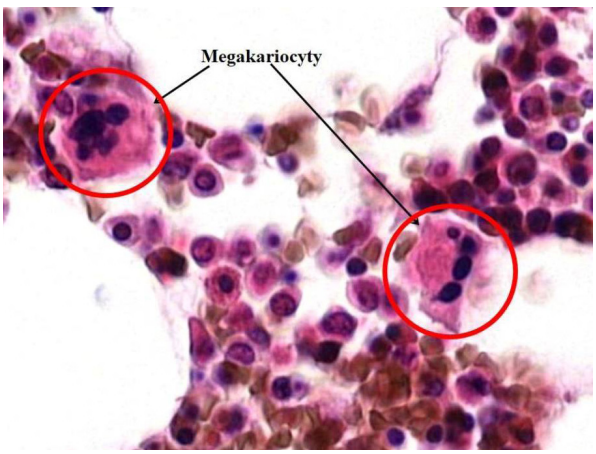
Proces hemopoezy rozpoczyna się już w 2. tygodniu życia zarodkowego w ścianie pęcherzyka żółtkowego (proces hemocytopoezy pierwotnej). W późniejszym okresie rozwoju płodowego komórki krwiotwórcze wędrują do wątroby, gdzie począwszy **od 6. tygodnia rozwoju** rozpoczyna się **erytropoeza**, oraz do śledziony. W 2. miesiącu życia płodowego tworzenie krwi (**hemopoeza**) rozpoczyna się w wątrobie i śledzionie, nieco później dołącza się grasica, która jednak głównie produkuje limfocyty. W okresie **hemopoezy wątrobowej** tworzone są również leukocyty, komórki układu płytkowego oraz erytrocyty. Okres ten trwa prawie do końca ciąży, jednak hemopoeza wątrobowa znacznie się zmniejsza od 5. miesiąca – wtedy rozpoczyna się tworzenie krwi w szpiku kostnym, co daje początek okresowi nazywanemu **hemopoezą szpikową**, trwającemu całe życie. Równolegle powstają obwodowe narządy limfatyczne, które stają się miejscami proliferacji limfocytów. W okresie okołoporodowym hemocytopoeza w wątrobie i śledzionie zanika i od pierwszych tygodni życia pozapłodowego występuje tylko w szpiku kostnym czerwonym i narządach limfopoetycznych.

Szpik kostny, którego otoczenie i ochronę stanowi tkanka kostna, jest bogato unaczyniony, dlatego też wyróżnia się w nim tzw. **przedział śródnaczyniowy** i **zewnątrznaczyniowy**. Zasadniczy składnik przedziału śródnaczyniowego to naczynia zatokowe szpiku, których ścianę tworzy śródbłonek, którego błona podstawna jeśli jest, jest bardzo cienka i niekompletna, a na błonie podstawnej spoczywają komórki przydankowe (przydankowo-siateczkowe), które wypustkami łączą z komórkami siateczki zrębu szpiku. Śródbłonek wraz z komórkami przydankowymi rozdziela przedział śródnaczyniowy od zewnątrznaczyniowego, a przez to przestrzeń zawierającą tkankę krwiotwórczą od krwi krążącej, jest więc barierą, którą muszą przejść nowo powstałe komórki krwi, aby trafić do krążenia. Nazywa się ją **barierą szpikową**, ma właściwości selektywne, jest nieprzepuszczalna dla krwinek niedojrzałych. Przestrzeń określaną jako **przedział zewnątrznaczyniowy** szpiku wypełnia zrąb (stroma) szpiku oraz krew szpikowa. Zrąb szpiku to rusztowanie zbudowane z komórek i substancji międzykomórkowej, które stanowi fizyczną podporę dla komórek krwiotwórczych i wpływa na ich różnicowanie. Zrąb szpiku tworzą od strony ściany kostnej komórki śródkostnej, komórki kościotwórcze i kostne, ale właściwe „rusztowanie" tworzą komórki siateczki wzmocnione włóknami siateczkowymi oraz komórki tłuszczowe. Tkanka zawiera krwiotwórcze komórki macierzyste CFU-F i fibroblasty. Fibroblasty produkują liczne związki białkowe regulujące proces powstawania krwinek (hemocytopoezę). Komórkom zrębu zwykle towarzyszą makrofagi. Wszystkie rodzaje komórek zrębu wywodzą się ze wspólnej komórki macierzystej. Obecność tych komórek w szpiku umożliwia przekształcanie się szpiku żółtego w czerwony oraz tworzenie zrębu szpikowego wraz z tkanką kostną. Zrąb szpiku spełnia rolę strukturalną, odżywczą i regulacyjną w stosunku do komórek, z których wywodzą się wszystkie rodzaje komórek krwi.

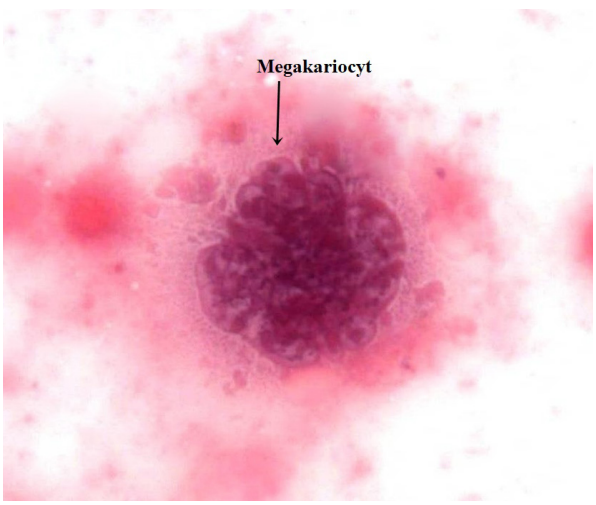
Komórki krwi powstają z **pluripotencjalnych komórek macierzystych** według teorii unitarystycznej. Zgodnie z tą teorią wszystkie krwinki powstają z jednej komórki **macierzystej hemocytoblastu**. Hemocytoblasty mają zdolność proliferacji, a podziały są asymetryczne. Komórki

macierzyste, nazwane też **komórkami pnia** tkanki krwiotwórczej, zachowują zdolność do samoodtwarzania, a jednocześnie zapoczątkowywania rozwoju wszystkich linii rozwojowych komórek krwi. Cechę tę nazywamy **pluri-** lub **wielopotencjalnością**. Uważa się, że zachowanie przez komórki macierzyste wyjątkowych właściwości, tzn. samoodtwarzania i wielopotencjalności, przez całe życie osobnika uwarunkowane jest oddziaływaniem mikrośrodowiska, jakie tworzy zrąb szpiku. Oddziaływanie komórek mikrośrodowiska krwiotwórczego jest wysoce swoiste i najprawdopodobniej polega na wytwarzaniu i eksponowaniu na swej powierzchni czynników wzrostowych dla komórek macierzystych. Połączenie receptora komórki macierzystej z powierzchniowym czynnikiem wzrostowym powoduje jej aktywację i proliferację. Obok powierzchniowych czynników wzrostowych istnieją liczne czynniki, które sterują procesem powstawania elementów morfotycznych – **hemopoezą**. Należą do nich czynniki produkowane przez same komórki krwi (**Tab. 5**). Czynnikami oddziałującymi na komórki macierzyste są: IL-1 produkowana przez makrofagi, oraz IL-3 i IL-6 produkowane przez limfocyty T. Pierwszy etap różnicowania komórki macierzystej to powstanie komórek określanych jako ukierunkowane na linię **limfocytarną** i **szpikową**. **Linia limfocytarna** następnie dzieli się na linię **pre-limfocytów T**, które po przejściu do krwi krążącej dalszy rozwój odbywają w grasicy, oraz linię **pre-limfocytów B**, które znaczną część rozwoju u ssaków, w tym i człowieka, odbywają w szpiku. **Linia szpikowa** dzieli się na linie reprezentowane przez komórki ukierunkowane dla **erytrocytów**, **granulocytów** i **monocytów (wspólna)** oraz **megakariocytów** (**Fot. 55, 56**).

Różnicowanie i proliferacja komórek ukierunkowanych wymaga działania odpowiednich czynników stymulujących. W odniesieniu do szeregu rozwojowego erytrocytów takim czynnikiem jest **EPO** – hormon glikoproteidowy zawierający stosunkowo dużo kwasu sialowego (około 10,5%). Powstaje głównie w nerkach, a czynnikiem warunkującym natężenie jej produkcji jest prężność tlenu we krwi dopływającej do nerek. Ponieważ prężność tlenu zależy od ilości erytrocytów, w ten sposób istnieje sprzężenie zwrotne regulujące natężenie produkcji erytrocytów w szpiku. Jednak o natężeniu tej produkcji decyduje nie tylko stężenie erytropoetyny. Konieczne jest żelazo, witamina B_{12} i kwas foliowy. Żelazo magazynowane jest w szpiku, jak również poza szpikiem w postaci ferrytyny i hemosyderyny. Komórka ukierunkowana erytrocytarna, szczególnie we wczesnych okresach różnicowania, podobna jest do komórki macierzystej, a więc zbliżona wyglądem do limfocytu, i nie można jej zidentyfikować prostym barwieniem cytologicznym. Zadaniami szpiku są: wytwarzanie wszystkich rodzajów komórek krwi, komórek tucznych i dendrytycznych, odnowa komórek macierzystych, niszczenie zużytych lub uszkodzonych erytrocytów, przechowywanie żelaza.



Fot. 55. Rozmaz szpiku kostnego – megakariocyty (H+E)



Fot. 56. Rozmaz szpiku kostnego – megakariocyt (H+E)

Erytropoeza

Jest to proces powstawania erytrocytów. Krwinki czerwone powstają w szpiku kostnym ze wspólnej dla wszystkich komórek krwi komórki macierzystej (komórki pluripotencjalnej powstającej z mezenchymy). Proces tworzenia krwinek czerwonych, który polega na redukcji ilości organelli komórko-

wych, sprzyja maksymalizacji zawartości hemoglobiny w cytoplazmie. Erytropoeza jest procesem bardzo dynamicznym, na który wpływa wiele czynników. Należą do nich: EPO, witamina B_{12}, żelazo, kwas foliowy, a także hormon wzrostu, tyroksyna, testosteron i kortyzon. Z komórki pluripotencjalnej powstają kolejno: **proerytroblast**, **erytroblast zasadochłonny** (normoblast wczesny), **erytroblast wielobarwliwy/polichromatofilny** (normoblast pośredni), **erytroblast kwasochłonny (normoblast)**, **retikulocyt**, **erytrocyt**.

Tab. 5. Ważniejsze czynniki wpływające na hemopoezę

Czynnik	Komórki produkujące	Działanie
Czynnik komórek macierzystych (SCF)	komórki zrębu szpiku, śródbłonek	pobudza proliferację komórek macierzystych i progenitorowych
Czynnik pobudzający pokolenie granulocytów i makrofagów (GM-CSF)	makrofagi, limfocyty, śródbłonek	pobudza proliferację i różnicowanie prekursorów granulocytów i monocytów
Czynnik pobudzający kolonie granulocytów (G-CSF)	makrofagi, limfocyty, śródbłonek	pobudza proliferację i różnicowanie prekursorów granulocytów
Czynnik pobudzający kolonie makrofagów (M-CSF)	komórki zrębu szpiku, osteoblasty	pobudza proliferację i różnicowanie prekursorów monocytów
Interleukiny	komórki zrębu szpiku, limfocyty, makrofagi	pobudzają proliferację i różnicowanie prekursorów różnych linii
Erytropoetyna	komórki nerek i wątroby	pobudza proliferację i różnicowanie prekursorów erytrocytów
Trombopoetyna	komórki wątroby i nerek	pobudza proliferację i różnicowanie prekursorów megakariocytów

Proerytroblast jest komórką o średnicy 20–25 μm, z dużym jądrem stanowiącym 80% komórki. Jądro proerytroblastu z rozproszoną chromatyną posiada jedno lub dwa jąderka, a cytoplazma – dzięki zawartości dużej ilości polirybosomów i siateczki śródplazmatycznej, AG – jest silnie zasadochłonna. **Erytroblast zasadochłonny** powstaje w wyniku podziałów mitotycznych proerytroblastu. Jest komórką mniejszą, o średnicy około 16–18 μm. Posiada duże jądro, bardziej zbite jąderka są niewidoczne. Cytoplazma zawiera wiele polirybosomów, dlatego barwi się zasadochłonnie. To stadium rozwojowe zwane jest inaczej normoblastem wczesnym, gdyż na tym etapie dochodzi do rozpoczęcia syntezy hemoglobiny. **Erytroblast wielobarwliwy (polichromatofilny)** jest nieco mniejszy od erytroblastu zasadochłonnego, z którego powstaje. Ma średnicę około 12–15 μm, jądro mocno skondensowane i towarzyszą mu charakterystyczne drobne fragmenty materiału jądrowego pod postacią ciałek Howella-Jolly'ego. Cechą charakterystyczną tej komórki jest wielobarwliwa cytoplazma związana z pojawianiem się w niej hemoglobiny. Miejsca zasadochłonne, w których występują jeszcze polirybosomy, przeplatają się z kwasochłonnymi rejonami, gdzie znajduje się hemoglobina. Komórki te zawierają także w swej cytoplazmie białkowe ziarna – syderosomy – zbudowane z ferrytyny, białka wiążącego żelazo, niezbędnego do produkcji hemoglobiny. Ma jeszcze zdolność do dzielenia się. **Erytroblast kwasochłonny**, zwany inaczej **normoblastem**, jest komórką o średnicy około 10–12 μm, początkowo posiadającą jeszcze silnie skondensowane jądro komórkowe, lecz pozbawioną większości organelli komórkowych, w tym polirybosomów. W trakcie dojrzewania i przechodzenia w retikulocyt erytroblast kwasochłonny wydala na zewnątrz jądro wraz z niewielkim rąbkiem cytoplazmy. W ten sposób powstaje **retikulocyt**, który po 1–2 dobach opuszcza szpik i przechodzi przez barierę szpikową do krążenia. Różni się jednak od erytrocytu, gdyż jest nieco od niego większy (około 9 μm) oraz zawiera pewną ilość RNA, który uwidoczniony jest odpowiednim barwieniem w postaci jakby siateczki, stąd nazwa komórki (*reticulum* – siateczka). Ponadto retikulocyty zawierają resztki AG i niewiele mitochondriów. Stanowią one 1–2% erytrocytów i po około dobie stają się dojrzałymi erytrocytami. Czas życia retikulocytów wynosi około 3 dni.

Erytropoeza jest procesem ciągłym, zachodzi w niej: **zmniejszenie się krwinek przy zachowaniu ich okrągłego kształtu, zagęszczenie jądra, które również kształtu okrągłego nie zmienia, oraz zmiany barwliwości cytoplazmy z zasadochłonnej w kwasochłonną.** W tym czasie część z nich dostaje się do krwi obwodowej, stanowiąc około 2% erytrocytów. **Cały proces erytropoezy trwa 5–7 dni.**

Granulopoeza

Wspólna komórka ukierunkowana dla granulocytów i monocytów najpierw różnicuje się w dwie linie: **granulocytarną** i **monocytarną**. Monocytar-

na daje w końcu **monocyty**, a następnie **makrofagi tkankowe**, a granulocytarna trzy rodzaje **granulocytów**, przy czym pierwsze stadia różnicowania są wspólne dla tych trzech rodzajów. Na komórki ukierunkowane dla granulocytów i monocytów oddziałują następujące czynniki: GM-CSF produkowany przez limfocyty T i fibroblasty oraz M-CSF produkowany przez fibroblasty i komórki śródbłonka.

Pierwszym stadium, które identyfikuje się cytologicznie, jest **mieloblast** – duża (około 20 μm), okrągła lub prawie okrągła komórka o jądrze z rozproszoną chromatyną i 1–3 jąderkami, cytoplazma zawiera liczne mitochondria. Jest mniej zasadochłonna niż proerytroblast, co pozwala ją od niego odróżnić. Mieloblast przekształca się w **promielocyt**. Jest większy niż mieloblast (około 25 μm). Jądro owalne leży mimośrodkowo, cytoplazma zawiera ziarna azurofilne, które powstają w AG i zawierają enzymy lizosomalne. Promielocyt przekształca się w **mielocyt**, który zapoczątkowuje trzy linie granulocytarne, zawiera obok licznych ziaren azurofilnych ziarna specyficzne, odpowiednio: obojętnochłonne, kwasochłonne i zasadochłonne. Mielocyt jest nieco mniejszy od promielocytu, ma jądro wyraźnie owalne lub lekko nerkowate, leżące przy błonie komórkowej. Komórki mają zachowaną zdolność do dzielenia. Natomiast następne stadium – **metamielocyty** – nie dzieli się. Jądro jest wyraźnie nerkowate, a jego chromatyna zagęszczona. Liczba ziaren specyficznych wyraźnie wzrasta. Metamielocyt może już opuścić szpik i w przypadku metamielocytu zasadochłonnego niewiele się różni od postaci dojrzałej. Metamielocyt obojętnochłonny przyjmuje postać granulocytu z jądrem pałeczkowatym, który stanowi 3–5% leukocytów krwi obwodowej. Przekształca się w granulocyt z jądrem płatowatym. Granulocyty obojętnochłonne, które stanowią największą populację leukocytów (60–70%), zajmują w organizmie cztery przedziały czynnościowe:

- przedział szpikowy komórek różnicujących się,
- przedział rezerwy szpikowej,
- przedział granulocytów krążących,
- przedział granulocytów znajdujących się w układzie naczyniowym, ale niekrążących (pula marginalna).

Liczba granulocytów we krwi krążącej jest efektem przesunięć między tymi przedziałami i zasadniczo zależy od tempa produkcji granulocytów przez szpik, gdyż żyją one krótko (kilka godzin do 2 dni np. w tkankach). Różnicowanie i proliferacja granulocytów wszystkich trzech rodzajów wymaga obecności czynników stymulujących. Jest to grupa różnych czynników produkowanych przez zrąb szpiku, makrofagi, śródbłonki i pobudzone limfocyty, co wskazuje na sprzężenie czynnościowe z układem immunologicznym. W trakcie różnicowania się komórki układu krwiotwórczego wykazują ekspresję na swojej powierzchni cząsteczek określanych jako antygeny różnicowania, gdyż mogą one być wykorzystywane jako markery stopnia zróżnicowania komórek. Mogą także służyć do identyfikowania linii rozwojowej, do której należą. Cały proces powstawania poszczególnych dojrzałych granulocytów trwa od **3–9 dni**.

Powstawanie płytek krwi (trombopoeza)

Komórki ukierunkowane linii płytkowej różnicują się w wielkie komórki nazwane **megakarioblastami (15–50 μm)**. Mają one owalne lub nerkowate jądro, z licznymi jąderkami. Cytoplazma zawiera liczne rybosomy, przez co jest silnie zasadochłonna. Ponieważ za licznymi podziałami jądra megakarioblastu nie dochodzi do równoległego podziału cytoplazmy, to powstająca z niego kolejna komórka jest duża i ma duże, poliploidalne jądro. Komórka ta przekształca się w **megakariocyt** (niektórzy wyróżniają stadium promegakariocytu), większy (120–150 μm), zawierający wielopłatowe jądro. Megakariocyt jest komórką poliploidalną (16–64 n) (**Fot. 55, 56**). Cytoplazma zawiera liczne ziarna azurofilne tworzone w AG. Dojrzały megakariocyt ma obfitą siateczkę śródplazmatyczną, która tworzy tzw. kanały demarkacyjne. Kanały te, łącząc się ze sobą, wyodrębniają fragmenty cytoplazmy, które po oddzieleniu się tworzą płytki krwi. Ma to następować wewnątrz zatok szpikowych, gdyż leżące blisko ścian naczyń megakariocyty częścią cytoplazmy przechodzą do światła zatok. Istnieją dane wskazujące na to, że płytki krwi mogą powstawać również poza szpikiem, a mianowicie w naczyniach płucnych. Końcowym efektem tych podziałów jest **powstanie płytek krwi**. Podobnie jak różnicowanie innych komórek ukierunkowanych, rozwój linii megakariocytów wymaga czynnika stymulującego. Jest nim limfokina: Mg-CSF. Natomiast dalszy rozwój w megakarioblast i przekształcenie się w megakariocyt zależy od obecności **trombopoetyny** produkowanej głównie przez nerki. Cały proces powstawania płytek krwi trwa około **4–5 dni.**

Monopoeza

Jest procesem tworzenia monocytów. Z prekursorowej komórki macierzystej powstają kolejno: **monoblast**, **promonocyt** i **monocyt**. **Monoblast** występuje na terenie szpiku kostnego i ze względu na morfologiczne podobieństwo do mieloblastów jest trudny do zidentyfikowania. Kolejną komórką w rozwoju jest **promonocyt**. Posiada on duże jadro z nieskondensowaną chromatyną. Zasadochłonna cytoplazma zawiera polirybosomy. Monoblasty i promonocyty są **aktywne mitotycznie**. **Monocyty** występujące w szpiku kostnym i we krwi obwodowej mają duże nerkowate jadro zlokalizowane centralnie, a ich cechą charakterystyczną są ziarnistości pierwotne w cytoplazmie i małe wakuole. Po około 14 godzinach przebywania w krwiobiegu monocyty migrują do tkanek (płuc, śledziony, wątroby, węzłów chłonnych, otrzewnej, przewodu pokarmowego, kości), gdzie różnicują się w niejednorodne, tkankowo-specyficzne **makrofagi (histiocyty)**. Makrofagi wykazują dużą ruchliwość i chemotaksję w stosunku do obumarłych tkanek, drobnoustrojów i mediatorów procesu zapalnego. Mają bardzo dużą zdolność do fagocytozy i większą w porównaniu z monocytami liczbę lizosomów. Proces monopoezy trwa około **1–3 dni**.

Limfopoeza

Powstawanie limfocytów rozpoczyna się od komórki macierzystej szpiku kostnego (komórki pluripotencjalnej). W procesie powstawania limfocytów można wyróżnić jedynie dwie formy przejściowe: **limfoblast** i **prolimfocyt**. Główną tendencją w powstawaniu limfocytów jest stopniowe zmniejszanie się rozmiarów komórki. **Limfoblasty** są komórkami o dużym jądrze komórkowym, z luźną chromatyną i dużym jąderkiem. Ich cytoplazma zawiera dużo polirybosomów i niewielką ilość cystern siateczki endoplazmatycznej. Dojrzałe limfocyty mają okrągłe lub lekko przewężone jadro ze skondensowaną chromatyną. Cytoplazma jest lekko zasadochłonna i pozbawiona ziarnistości.

TKANKI MIĘŚNIOWE

Tkanki mięśniowe wywodzą się z mezodermy, nie zawierają substancji międzykomórkowej, a między strukturami budulcowymi występuje unaczyniona i unerwiona tkanka łączna włóknista luźna. Komórki mięśni szkieletowych powstają z fragmentów mezodermy zwanych **miotomami**. Komórki miotomów przekształcają się w prekursory komórek mięśniowych zwane **mioblastami**. W dalszym etapie embriogenezy każde włókno mięśniowe powstaje przez połączenie się tych komórek (mioblastów). W 4. tygodniu rozwoju zarodkowego mioblasty ulegają fuzji, tworząc **miotubule**. W miotubulach dochodzi do wytworzenia **filamentów** – **miozynowych** i **aktynowych**. Mioblasty, które nie uległy fuzji, tworzą niewielką populację rezerwowych komórek progenitorowych mięśni szkieletowych, zwanych **komórkami satelitarnymi**. Komórki te znajdują się w stanie spoczynku i uaktywniają się w razie potrzeby (regeneracja mięśnia po uszkodzeniu, intensywne treningi). Wzrost mięśni odbywa się poprzez zwiększenie liczby miotubul oraz poprzez zwiększenie ich masy.

Wyróżnia się cztery typy komórek, które posiadają zdolność kurczenia się:
- **komórki lub włókna mięśniowe**,
- **perycyty**,
- **komórki mioepitelialne**,
- **miofibroblasty**.

Wyodrębnia się następujące rodzaje tkanki mięśniowej:
- **tkankę mięśniową poprzecznie prążkowaną szkieletową**,
- **tkankę mięśniową poprzecznie prążkowaną sercową**,
- **tkankę mięśniową gładką niewykazującą poprzecznego prążkowania**.

Zarówno tkanka mięśniowa szkieletowa, jak i tkanka mięśniowa mięśnia sercowego wykazuje w mikroskopie świetlnym charakterystyczne prążkowanie związane z wzajemnym, naprzemiennym ułożeniem się **filamentów grubych** i **cienkich**. W stosunku do tkanki mięśniowej zwyczajowo stosuje się specjalne nazwy wywodzące się z języka greckiego, które opisują poszczególne jej składniki. Cytoplazma komórek mięśniowych nazywana jest **sarkoplazmą**, błona komórkowa – **sarkolemą**, mitochondria – **sarkosomami**, a siateczka śródplazmatyczna – **siateczką sarkoplazmatyczną** (gr. *sarkon* – **mięso**).

Cechami histologicznymi wspólnymi dla całej tkanki mięśniowej są:
- **mezodermalne pochodzenie**,
- **pomiędzy elementami budulcowymi występowanie tkanki łącznej włóknistej luźnej, bogato unaczynionej i unerwionej**,
- **obecność miofilamentów**,

– **wydłużony kształt elementów budulcowych równoległy do osi kurczliwej**,
– **obecności w sarkoplazmie licznych sarkosomów oraz siateczki sarkoplazmatycznej**.

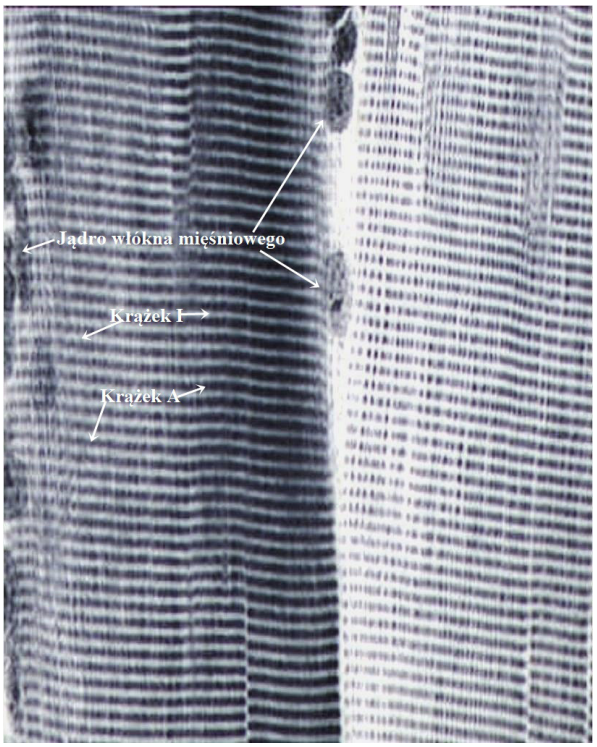
Mięsień szkieletowy

Mięsień szkieletowy zbudowany jest z równolegle ułożonych **włókien mięśniowych**. Cały mięsień otacza tkanka łączna zwana **namięsną** (*epimysium*), której pasma wnikają do wnętrza, rozdzielając włókna mięśniowe na pęczki. Tkanka łączna otaczająca pęczki nazywa się **omięsną** (*perimysium*). Każde pojedyncze włókno otoczone jest **blaszką zewnętrzną** (**błona podstawna** zwana też **śródmięsną**; *endomysium*). Tkanka łączna pełni bardzo ważną rolę, ponieważ łączy włókna mięśniowe, posiada liczne naczynia krwionośne i włókna nerwowe oraz łączy mięśnie z kośćmi za pomocą ścięgien. Wszystkie włókna mięśniowe otoczone są siecią naczyń włosowatych. Do każdego włókna mięśniowego dochodzi zakończenie nerwu ruchowego zwane **płytką motoryczną** lub **połączeniem nerwowo-mięśniowym (synapsą akso-mięśniową)**.

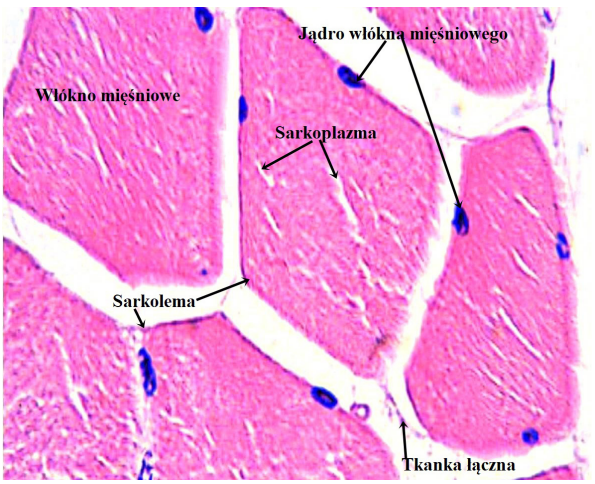
Tkanka mięśniowa poprzecznie prążkowana szkieletowa

Związana jest ze szkieletem i budują ją **włókna mięśniowe** poprzecznie prążkowane. Włókna są wydłużonymi cylindrami ułożonymi równolegle do siebie, długości około 1–5 cm, czasami do 12 cm, szerokości około 20–120 μm. Każde włókno otoczone jest błoną komórkową – **sarkolemą**, która wypełniona jest cytoplazmą – **sarkoplazmą**. Pod sarkoplazmą położone są owalne jądra w liczbie dochodzącej nawet do 120. Jednostką budulcową jest twór syncytialny – **włókno mięśniowe**, ponieważ w trakcie rozwoju intensywnie dzieliły się jądra komórkowe, bez równoczesnego podziału cytoplazmy (**Fot. 57, 58**).

Włókna szkieletowe wykazują poprzeczne prążkowanie w postaci **krążków (prążków) jasnych izotropowych (I)** pojedynczo załamujących światło, leżących naprzemiennie z **krążkami ciemnymi anizotropowymi (A)** podwójnie załamującymi światło. Głównym składnikiem sarkoplazmy włókna mięśniowego są **włókienka kurczliwe** zwane **miofibrylami**, ułożone w pęczki, pooddzielane pasmami sarkoplazmy. W przekroju podłużnym włókien tworzą charakterystyczne struktury nazywane **kolumienkami kurczliwymi**. Każda miofibryla nie jest jednorodna w swojej budowie. W mikroskopie świetlnym obserwujemy regularnie, naprzemiennie występujące **krążki/prążki ciemne** i **jasne**, które we wszystkich miofibrylach układają się mniej więcej na tym



Fot. 57. Tkanka mięśniowa poprzecznie prążkowana szkieletowa – przekrój podłużny (hematoksylina żelazista)

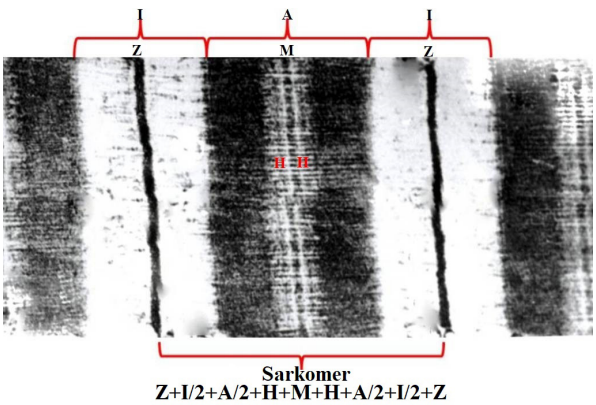


Fot. 58. Tkanka mięśniowa poprzecznie prążkowana szkieletowa – przekrój poprzeczny – pola włókienek mięśniowych (H+E)

samym poziomie, co w konsekwencji daje poprzeczne prążkowanie włókien mięśniowych. W świetle spolaryzowanym krążki ciemne wykazują **dwułom-**

ność (anizotropię) i dlatego nazywane są **prążkami/krążkami A**, krążki jasne natomiast wykazują znikomą dwułomność, są **izotropowe**, dlatego są określane jako **prążki I**. Prążek A w swojej części środkowej jest podzielony jaśniejszą linią zwaną **prążkiem H**, w środku którego znajduje się ciemniejsza linia zwana **linią M**. Głównym składnikiem prążka H jest enzym **kinaza kreatynowa**, który katalizuje tworzenie się ATP z ADP i fosfokreatyny. W trakcie skurczu prążek ten ulega znacznemu zawężeniu.

Jednostką **strukturalno-czynnościową włókna szkieletowego** jest **sarkomer**. To fragment miofibryli zawarty pomiędzy dwiema błonami granicznymi Z. Jego długość w fazie relaksacyjnej mięśnia szkieletowego wynosi około 2–3 μm. **Sarkomer** obejmuje dwie połowy prążka I oraz cały prążek A. W **prążku I** znajdują się głównie **filamenty aktynowe (cienkie)**, natomiast w **prążku A** występują zarówno **filamenty aktynowe** oraz leżące równolegle między nimi **filamenty miozynowe (grube)**. Sarkomer wyraża się wzorem: **Z+I/2+A/2+H+M+H+A/2+I/2+Z** (**Fot. 59**).



Fot. 59. Elektronogram miofibryl z zaznaczonym sarkomerem

We wszystkich miofibrylach sarkomerów jest bardzo dużo. Miofibryle zbudowane są z mniejszych jednostek zwanych **miofilamentami**:

- **miofilamenty cienkie** (długości około 1 μm), zbudowane z **aktyny F**, **tropomiozyny** oraz kompleksu **troponiny**,
- **miofilamenty grube** (12 nm), zbudowane z **miozyny** II; każdy miofilament gruby składa się z 200–300 cząstek miozyny II.

Krążek I w sarkomerze budują **miofilamenty cienkie – aktynowe**, przytwierdzone do błony granicznej Z, natomiast krążek **A – miofilamenty grube – miozynowe** oraz **miofilamenty cienkie**.

Organizacja przestrzenna białek kurczliwych

W przekroju poprzecznym sarkomeru na wysokości krążka A widoczny jest **heksagonalny układ miofilamentów** – każdy miofilament **miozynowy** otoczony jest przez sześć sąsiadujących z nim **miofilamentów aktynowych**. W **układzie trigonalnym** każdy **miofilament aktynowy** otoczony jest przez trzy sąsiadujące z nim **miofilamenty miozynowe**.

Miofilament cienki

Miofilament cienki, zwany aktynowym, ma około 1 μm długości. Składa się z dwóch łańcuchów polipeptydowych noszących nazwę aktyny F, zwiniętych w α-helisę i zbudowanych z kulistych podjednostek aktyny zwanych aktyną G. Z jednej strony włókno aktynowe wiąże się za pomocą białka α-aktyniny z białkami błony granicznej Z dzięki **α-aktyninie**, **winkulinie** i **nebulinie** na wysokości prążka M jest stabilizowane białkiem przykrywającym aktynę.

Każda cząstka G-aktyny ma miejsce wiążące dla miozyny. W regularnych odstępach z α-helisą łączą się **tropomiozyna** i kompleks **troponinowy**. **Tropomiozyna** jest długim, dwufibrylarnym białkiem owijającym się dookoła filamentu aktynowego, dzięki czemu zapewnia mu stabilizację i usztywnienie. Drugim białkiem odgrywającym kluczową rolę w regulacji skurczu mięśnia jest **troponina** stanowiąca kompleks białkowy zbudowany z trzech białek: **troponiny C**, **troponiny T** oraz **troponiny I**. Troponina C jest najmniejszą podjednostką kompleksu wiążącą się z jonami wapniowymi, a tym samym zapoczątkowującą fazę skurczu. Jest obecna jedynie w mięśniach poprzecznie prążkowanych. Troponina T wiąże cały kompleks troponinowy z tropomiozyną, natomiast troponina I (związana z aktyną) hamuje interakcję aktyny z miozyną. W stanie spoczynku tropomiozyna oraz kompleks troponinowy maskują miejsca wiążące miozynę na nici F-aktyny.

Miofilament gruby

Miofilament gruby, zwany miozynowym, ma około 1,5 μm długości. Zbudowany jest z białka fibrylarnego zwanego miozyną oraz białka C, które spajają cząsteczki miozyny. W skład budowy miofilamentu wchodzą dwa łańcuchy ciężkie oraz cztery łańcuchy

lekkie połączone z główką miozyny. Dwa łańcuchy lekkie stanowią **miozynę lekką strukturalną**, pozostałe dwa – **miozynę lekką regulatorową**. Fosforylacja przez enzym kinazę regulatorowego łańcucha lekkiego miozyny inicjuje skurcz komórki mięśniowej gładkiej. Główka miozyny ciężkiej posiada dwa miejsca wiążące – jedno dla cząstki ATP, drugie dla aktyny – co stanowi strukturalno-czynnościowe podłoże wzajemnego oddziaływania miozyny i aktyny. Miofilamenty grube połączone są także z liniami Z za pomocą bardzo delikatnych włókienek zbudowanych z białka **titiny**. Obok tropomiozyny i troponiny wśród dodatkowych białek pozostających w łączności z **filamentami aktyno-miozynowymi** zaangażowanymi w czynność sarkomeru wyróżniamy m.in.: **a-aktyninę**, **konektynę**, **nebulinę**, **tropomodulinę**, **dystrofinę**, **miomezynę** oraz **desminę**. Filamenty desminowe należą do filamentów pośrednich. Białko to tworzy potrójną nić przebiegającą prostopadle do przebiegu sarkomeru, łącząc poszczególne miofibryle na poziomie prążka Z. Desmina zakotwicza miofibryle do sarkolemy w jej wyspecjalizowanym obszarze zwanym **kostamerem**.

W sarkoplazmie włókna mięśniowego występują liczne mitochondria (**sarkosomy**), których zadaniem jest dostarczenie energii niezbędnej dla skurczu, AG, glikogen i mioglobina. Szczególnie dobrze rozwinięte jest **SER** zwane **siateczką sarkoplazmatyczną**, tworzące system kanalików oplatających każdą miofibrylę. Składa się ona z **cystern brzeżnych (zbiorników końcowych)** otaczających poprzecznie wszystkie miofibryle na **granicy krążków A** i **I**. Cysterny brzeżne są rezerwuarem jonów wapniowych związanych z białkiem **kalsekwestryną**. W błonie cystern brzeżnych znajdują się kanały dla jonów Ca^{2+}, które otwierane są w następstwie zmian potencjału elektrycznego. Cysterny brzeżne są dwie i nazwano je **diadą mięśniową**. Drugim rodzajem kanalików siateczki są **kanaliki podłużne** otaczające miofibryle podłużnie na wysokości **krążków A** i **I**. Cysterny brzeżne i kanaliki podłużne łączą się ze sobą. Siateczka sarkoplazmatyczna odpowiedzialna jest za magazynowanie jonów Ca^{2+} podczas rozkurczu i uwalnianie ich do sarkoplazmy podczas skurczu. Oprócz siateczki sarkoplazmatycznej we włóknie mięśniowym występują **kanaliki systemu T** jako wpuklenia sarkolemy. Wnikają one do sarkoplazmy, otaczając poprzecznie miofibryle na **granicy krążków A** i **I**. Kanaliki systemu T wchodzą pomiędzy diadę mięśniową, tworząc z nią **triadę mięśniową**. Odpowiedzialne są za **przenoszenie impulsów nerwowych z sarkolemy do wszystkich sarkomerów**. Skurcz włókien mięśniowych szkieletowych zależny jest od naszej woli. Na powierzchni włókna mięśniowego znajdują się małe, otoczone własną błoną podstawną **komórki satelitarne** o małym stopniu zróżnicowania. Posiadają one zdolność przekształcania się w pełni zróżnicowane włókno mięśniowe w przypadku uszkodzenia tkanki mięśniowej.

Mechanizm skurczu

Mechanizm skurczu tłumaczy teoria ślizgowa, według której miofilamenty cienkie wślizgują się pomiędzy miofilamenty grube, dochodząc do błony środkowej M, zachowując swoją długości. Podczas skurczu zanikają krążki H w prążku A, co w konsekwencji powoduje równoczesne skracanie długości wszystkich sarkomerów we włóknie mięśniowym. Bodziec nerwowy w postaci uwolnionej w **płytce ruchowej (motorycznej) ACh** wywołuje depolaryzacje sarkolemy, w tym wszystkich kanalików systemu T. Depolaryzacja kanalików systemu T skutkuje aktywacją **receptorów ryanodynowych** (ang. *ryanodine-sensitive Ca^{2+} channel*) **siateczki sarkoplazmatycznej**, szczególnie licznych w **obrębie cystern brzeżnych**, których następstwem jest uwolnienie jonów wapniowych do sarkoplazmy. Jony wapniowe wiążą się z **troponiną C**, inicjując skurcz włókna mięśniowego. Powrót jonów wapniowych do siateczki sarkoplazmatycznej jest uzależniony od ATP-azy zależnej od jonów wapniowych. Wewnątrz siateczki sarkoplazmatycznej Ca^{2+} wiązane są z białkiem **kalsekwestryną**, natomiast troponina C, wiążąc Ca^{2+}, zmienia swoją konfigurację, przesuwając tropomiozynę, a tym samym odsłaniając miejsce wiązania miozyny na helisie aktyny. Konsekwencją tych zmian jest umożliwienie wiązania aktyny z miozyną, które uaktywnia ATP-azowe właściwości główek miozyny. Przejściowo związany z miozyną ATP ulega hydrolizie, część wyzwolonej energii obraca aktynę, powodując wsunięcie się filamentów aktynowych pomiędzy miozynowe, a w efekcie skurcz włókna mięśniowego. Sekwencyjność tego procesu obejmuje pięć faz:

- faza pierwsza (początkowa): główka miozyny jest silnie związana z cząstką aktyny filamentu cienkiego (ATP jest nieobecny w obrębie główki miozyny),
- faza druga: przyłączenie cząstki ATP do główki miozyny powodujące zmiany konformacyjne

w obrębie miejsca wiążącego aktynę, w wyniku czego główka miozyny traci kontakt z aktyną filamentu cienkiego,
- faza trzecia: hydroliza związanego ATP z wytworzeniem ADP oraz uwolnieniem nieorganicznego fosforanu; główka miozyny przesuwa się względem aktyny o około 5 nm,
- faza czwarta: jest następstwem uwolnienia fosforanu z główki miozyny ze słabym wiązaniem z nowym miejscem wiążącym na aktynie; dochodzi do wzrostu powinowactwa aktyno-miozynowego, a główka miozyny generuje siłę powodującą powrót główki do pozycji sprzed skurczu; główna faza skurczu, podczas której miozyna uwalnia ADP,
- faza piąta: wynika z ponownego silnego związania się główki miozyny z nowym miejscem wiążącym na aktynie i cykl się powtarza.

Mięśnie szkieletowe podlegają woli człowieka. Tylko nieliczne z nich podlegają kontroli układu autonomicznego. Są nimi: mięśnie ucha środkowego, niektóre włókna mięśni oddechowych, mięsień opuszkowo-jamisty, kulszowo-jamisty, mięsień dźwigacz jądra oraz część włókien mięśni przełyku.

Tradycyjny podział włókien mięśniowych oparty jest na szybkości skurczu oraz aktywności enzymów oksydacyjnych, głównie dehydrogenazy bursztynianowej. Zawartość każdego z typów włókien jest zmienna w zależności od rodzaju mięśnia, a także jest różna u różnych osób:

1. **Białe** (szybko-kurczliwe) cechują się większą średnicą, posiadają mniejszą liczbę mitochondriów, a także mniejszy udział sarkoplazmy w budowie włókien. Są zdolne do większego wysiłku (ale krótszego), zużywają bardzo szybko ATP i są bardziej podatne do akumulacji kwasu mlekowego, mają większą zawartością miofibryli, a mniejszą – mioglobiny. Włókna te szybciej się kurczą, dysponując dużą siłą skurczu (mięśnie ramion) oraz znaczną precyzją (mięśnie palców). Do typowych mięśni białych zaliczyć można mięśnie piersiowe u drobiu. Włókna te szybciej ulegają znużeniu, są bardziej podatne do akumulacji kwasu mlekowego. Sprinterzy oraz osoby podnoszące ciężary dążą do posiadania jak największej liczby tych włókien,
2. **Czerwone** (wolno-kurczliwe) o mniejszej średnicy, wyższej zawartości mioglobiny i liczbie mitochondriów oraz bogatsze w siateczkę sarkoplazmatyczną. Przechowują tlen w mioglobinie, podlegają metabolizmowi aerobowemu, związane są z wytrzymałością. Wolniej się kurczą, wolniej produkują ATP, ale jednocześnie trudniej ulegają znużeniu. Maratończycy dążą do posiadania jak największej ilości tych włókien. Włókna czerwone występują w dużej liczbie w mięśniach gałki ocznej i mięśniach oddechowych oraz mięśniach grzbietu, języka.
3. **Pośrednie** – mają cechy pośrednie obu powyższych typów włókien (**Tab. 6**).

Tab. 6. Procentowa zawartość mięśni czerwonych i białych w wybranych grupach mięśni

Grupa mięśniowa	% włókien czerwonych	% włókien białych
Barki (naramienne)	70–80	20–30
Klatka piersiowa	45–60	40–55
Najszersze grzbietu	55–65	35–45
Uda	55	45
Dwugłowy ramienia (biceps)	50	50
Trójgłowy ramienia (triceps)	20–40	60–80
Przedramiona	80–100	0–20
Łydki	80–100	0–20
Brzuch	60–80	20–40

Aspekt kliniczny

Miastenia jest nabytym schorzeniem należącym do chorób nerwowo-mięśniowych. To choroba autoimmunologiczna, w której nieprawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy atakuje własne komórki. W miastenii dochodzi do produkcji przeciwciał skierowanych przeciwko receptorom dla ACH – neuroprzekaźnika uwalnianego z zakończeń nerwowych zaopatrujących włókna mięśniowe. W prawidłowo funkcjonującym mięśniu obecność ACH jest sygnałem do rozpoczęcia szeregu reakcji prowadzących do skurczu. Aby to nastąpiło, musi się ona połączyć z receptorem na komórce mięśniowej. U chorych na miastenię receptory te są blokowane przez przeciwciała, co uniemożliwia to połączenie. Miastenia objawia się osłabieniem i zwiększoną podatnością na zmęczenie mięśni.

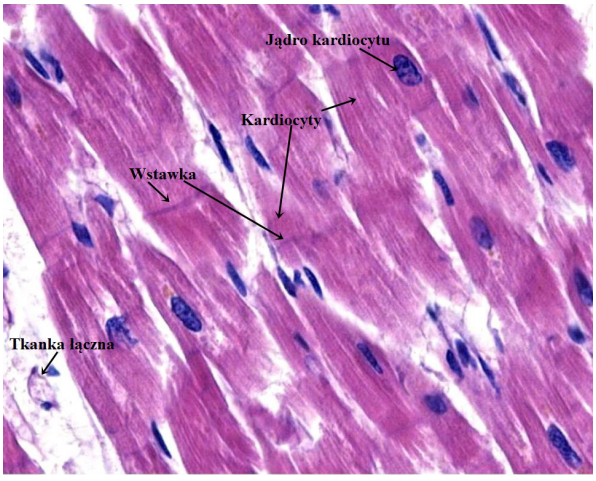
Dystrofia mięśniowa to jedna z najczęściej diagnozowanych chorób dziedzicznych. Jej objawy są zależne od tego, w jakim miejscu umiejscowione są zmiany patologiczne. U podłoża dystrofii leży zanik tkanki mięśniowej, zastąpienie jej tkanką tłuszczową i włóknieniem. Przyczyną dystrofii mięśniowej jest defekt genetyczny w postaci mutacji genu *DMD* (dziedziczy się w sposób recesywny sprzężo-

ny z płcią, z chromosomem X) odpowiedzialnego za dystrofinę (kodowanie białka), która utrzymuje prawidłową strukturę komórek mięśniowych. Pojawia się niemal tylko u chłopców. Jedną z odmian dystrofii mięśniowej jest dystrofia mięśniowa Duchenne'a (DMD) uwarunkowana genetycznie, dziedziczona z płcią. Choroba rozwija się w ciągu 5–15 lat. Podczas tego czasu następuje rozległy zanik oraz niedowład mięśni, który uniemożliwia chodzenie.

Tkanka mięśniowa sercowa

Tkanka mięśniowa poprzecznie prążkowana sercowa powstaje z mezodermy sercotwórczej i buduje ścianę przedsionków oraz komór serca, tworząc mięsień sercowy. Znajduje się również w niewielkich ilościach w ścianie dużych naczyń uchodzących do serca. Tkanka ta składa się z komórek mięśniowych – **kardiocytów (kardiomiocytów)**. Mają one długość około 100–120 μm, a szerokość około 15 μm (**Fot. 60**). W ścianie przedsionków serca tworzą dwie warstwy: **głęboką** i **powierzchowną** wspólną dla obu przedsionków, natomiast ściana komór serca zawiera trzy warstwy kardiocytów: **zewnętrzną** – **skośną**, **środkową** – **okrężną** i **wewnętrzną** – **podłużną**. Pomiędzy komórkami występuje delikatna tkanka łączna zawierająca gęstą sieć naczyń krwionośnych włosowatych układu wieńcowego. Kardiocyt na przekroju podłużnym ma kształt zbliżony do wydłużonego prostokąta. Od jego dłuższych boków odchodzą odgałęzienia, którymi komórki łączą się ze sobą. Bokami krótszymi (biegunowymi) kardiocyty zespolone są ze sobą za pomocą **wstawek** o grubości około 2μm, biegnących poprzecznie do długich osi komórek. Wstawki są granicami między kardiocytami. Kardiocyt otacza **sarkolema** wypełniona **sarkoplazmą**, która zawiera jedno, rzadziej dwa pałeczkowate jądra położone w środku komórki. W sarkoplazmie występują dobrze rozwinięte organelle komórkowe, takie jak: sarkosomy (do 40% objętości komórki), AG, siateczka sarkoplazmatyczna, filamenty pośrednie-desminowe, kwasy tłuszczowe, które są głównym źródłem energii mięśnia sercowego, przechowywane w postaci trójglicerydów zawartych w niewielkich kroplach tłuszczu, ziarenka białek, ziarna glikogenu oraz położone wokół jadra ziarnistości zawierające liofuscynę.

Kardiocyt wykazuje poprzeczne prążkowanie delikatniejsze niż włókna mięśniowe szkieletowe, co wiąże się z obecnością miofibryli zgrupowanych w pęczkach i ułożonych wzdłuż długiej osi komórki. Na przekroju poprzecznym kardiocytu pęczki te tworzą pola włókienek mięśniowych o różnym kształcie i wielkości. W pobliżu jądra brak miofibryl, natomiast w sarkoplazmie tego obszaru znajdują się liczne sarkosomy oraz ziarenka **lipofuscyny** (barwnika odkładanego wewnątrz lizosomów w komórkach postmitotycznych). Miofibryle są podobnie zbudowane jak we włóknie szkieletowym – z krążków I i A tworzących jednostki strukturalno-czynnościowe, czyli **sarkomery**. Miofibryle nie przechodzą do sąsiednich komórek, zakotwiczają się we wstawkach, które są błonami komórkowymi dwóch sąsiednich kardiocytów. Wstawki mają charakter schodkowy, biegnąc zawsze na wysokości błony granicznej Z sarkomeru. W obrębie wstawki znajduje się kilka rodzajów połączeń międzykomórkowych, m.in. **połączenia szczelinowe** (**neksus**, **połączenia komunikacyjne**) położone we fragmentach wstawek biegnących równolegle do miofibryl. Umożliwiają one szybką wymianę jonów między komórkami. Pełnią rolę w szybkim przepływie impulsów elektrycznych z komórki do komórki (stanowią synapsy elektryczne). Do połączeń międzykomórkowych zaliczamy też **obwódki zwierające**, które zapewniają silne połączenia międzykomórkowe niezbędne podczas stałej aktywności mięśnia sercowego, **desmosomy** służące mechanicznemu połączeniu kardiocytów. Występowanie tych połączeń w obrębie wstawek wyjaśnia, dlaczego mięsień sercowy, składając się z wielu komórek, zachowuje się jak jedna jednostka czynnościowa.



Fot. 60. Tkanka mięśniowa poprzecznie prążkowana sercowa – przekrój podłużny (H+E)

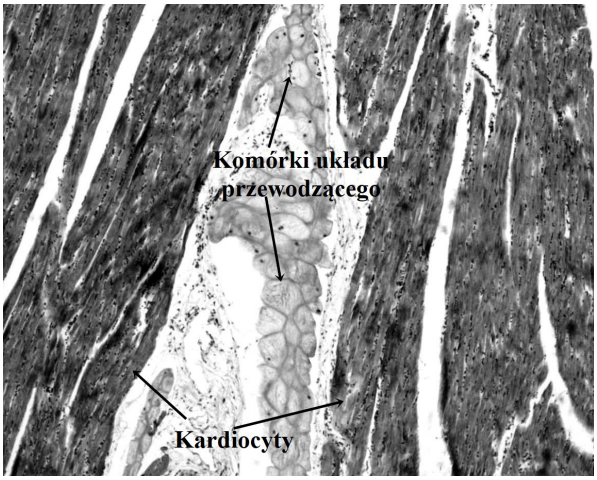
Tak jak we włóknie mięśniowym szkieletowym, występuje **siateczka sarkoplazmatyczna** o podobnej budowie, lecz odmiennej lokalizacji jej ele-

mentów. **Cysterna brzeżna** okala miofibryle **na wysokości krążka I**, tworząc razem z kanalikami systemu T diady mięśniowe położone **po obydwu stronach błony granicznej Z**. **Kanaliki podłużne siateczki** przebiegają na **wysokości krążka A**. Siateczka, podobnie jak we włóknie szkieletowym, gromadzi i uwalnia do sarkoplazmy jony Ca^{2+} niezbędne podczas skurczu. Odmiennie niż we włóknie szkieletowym usytuowane są **kanaliki systemu T** odchodzące od sarkolemy. Opasują one miofibryle na wysokości **błony granicznej Z**. Skurcz kardiocytów generowany jest spontanicznie w ich wnętrzu. Impulsy umożliwiające rytmiczne skurcze są inicjowane, regulowane lokalnie za pomocą układu przewodzącego serca.

Komórki układu bodźczo-przewodzącego

W mięśniu sercowym oprócz kardiocytów występują **komórki układu przewodzącego** oddzielone od właściwego mięśnia sercowego łącznotkankową pochewką (**Fot. 61**). Obszar ten ma powierzchnię 6–7 mm^3, charakteryzuje się występowaniem słabiej barwiących się kardiocytów, które łączą się ze sobą wstawkami, mają większą średnicę niż właściwe kardiocyty, zawierają mało miofibryl ułożonych obwodowo oraz centralnie położone jądro komórkowe. W mięśniówce komór układ przewodzący serca zbudowany jest z komórek zwanych od nazwiska ich odkrywcy komórkami lub włóknami Purkiniego.

Komórki przewodzące tworzą **układ przewodzący serca**. Pełni on podobną rolę do układu nerwowego, posiadając jednocześnie cechy budowy tkanki mięśniowej, i składa się z trzech pięter. Najważniejszym jest **węzeł zatokowo-przedsionkowy** umieszczony w ścianie prawego przedsionka przy ujściu żyły głównej górnej. Jest on „rozrusznikiem" akcji serca, w którym powstają bodźce wywołujące skurcze mięśnia sercowego. Impulsy inicjowane przez komórki tego węzła przemieszczają się wzdłuż kardiocytów obydwu przedsionków, stymulując ich skurcz. Po dotarciu do węzła przedsionkowo-komorowego impuls przechodzi do drugiego piętra, jakim jest węzeł przedsionkowo-komorowy położony w dnie prawego przedsionka (w dolnej części przegrody międzyprzedsionkowej), na granicy przedsionków i komór, w pobliżu zastawki przedsionkowo-komorowej. Wychodząc z węzła, komórki grupują się w **pęczek przedsionkowo-komorowy**, który przechodzi przez otwór w szkielecie serca do przegrody międzykomorowej, gdzie rozgałęzia się na dwie odnogi: prawą i lewą, położone w obrębie śródsierdzia oraz warstwy podwsierdziowej. W pobliżu wierzchołka serca pęczki te dzielą się dalej na podwsierdziową sieć przewodzących komórek mięśnia sercowego nazywanych **włóknami Purkiniego**. Zawierają one duże ilości glikogenu oraz znikomą liczbę położonych obwodowo miofibryl. Przeplatają się dystalnie z właściwymi kardiocytami każdej z komór, co wyzwala jednoczesny skurcz obu komór. Mięsień sercowy jest unerwiony przez włókna nerwowe bezmielinowe układu nerwowego autonomicznego. Zakończenia te dochodzą do komórek przewodzących dwóch pierwszych pięter układu przewodzącego serca, regulując częstość i siłę skurczów. Mięsień sercowy jest bardzo silnie unaczyniony, sieć naczyń włosowatych jest dwukrotnie gęstsza w porównaniu do mięśni szkieletowych. Pomiędzy komórkami sercowymi występują komórki mięśniowe posiadające właściwości endokrynne. W mięśniu sercowym nie znaleziono komórek odpowiadających komórkom satelitarnym mięśni szkieletowych. Wykazano jednak, że w sercu człowieka występuje populacja komórek, które zachowały zdolności podziałów. Jest ona jednak na tyle mała, że przyjmuje się, iż mięsień sercowy nie może się regenerować, a miejsca martwicy mięśnia serca zastępuje tkanka łączna włóknista luźna.



Fot. 61. Komórki układu przewodzącego serca (hematoksylina żelazista)

Aspekt kliniczny

Zapalenie mięśnia sercowego to choroba serca, która często przebiega bez wyraźnych objawów. Stan zapalny w przebiegu choroby obejmuje zarów-

no komórki mięśnia sercowego, jak i naczynia serca. Przyczynami zapalenia mięśnia sercowego mogą być infekcje wirusowe, bakteryjne i grzybicze (wirusy Coxsackie, gronkowiec, paciorkowiec, chlamydia, pneumokoki, grzybica – *candida*), reakcje immunologiczne, choroby metaboliczne i neurologiczne oraz działanie niektórych leków. Zapalenie mięśnia sercowego atakuje środkową warstwę serca, czyli wsierdzie, ale może mu też towarzyszyć zapalenie osierdzia.

Choroba sercowo-naczyniowa (ang. *cardiovascular disease*, CVD) jest jednym z głównych czynników zachorowalności i śmiertelności na świecie. Do ostrego zawału serca dochodzi na skutek zablokowania naczyń wieńcowych, co ogranicza przepływ krwi i powoduje niedokrwienie mięśnia sercowego. Obecnie zawał serca leczy się poprzez udrożnienie tętnic wieńcowych, które skutecznie przywraca przepływ krwi do serca. Zabieg ten nie eliminuje śladowych blizn mięśnia sercowego, które często utrudniają pracę serca i ostatecznie prowadzą do jego niewydolności. Uszkodzona tkanka mięśnia sercowego nie regeneruje się, a po początkowej poprawie może nastąpić remodelowanie serca i przewlekła jego niewydolność.

Tkanka mięśniowa gładka

Najczęściej występuje w postaci pasm w wielu narządach wewnętrznych, np. w ścianach naczyń krwionośnych, a także tworzy błony mięśniowe w układzie pokarmowym, oddechowym, moczowym, rozrodczym męskim i żeńskim, w ścianach przewodów wyprowadzających dużych gruczołów, w torebkach niektórych narządów, w skórze, nerce, śledzionie oraz w oku. Jednostką strukturalną tej tkanki jest komórka mięśniowa zwana **miocytem** (**Fot. 62**). Komórki mięśni gładkich są unerwione przez włókna układu autonomicznego. Miocyty są wydłużonymi wrzecionowatymi komórkami. Otacza je sarkolema, a wypełnia sarkoplazma zawierająca środkowo położone pałeczkowate jądro. W organizmie ssaków miocyty rzadko występują pojedynczo, najczęściej tworzą błony mięśniowe (**Fot. 63**). Średnica miocytu w jego najszerszym miejscu dochodzi do 10 μm. Najkrótsze miocyty znajdują się w błonie środkowej naczyń krwionośnych (długość około 15 μm), najdłuższe – w błonie mięśniowej ciężarnej macicy (do około 500 μm). Włókna siateczkowe tkanki łącznej tworzą zewnętrzną pochewkę otaczającą środkową część miocytów, zaś włókna elastyczne występują na ich końcach. Sarkolema w pewnych miejscach wpukla się do sarkoplazmy, tworząc **bańkowatego kształtu jamki komórkowe – kaweole** przenoszące sygnały skurczowe z powierzchni komórki w głąb sarkoplazmy. Jamki komórkowe są **odpowiednikami kanalików systemu T** włókien szkieletowych. W miocytach **brak miofibryl**, występują jedynie **miofilamenty cienkie** – aktynowe i **grube** – miozynowe oraz filamenty pośrednie – desminowe. Pod sarkolemą w miejscach, gdzie brak kaweol, lokalizują się **taśmy gęste**, a w sarkoplazmie – **ciałka gęste**. **Taśmy** i **ciałka gęste** są w mikroskopie elektronowym widoczne jako bezpostaciowe, elektrono gęste struktury umieszczone w sarkoplazmie. W ich skład wchodzą takie białka, jak **α-aktynina**, mocujące filamenty cienkie w cytoszkielecie komórki.

Elementami aparatu kurczliwego komórki są: **filamenty cienkie zawierające aktynę**, **tropomiozynę** oraz dwa białka specyficzne dla komórek mięśniowych gładkich: kaldesmon oraz **kalponina**, a także **filamenty grube zawierają miozynę II**. W odróżnieniu od mięśni szkieletowych mają one jednokierunkową orientację przestrzenną. W skład białek związanych z aparatem kurczliwym wchodzą: **kinaza łańcuch lekkiego miozyny**, **α-aktynina** oraz **kalmodulina**. Kalmodulina pełni szczególną funkcję, gdyż jest białkiem wiążącym jony Ca^{2+}, analogicznie do troponiny C mięśni szkieletowych. Białko to reguluje stężenie jonu wapniowego w komórce. Skurcz miocytu stymulowany jest wieloma czynnikami, takimi jak bodźce mechaniczne, elektryczne oraz chemiczne, które powodują przejściowy wzrost stężenia jonów wapniowych w sarkoplazmie miocytów, zapoczątkowując reakcję skurczową. Do taśm i ciałek gęstych przytwierdzone są **miofilamenty cienkie**, a między nimi leżą nigdzie nieprzymocowane **miofilamenty grube**. Podobnie jak we włóknie szkieletowym, skurcz tłumaczy teoria ślizgowa, w wyniku czego miofilamenty cienkie ślizgają się po główkach miozyny. W miocycie **brak sakomerów**, występują jednak **odpowiedniki błony granicznej Z sarkomerów** w postaci **taśm** i **ciałek gęstych**. W miocycie miofilamenty przebiegają skośnie, tworząc sieć przestrzenną. Na jeden miofilament gruby przypada 15 miofilamentów cienkich.

Cytoszkieletem miocytu są filamenty pośrednie, ciałka i taśmy gęste. W sarkoplazmie występuje siateczka sarkoplazmatyczna w postaci pęcherzyków, odpowiedzialna za magazynowanie

i uwalnianie jonów Ca^{2+}. Podczas skurczu miocyty skracają swoją długość, skręcając się wokół własnej osi. Skurcz tkanki mięśniowej gładkiej jest powolny i długotrwały, niezależny od naszej woli. W wielu mięśniach gładkich pomiędzy poszczególnymi warstwami występują komórki rozrusznikowe, zwane inaczej **komórkami śródmiąższowymi (Cajala)**. Mają kształt owalny lub gwiaździsty i pełnią funkcję rozruszników wytwarzających automatycznie impulsy powodujące skurcz.



Fot. 62. Izolowane miocyty (H+E)



Fot. 63. Tkanka mięśniowa gładka z jelita (H+E)

W **Tab. 7** przedstawiono cechy charakterystyczne trzech rodzajów tkanki mięśniowej.

Aspekt kliniczny

Mięśniaki gładkokomórkowe to nowotwory mezenchymalne zbudowane z komórek różnicujących się w kierunku mięśni gładkich. Najczęściej rozwijają się w macicy, rzadziej w przewodzie pokarmowym i skórze, a tylko 1% tych guzów stwierdza się w narządach głowy i szyi. Są nowotworami łagodnymi. Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu histologicznego preparatu. W przypadkach niejednoznacznych wymagane jest wykonanie badań immunohistochemicznych.
Mięśniaki są zaliczane do guzów rozwijających się w ścianie macicy. Często określane mianem włókniaków, przybierają zazwyczaj niezłośliwą postać. Ze względu na ich wielkość i lokalizację możemy wyróżnić kilka typów mięśniaków. Najczęściej mamy do czynienia ze zmianami śródściennymi, które – jak sama nazwa wskazuje – rozwijają się w ścianie macicy.

Inne komórki mięśniowe mające zdolności kurczliwe i stanowiące odrębne jednostki

Miofibroblasty

Są szczególnym rodzajem komórek, kształtu wrzecionowatego. Podobnie jak fibroblasty mają zdolność produkcji kolagenu oraz posiadają właściwości kurczliwe (podobnie jak komórki mięśniowe gładkie). W rutynowo barwionych preparatach nie da się ich odróżnić od fibroblastów. Dla uwidocznienia miofibroblastów wykorzystuje się barwienie immunohistochemiczne, dzięki któremu wykrywa się charakterystyczne dla komórek mięśniowych białka: aktynę i desminę (nieobecne w fibroblastach). Miofibroblasty występują w wielu narządach, np. w ścianach pęcherzyków płucnych, w otoczeniu krypt jelitowych. Często ułożone są pojedynczo, tworząc populację komórek nieaktywnych, który uaktywniają się po uszkodzeniu narządu. Ich rola polega na wypełnieniu ubytków tkanki poprzez produkcję kolagenu, a więc na zespoleniu uszkodzonego fragmentu i wytworzeniu blizny.

Komórki mioepitelialne (mięśniowo-nabłonkowe)

Są to kolejne komórki łączące w sobie cechy różnych typów komórek. Dzięki obecności w cytoplazmie białek kurczliwych (m.in. filamentów pośrednich desminowych) mają charakterystyczną dla komórek mięśniowych zdolność do kurczenia się. Jednocześnie wykazują podobieństwo do komórek nabłonkowych poprzez charakterystyczne dla nabłonka ułożenie, leżą one bowiem na błonie podstawnej pomiędzy komórkami nabłonka wyścielającymi

Tab. 7. Porównanie cech charakterystycznych trzech rodzajów tkanki mięśniowej

Cechy charakterystyczne	Tkanka mięśniowa poprzecznie prążkowana szkieletowa	Tkanka mięśniowa poprzecznie prążkowana sercowa	Tkanka mięśniowa gładka
Jednostka budulcowa	pojedyncze, wielojądrzaste włókno	połączone szeregowo, rozgałęziające się komórki (kardiocyt, kardiomiocyt)	pojedyncze, niewielkie, gęsto upakowane, wrzecionowate komórki (miocyt, leyomiocyt)
Kształt i wielkość (włókien lub komórek)	cylindryczne, średnica 20–100 μm, długość 1–20 cm	prostokątne, średnica 10–20 μm, długość 100–120 μm	wrzecionowate, średnica 0,2–10 μm, długość 15–500 μm
Prążkowanie	występuje	występuje	brak
Położenie jądra	obwodowo (nawet 120), pod sarkolemą	centralnie	centralnie, w najszerszej części komórki
Kanaliki systemu T	środek triad, na granicy krążka A/I	w diadach na wysokości krążka Z	brak, ich odpowiednikiem są kaweole
Siateczka sarkoplazmatyczna(SER)	dobrze rozwinięta, zbudowana z dwóch cystern brzeżnych połączonych z kanalikami podłużnymi	słabiej rozwinięta, jedna cysterna brzeżna połączona z kanalikami podłużnymi	występuje w postaci niewyraźnych pęcherzyków
Specjalne cechy strukturalne	obecność miofibryl, jednostek strukturalno-czynnościowych czyli sarkomerów, bardzo dobrze zorganizowane sarkomery, dobrze rozwinięte SER oraz kanaliki systemu T	obecność miofibryl, jednostek strukturalno-czynnościowych, czyli sarkomerów, prostokątny kształt komórek, obecność wstawek, obecność układu przewodzącego serca	brak miofibryl, występowanie kaweoli, obecność ciałek i taśm gęstych
Kontrola skurczu	troponina wiążąca Ca^{2+}, przesuwa tropomiozynę i odsłania miejsca wiązania miozyny na filamentach aktynowych	bodźce wywołujące skurcze mięśnia sercowego nie pochodzą z układu nerwowego, lecz są wytwarzane przez wyspecjalizowane komórki serca – komórki bodźcotwórcze, czyli rozrusznikowe; włókna mięśni szkieletowych i komórki mięśnia sercowego różnią się długością trwania potencjału czynnościowego	wiązanie aktyny z miozyną jest możliwe dzięki ufosforylowaniu miozyny przez kinazę łańcuchów lekkich miozyny aktywowanej po związaniu kalmoduliny z Ca^{2+}
Układ tkanki łącznej	namięsna, omięsna, śródmięsna	śródmięsna, warstwy tkanki łącznej położone pod wsierdziem i nasierdziem	śródmięsna i słabiej zorganizowane warstwy tkanki łącznej
Lokalizacja	mięśnie szkieletowe, język, przepona, oczy, górna część przełyku, odbyt	serce – śródsierdzie (*myocardium*)	naczynia krwionośne, błony mięśniowe w układzie pokarmowym, oddechowym, wydalniczym, rozrodczym męskim i żeńskim
Podstawowe funkcje	ruchy zależne od naszej woli	automatyczne, niezależne od woli pompowanie krwi	ruchy niezależne od naszej woli
Unerwienie eferentne	ruchowe	autonomiczne	autonomiczne
Skurcze	typu „wszystko albo nic", wyzwalane w płytkach motorycznych	typu „wszystko albo nic", aktywacja wewnętrzna (w układzie bodźczotwórczym)	częściowe, powolne, często spontaniczne, rytmiczne i faliste
Odpowiedź na obciążenie	hipertrofia (zwiększenie rozmiaru włókien)	hipertrofia	hipertrofia i hiperplazja (zwiększenie liczby komórek)
Zdolność do regeneracji	ograniczona, możliwa dzięki komórkom satelitarnym	praktycznie brak	dobra, wynikająca z aktywności mitotycznej miocytów

przewody wyprowadzające większych gruczołów egzokrynowych. W początkowych, pęcherzykowatych odcinkach gruczołów komórki mioepitelialne mają kształt gwiaździsty, w dalszych odcinkach są kształtu wrzecionowatego i układają się pomiędzy błoną podstawną a komórkami nabłonka przewodu. W rutynowo barwionych preparatach są trudne do uwidocznienia. Najczęściej widoczne są pod postacią jasnej warstwy komórek płaskich otaczających pęcherzyki wydzielnicze i przewody wyprowadzające. Dla ich dokładnego uwidocznienia wykorzystuje się badania immunohistochemiczne. Komórki mioepitelialne występują w większych gruczołach, takich jak: gruczoł ślinowy, łzowy, mlekowy, potowy i w trzustce, pomagając poprzez swój skurcz w przesuwaniu wydzieliny w obrębie przewodów wyprowadzających.

TKANKA NERWOWA

Warunkiem przetrwania w ciągle zmieniającym się środowisku jest szybkie rozpoznanie zmian i dostosowywanie się do nowych warunków. Za odbiór bodźców ze środowiska zewnętrznego odpowiadają wyspecjalizowane komórki receptorowe. Grupy neuronów wraz z komórkami glejowymi tworzą układ nerwowy, który odbiera, analizuje i przewodzi informacje zarówno o środowisku zewnętrznym, jak i stanie wewnętrznym organizmu. Neurony powstają z pierwotnej ektodermy zlokalizowanej powyżej struny grzbietowej. Początkowo mają postać płytki nerwowej, która następnie formuje się w strukturę **cewki nerwowej**, która stanie się podstawą dla wytworzenia ośrodkowego układu nerwowego. W ujęciu anatomicznym układ nerwowy dzieli się na **ośrodkowy** (OUN) (mózgowie i rdzeń kręgowy) i **obwodowy układ nerwowy** (receptory, zwoje i pnie nerwowe, ang. *peripherial nervous system*, PNS). W aspekcie czynnościowym wyróżnia się **układ ruchowy** (sprzężony z komórkami nerwowymi obecnymi w układzie nerwowym), a także **układy czuciowy** i **autonomiczny**, których neurony pochodzą ze zwojów nerwowych. W OUN w obrębie mózgowia i rdzenia wyróżnia się dwa rodzaje obszarów różniące się budową histologiczną: **istotę szarą** oraz **białą**. **Istota szara** zawiera perykariony komórek nerwowych (**jądra nerwowe**: somatyczne [czuciowe], ruchowe i autonomiczne [sympatyczne, parasympatyczne]), niezmielinizowane włókna nerwowe, komórki neurogleju i liczne naczynia włosowate. Istota szara tworzy środkowy rejon rdzenia kręgowego i powierzchniową warstwę (korę) mózgu oraz móżdżku. **Istota biała** zawiera zmielinizowane włókna nerwowe, komórki neurogleju i mniej liczne naczynia. Tworzy obwodowy rejon rdzenia i centralne rejony mózgowia (**szlaki/trakty nerwowe**). **Splot nerwowy** to każde wymieszanie włókien nerwowych.

Neuron

Jednostką strukturalno-czynnościową tkanki nerwowej jest **neuron (neurocyt)**. Liczbę komórek nerwowych u ludzi szacuje się na 14–15 mld. Neurony są komórkami **pobudliwymi**, tj. reagują na bodźce fizyczne i chemiczne lub na impuls przychodzący z innego neuronu zmianą ładunku elektrycznego, co odbywa się na zewnętrznej powierzchni błony komórkowej. Dzięki temu wytwarzają sieć precyzyjnych połączeń. Neurony **organizują** i **koordynują** czynność organizmu oraz zapewniają kontakt ze środowiskiem zewnętrznym poprzez **rejestrację** i **analizę** informacji o stanie otoczenia organizmu. Są wyspecjalizowane w odbieraniu różnej natury impulsów nerwowych ze środowiska zewnętrznego i wewnętrznego za pomocą zakończeń nerwowych – receptorów (dendrytów) (zbieranie informacji z receptorów czuciowych). Impulsy nerwowe przekazywane są dendrytami do ciała komórkowego (przetwarzanie i zapamiętywanie informacji) i aksonem wędrują do zakończeń nerwowych – efektorów (w mięśniach i gruczołach) (wysyłanie odpowiednich sygnałów do komórek efektorowych). Impulsy nerwowe przeprowadzane są synapsami z jednego do drugiego neuronu. Neurony są bardzo aktywne metabolicznie, syntetyzują białka dla prawidłowej funkcji (wydłużanie wypustek), syntetyzują neurotransmitery oraz enzymy do rozkładu ich nadmiaru: **acetylocholina–acetylocholinesteraza**; **adrenalina–monaminooksydaza**. Pełniąc funkcje neurosekrecyjne, syntetyzują neurohormony, np. jądra podwzgórza: hormon antydiuretyczny i oksytocynę.

Neurocyt składa się z:

- ciała komórki zwanego inaczej **perykarionem**,
- wypustek nerwowych, wśród których wyróżniamy **dendryty** i **akson (neuryt, wypustkę osiową)**.

Typowy neurocyt posiada zazwyczaj kilka dendrytów, ale tylko jeden akson. Wielkość komórki nerwowej waha się w granicach 4–150 μm. Największą komórką nerwową jest motoneuron zlokalizowany w rogach przednich istoty szarej rdzenia kręgowego. Większość komórek nerwowych występuje w OUN, tworząc zgrupowania w istocie szarej. W PNS neurony tworzą zwoje czaszkowe, rdzeniowe oraz zwoje należące do autonomicznego układu nerwowego. Od zewnątrz neuron otoczony jest **neurolemą**, a wypełniony **neuroplazmą**. Obszar neuroplazmy wokół jądra bogaty w organelle komórkowe tworzy **perikarion**. Jądro komórkowe, najczęściej kuliste, jasne, pęcherzykowate, zlokalizowane jest w środku komórki (wysoka aktywność transkrypcyjna). Zawiera niewielką ilość rozproszonej, zasadochłonnej chromatyny oraz duże jąderko. W pobliżu otoczki jądrowej chromatyna tworzy grudkę heterochromatyny płciowej. Jądro leży najczęściej w środku ciała komórki i tylko wyjątkowo może znajdować się mimośrodkowo, np. w ciałach komórek nerwowych zwojów współczulnych czy jąder istoty szarej rdzenia kręgowego. W neuroplazmie występuje silnie rozwinięty AG (procesy wydzielnicze) zlokalizowany w pobliżu jądra komórkowego. Jego funkcja polega na modyfi-

kowaniu syntetyzowanych cząsteczek białka oraz na ich segregacji. W ciele komórki nerwowej znajdują się także mitochondria, neurofilamenty i mikrotubule oraz wtręty komórkowe.

Tigroid (substancja Nissla), czyli RER, lokalizuje się wokół jądra komórkowego. Ma charakterystyczną cechę: rybosomy związane z błoną tworzą rozetki, które są szczególnie obfite w neuronach wydzielających białka hormonalne oraz w neuronach ruchowych rdzenia kręgowego. Tigroid znajduje się nie tylko w obrębie perikarionu, ale też w cytoplazmie dendrytów. Zmienia się w zależności od stanu czynnościowego komórki nerwowej. Jego ilość może ulec zmniejszeniu, aż do całkowitego rozpadu. Zjawisko to nazywamy **tigrolizą**. Tigroid produkuje znaczne ilości białek niezbędnych do funkcjonowania komórki nerwowej posiadającej – przy uwzględnieniu wypustek – znaczną objętość cytoplazmy i powierzchnię błony komórkowej. Akson jest pozbawiony tigroidu, a miejsce odejścia aksonu od ciała komórkowego nazwano **stożkiem** (**podstawą**) **aksonu**. Ponadto występują liczne **mitochondria (neurosomy)** (zapotrzebowanie na energię) lokalizujące się zarówno w perikarionie, jak i w wypustkach neuronu.

Charakterystycznymi dla komórek nerwowych elementami wyposażenia cytoplazmatycznego są **neurofibryle**. Są to cienkie włókienka, które w obrębie perikarionu rozmieszczone w sposób nieuporządkowany, tworzą przestrzenną sieć, natomiast w wypustkach biegną wzdłuż długiej osi tworząc podłużne wiązki. Neurotubule są najliczniejsze w aksonie, współpracują z mechanoenzymami, odpowiadają za transport substancji wysokocząsteczkowych, pęcherzyków i organelli między perikarionem a zakończeniem aksonu (**transport aksonalny**). Zależnie od kierunku nosi on nazwę **anterogradowego** (**odśrodkowy**, zależny od mechanoenzymu kinezyny) lub **retrogradowego** (**dośrodkowy**, zależny od mechanoenzymu dyneiny). Neurofibryle reprezentują układy dwóch różnych elementów cytoszkieletu: mikrotubul nazywanych **neurotubulami** oraz filamentów pośrednich nazywanych **neurofilamentami**. **Neurofilamenty** zbudowane ze swoistego wyłącznie dla neuronów białka pełnią funkcję podporową i uczestniczą w wewnątrzkomórkowym transporcie makrocząsteczek. **Centrum komórkowe** jest charakterystyczne tylko dla neuroblastów. W dojrzałych neurocytach spotyka się je bardzo rzadko, co należy łączyć z brakiem zdolności tych komórek do podziału, a tym samym do regeneracji. Ponadto dość licznie występują **lizosomy**, których ilość wzrasta z wiekiem. Ciała komórkowe neuronów wydzielniczych znajdujących się w jądrach przednich i środkowych podwzgórza zawierają liczne pęcherzyki sekrecyjne wypełnione prohormonami oksytocyny, wazopresyny, liberyn i statyn. W ciałach komórek nerwowych istniejących w niektórych częściach układu nerwowego występują wtręty komórkowe w postaci barwników – **melaniny** i **lipofuscyny** (ilość wzrasta z wiekiem), a także tzw. **pęcherzyki neurosekrecyjne** zawierające **neurohormony**. Znaczenie występowania melaniny nie jest jasne, lipofuscyna natomiast jest przejawem zwyrodnienia komórek.

Funkcje perikarionu

- neurolemma przyspiesza lub hamuje impulsy nerwowe płynące do aksonów oraz z dendrytów; szczególnie czynna pod tym względem jest błona komórkowa podstawy aksonu,
- syntetyzuje makrocząsteczki i większość cząsteczek (np. białka, lipidy błony komórkowej).

Wypustki protoplazmatyczne

Od większości ciał komórek nerwowych w miejscach nazywanych biegunami odchodzą dwa rodzaje wypustek nerwowych: dendryty i aksony. Długość wypustek nerwowych niektórych neuronów może przekraczać 1 m. Wypustki nerwowe są nazywane **włóknami nerwowymi**. Ich głównym składnikiem są **filamenty pośrednie typu IV** – neurofilamenty oraz mikrotubule. W dendrytach znajdują krótkie mikrotubule, których końce plus skierowane są w różne strony. Są one stabilizowane przez **białko towarzyszące mikrotubulom** (**MAP**). Mikrotubule aksonów są długie, a ich wszystkie końce minus są skierowane ku perikarionowi. Białkiem towarzyszącym mikrotubulom aksonów jest **białko tau**. Nadmierna fosforylacja tego białka prowadzi do powstania filmentów tau i bezładnego ułożenia mikrotubul w aksonie, co pogarsza transport produktów perikarionu wzdłuż aksonu i jest jedną z przyczyn wywołujących chorobę Alzheimera.

Dendryty

Dendryty są bezpośrednią kontynuacją neuroplazmy, ich błona komórkowa to przedłużenie błony komórkowej perikarionu. W cytoplazmie obecny jest tigroid, wolne rybosomy, mitochondria, lizosomy,

neurofilamenty z neurotubulami. Stanowią rozległy obszar synaptyczny neuronu, odbierają dochodzące bodźce i przewodzą je do ciała neuronu. Cechą wspólną dla wszystkich dendrytów jest występowanie na ich powierzchni tysięcy drobnych uwypukleń zwanych inaczej kolcami dendrytycznych lub pączkami dendrytycznymi. To wypustki, które odbierają sygnały pobudzające od innych neuronów przez synapsy znajdujące się na ich szczycie. Kolce dendrytyczne są niezwykle plastyczne. Ich liczba, rozmiar i kształt zmieniają się w krótkim czasie, co jest związane z procesem uczenia się i zapamiętywania. Ponad 90% synaps pobudzających w układzie nerwowym znajduje się na kolcach dendrytycznych. Występują one na ogół na całej długości wypustek protoplazmatycznych z wyjątkiem ich początkowego odcinka w bezpośrednim sąsiedztwie perikarionu. Ich liczba wzrasta w dystalnych odcinkach dendrytów. Pączki dendrytyczne zwiększają powierzchnię styków synaptycznych neuronu. Funkcją dendrytów jest odbieranie dochodzących do komórki nerwowej impulsów i przewodzenie ich w kierunku ciała komórki, czyli dośrodkowo (aferentnie).

Funkcje dendrytów

Wzdłuż błony dendrytów są przewodzone impulsy nerwowe, zawsze ku ciału komórki nerwowej. Dendryty pełnią funkcje integrujące czynność wielu tysięcy, a niekiedy nawet setek tysięcy neuronów, wytwarzając wiele połączeń z innymi neuronami i przewodząc impulsy nerwowe. Pojedyncze długie dendryty nerwów rdzeniowych przewodzą impulsy elektryczne wzbudzane bodźcami czuciowymi do ciał komórkowych neuronów czuciowych. Wzdłuż dendrytów (od perikarionu i w odwrotnym kierunku) jest transponowanych wiele makrocząsteczek i cząstek.

Wypustka osiowa (akson, neuryt)

Akson jest wypustką neuronu o średnicy 1–20 μm. W odróżnieniu od bardzo licznie występujących w komórce nerwowej dendrytów, akson jest zawsze pojedynczą wypustką. Wychodzi z ciała komórki nerwowej w miejscu zwanym **podstawą** lub **stożkiem aksonu**. Neuryty posiadają pewne cechy morfologiczne odróżniające je od wypustek protoplazmatycznych, jak chociażby bardzo znaczne różnice w długości. Ich długość waha się w granicach od kilku μm do około 1 m. Akson ograniczony jest typową błoną cytoplazmatyczną – aksonalną. Jasna, uboga w organelle cytoplazma (aksoplazma) zawiera nieliczne mitochondria, SER, wolne rybosomy, neurofilamenty i neurotubule. Drugą cechą charakterystyczną aksonu jest jego stała średnica na całej długości wypustki. Na swojej długości akson oddaje boczne odgałęzienia nazywane **kolateraliami**, często natomiast się rozgałęzia w końcowej części, dając drzewko końcowe (**telodendron**). Rozgałęzienia aksonów kończą się w synapsach komórek efektorowych, np. mięśniowych czy wydzielniczych. Niekiedy akson może odchodzić od dendrytu w pobliżu ciała komórki. Akson, którego średnica jest często milionową częścią jego długości, jest szczególnie narażony na uszkodzenia mechaniczne, dlatego zawiera liczne pęczki mikrotubul i neurofilamentów, które wzmacniając jego strukturę, wypełniają prawie całkowicie jego wnętrze.

Funkcje aksonu

Jego główna funkcja polega na przewodzeniu wzdłuż błony komórkowej (aksolemy) impulsów nerwowych od ciała komórki ku obwodowi. Ponadto przez cytoplazmę aksonów odbywa się transport związków chemicznych od perikarionu i w kierunku odwrotnym.

Transport wzdłuż aksonu

W ciele komórki większości neuronów znajdują się RER i AG, których nie ma w dendrytach ani aksonach. Dlatego też syntetyzowane w ciele komórki związki chemiczne (np. białka, lipidy), aby mogły rozprzestrzeniać się w całym neuronie, muszą być transportowane wzdłuż wypustek – od ciał komórkowych ku ich zakończeniom. Neurotubule, współpracując z mechanoenzymami, są odpowiedzialne za transport organelli, pęcherzyków i dużych cząsteczek w perikarionie oraz w wypustkach. Szczególnie istotny jest transport wewnątrz aksonu, wzdłuż mikrotubul. Od ciała komórki do zakończeń aksonu (anterogradnie) przenoszone są pęcherzyki i mitochondria. Motorem molekularnym jest białko **kinezyna**. Transport wsteczny (retrogradny) przenosi ciałka wielopęcherzykowe, a w nich niektóre enzymy i substancje troficzne, recyklowane błony pęcherzyków oraz zużyte organelle. Motorem molekularnym jest białko **dyneina**. Odkrywczynią wstecznego transportu aksonalnego była Polka, prof.

neurobiologii Liliana Lubińska z Instytutu Nenckiego w Warszawie. Transport może być powolny (około 1 mm na dobę) lub szybki (do 20 cm na dobę) i nie zależy od przewodzenia impulsów przez akson.

Wzrost i kształtowanie neuronów

Neurony powstają z komórek neuronabłonkowych (progenitorowych) znajdujących się w cewie nerwowej lub grzebieniu nerwowym. Komórki neuronabłonkowe w czasie rozwoju embrionalnego oraz komórki macierzyste po urodzeniu różnicują się w neuroblasty, które już się nie dzielą. Proces proliferacji i różnicowania komórek progenitorowych nosi nazwę **neurogenezy**. Neurogeneza zachodzi w życiu embrionalnym w całym układzie nerwowym, a po urodzeniu głównie pod ependymą komór mózgu i kanału rdzenia kręgowego oraz w hipokampie. W zawiązku OUN neuroblasty poruszają się po szeregach promienistych komórek glejowych tworzących rodzaj szyn. Kierunek wzrostu wypustek nerwowych jest regulowany przez glikoproteiny podłoża – kwas hialuronowy i osteopontynę, wzdłuż których wypustki wędrują. Inne glikoproteiny, nazywane sernaforami, hamują wzrost na podłożu i w ten sposób wyznaczają drogi wędrówki wypustek. Wzrost neuronów odbywa się przez wydłużanie wypustek komórkowych – aksonów i dendrytów – oraz przez wytwarzanie licznych odgałęzień i kolaterali. W ten sposób masa całego neuronu wzrasta i zwiększa się prawdopodobieństwo wytworzenia połączeń z innymi neuronami. Jest to warunek przeżycia neuronu w okresie okołoporodowym. Wypustki neuronów rosną po wytworzeniu stożkowatych zakończeń, które służą do rozpoznawania podłoża i nadawania kierunku wzrostu. Kluczową rolę we wzroście aksonów odgrywa wydłużanie mikrotubul oraz udział białka towarzyszącego mikrotubulom, tj. białka tau.

Polimorfizm neuronów

Jak wspomniano, liczbę komórek nerwowych w organizmie ludzkim szacuje się na 14–15 mld. **Polimorfizm neuronów** dotyczy kształtu ciała komórkowego, liczby wypustek oraz ich wielkości. Wielkość komórek może być różna (najmniejsze – około 4–8 μm w warstwie ziarnistej kory móżdżku i mózgu, największe – około 120–150 μm w substancji szarej rdzenia kręgowego, neurony piramidalne kory mózgu). Największym polimorfizmem cechują się neurony gwiaździste (**Fot. 64, 65**).

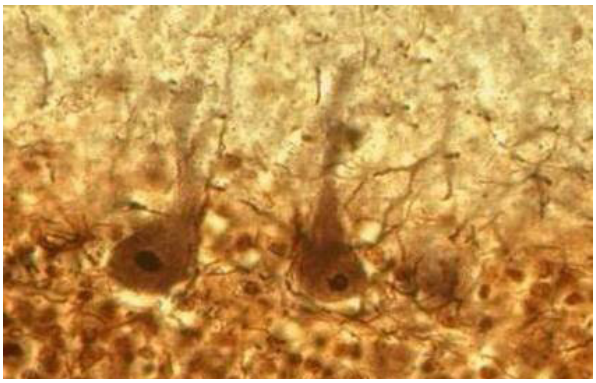
Ze względu na kształt ciała neurony możemy podzielić na:

- **gwiaździste** z licznymi wypustkami protoplazmatycznymi i najczęściej jednym aksonem, np. substancja szara rdzenia kręgowego, zwoje autonomiczne układu nerwowego,
- **piramidalne**, w których od podstawy komórki odchodzi neuryt, a od powierzchni bocznych – liczne dendryty, np. kora mózgu, hipokamp,
- **ziarniste** o bardzo małej średnicy, posiadające w obrębie jądra komórkowego dużą ilość chromatyny, np. kora mózgu i móżdżku,
- **różnokształtne**, do których zaliczamy m.in. neurony gruszkowate (Purkiniego) w korze móżdżku czy neurony mitralne o kształcie przypominającym trójkątny ostrosłup.

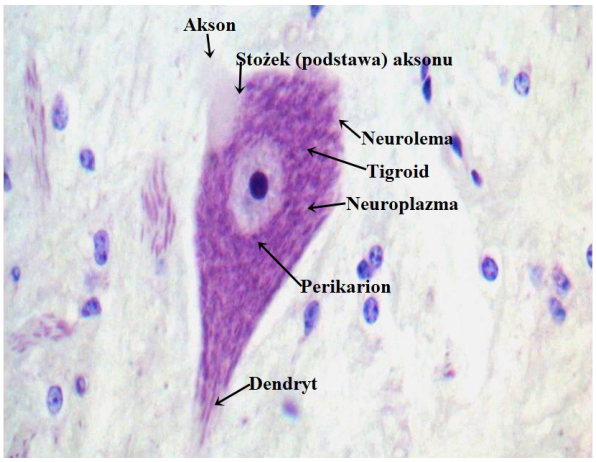
Ze względu na liczbę wypustek neurony klasyfikuje się na:

- **jednobiegunowe (unipolarne):** zawierające akso; obecne w życiu zarodkowym, a u osobników dorosłych w niektórych jądrach podwzgórza,
- **dwubiegunowe (bipolarne):** posiadające dwie wypustki odchodzące z przeciwległych biegunów ciała komórkowego, z których jedna jest aksonem, druga dendrytem; występujące w życiu zarodkowym, a u osobników dorosłych w siatkówce oka,
- **rzekomojednobiegunowe (pseudounipolarne):** odmiana neuronów dwubiegunowych; od okrągłego lub owalnego ciała komórki z jednego bieguna odchodzą położone obok siebie dwie wypustki – akson i dendryt, które w pewnej odległości rozchodzą się na kształt litery T; występują u osobników dorosłych w zwojach nerwowych (**Fot. 66**),
- **wielobiegunowe (multipolarne):** z gwiaździstym ciałem komórkowym, od którego odchodzą liczne wypustki; jedna jest zawsze **aksonem (neurytem, włóknem osiowym)**, pozostałe to **dendryty** zakończone telodendriami, np. neuron korzonkowy z korzeni brzusznych substancji szarej rdzenia kręgowego.

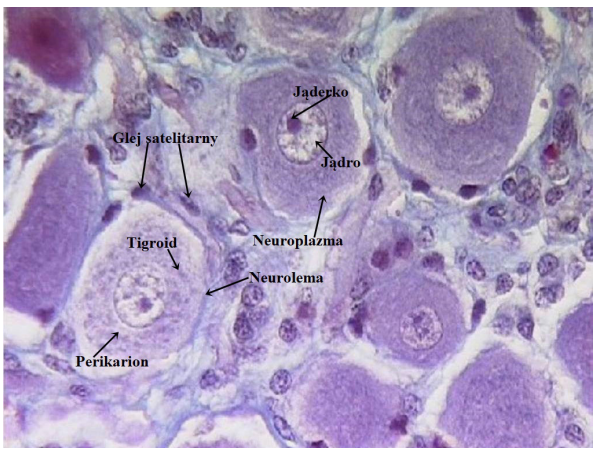
– Podstawą innego podziału komórek nerwowych jest długość ich wypustek. Jakkolwiek dendryty są krótkie, akson może osiągać długość nawet do 1 m. Neurony o długich aksonach to komórki **Golgiego I typu**, natomiast o krótkich aksonach to komórki **Golgiego II typu**.



Fot. 64. Neurony gruszkowate z kory móżdżku ($AgNO_3$)



Fot. 65. Neuron korzonkowy z rdzenia kręgowego (fiolet krezylu)



Fot. 66. Neuron zwojowy (fiolet krezylu)

Oprócz klasyfikacji opierających się na cechach morfologicznych neuronów istnieje ich klasyfikacja czynnościowa, według której dzielimy je na:

– **czuciowe:** odbierają impulsy pochodzące z zewnętrznego i wewnętrznego środowiska organizmu,
– **ruchowe:** kontrolują czynność narządów efektorowych (mięśni, gruczołów),
– **wstawkowe (kojarzenne), pośredniczące, interneurony:** wpływają w istotny sposób na aktywność innych neuronów.

Istnieje wiele typów interneuronów. Najczęściej klasyfikowane są one na podstawie morfologii (wyglądu) i połączeń tworzonych z innymi neuronami. Mają różne kształty komórek – mogą być wielobiegunowe, piramidalne lub wrzecionowate. Najczęściej wykorzystują jako główny, klasyczny przekaźnik GABA będący neurotransmiterem hamującym. Niektóre typy interneuronów wydzielają jednak kwas glutaminowy, czyli przekaźnik pobudzający (np. komórki mszyste we wnęce zakrętu zębatego).

Włókna nerwowe

Wypustki komórek nerwowych i wyjątkowo dendryty kończące się w znacznej odległości od perikarionu, których długość u człowieka może dochodzić do 1 m, nazywamy **włóknami nerwowymi**. W niewielkiej odległości od ciała komórki w większości przypadków są one otoczone jedną lub dwiema osłonkami. Włókna nerwowe **nagie** występują w nerwie węchowym. Włókna jednoosłonkowe budują nerw wzrokowy oraz substancję białą OUN. Te ostatnie są otoczone albo **osłonką mielinową (rdzenną)**, albo **osłonką Schwanna**. Większość włókien nerwowych występujących we wszystkich nerwach mózgowych i rdzeniowych (z wyjątkiem nerwu węchowego i wzrokowego) jest dwuosłonkowa i pokryta zarówno osłonką Schwanna, jak i osłonką mielinową.

Ze względu na budowę włókien nerwowych podzielono je na:

– **włókna nerwowe bezrdzenne (szare)**,
– **włókna nerwowe rdzenne – mielinowe (białe)**.

Włókna nerwowe bezrdzenne (szare)

Występują w obwodowym wegetatywnym układzie nerwowym, unerwiając narządy wewnętrzne. Otoczone są tylko osłonką glejową (dawniej osłonką Schwanna) utworzoną przez komórki glejowe – lemocyty. Osłonka ta jest ciągła i otacza kilka lub kilkanaście włókien nerwowych. Szybkość przewo-

dzenia impulsów nerwowych przez włókno bezmielinowe wynosi około 0,5–2 m/s.

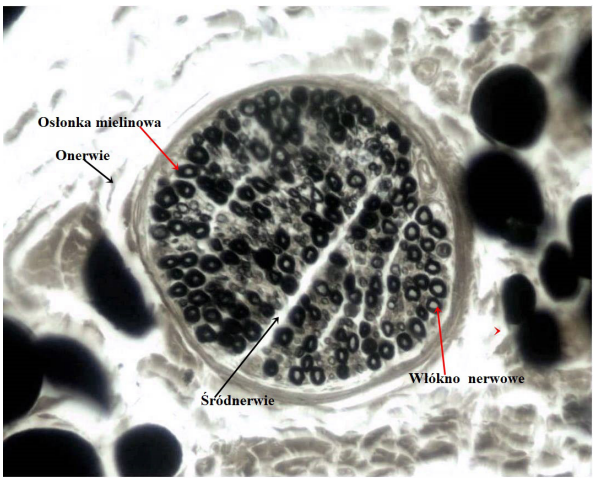
Włókna nerwowe rdzenne – mielinowe (białe)

Występują w mózgowiu i rdzeniu kręgowym. Przebiegając w pęczkach, tworzą szlaki nerwowe, a w PNS nerwy. Włókna te bezpośrednio otacza osłonka mielinowa, a zewnętrznie przylega do niej osłonka glejowa. Osłonka mielinowa jest błoną komórkową komórki glejowej zbudowaną z substancji lipidowo-białkowej przylegającej bezpośrednio do włókna nerwowego. Pokrywa wypustki osiowe większości neuronów w OUN. Jedynie początkowe odcinki aksonów oraz ich drzewkowate zakończenia nie posiadają osłonki mielinowej. Osłonka mielinowa nie jest ciągła, zbudowana jest z poszczególnych odcinków zwanych **międzywęzłem** lub **segmentami osłonki mielinowej**, które oddzielone są od siebie krótkimi fragmentami bezmielinowymi noszącymi nazwę **cieśni węzła**. Cieśni węzła można uwidocznić na preparatach azotanem srebra, który wybarwia je w postaci **krzyży Ranviera** (**Fot. 67**). Długość segmentów mieliny jest wprost proporcjonalna do średnicy włókna osiowego. W osłonce mielinowej występują **wcięcia mieliny** (Schmidta-Lantermana) zapewniające elastyczność i odżywianie włókien nerwowych. Zachodzące na siebie wypustki lemocytów kontaktują się tu z aksolemą i częściowo ją pokrywają. Miejsca te stanowią częściową barierę dla transportu substancji do i z przestrzeni okołoaksonalnej, pomiędzy aksolemą a lemocytem. Błona podstawna lub blaszka zewnętrzna wokół lemocytu jest ciągła w cieśniach węzła. Aksolema w cieśniach węzła zawiera liczne napięciowo-zależne kanały Na^+ ważne dla przewodnictwa impulsów w tych aksonach.

Osłonka mielinowa wykazuje budowę warstwową, na którą składają się naprzemiennie leżące warstwy zwane liniami ciemnymi i jasnymi. Liczba warstw jasnych i ciemnych jest różna, zależna od grubości osłonki mielinowej. Budowa molekularna osłonki przypomina strukturę błony komórkowej z naprzemiennie ułożonymi warstwami białkowymi i lipidowymi. Jednostką budulcową osłonki mielinowej jest blaszka (błona komórkowa komórki glejowej). Osłonki mielinowe są bogate w lipidy i można je uwidocznić na preparacie, stosując barwienie indyferentne, np. kwasem osmowym. Rola osłonki mielinowej sprowadza się do szybszego przewodnictwa nerwowego. Włókna rdzenne przewodzą impulsy nerwowe skokowo z prędkością około 100–120 m/s. Osłonki mielinowe wytwarzane są w procesie **mielinizacji**, który rozpoczyna się w życiu płodowym, a kończy w różnym okresie po urodzeniu w zależności od gatunku zwierzęcia (**Fot. 68**). W PNS w mielinizacji uczestniczą komórki glejowe – **lemocyty**, a w OUN wypustki komórek glejowych – **oligodendrocytów**. W PNS pod wpływem bodźca mielinotwórczego włókno nerwowe wpukla się w cytoplazmę lemocytu i jego błony komórkowe przylegają do siebie, tworząc **mezakson wewnętrzny**. To zdwojone błony komórkowe lemocytu nawijające się spiralnie wokół włókna nerwowego w celu wytworzenia osłonki mielinowej. Cytoplazma razem z jądrem komórkowym lemocytu z każdym obrotem wokół włókna nerwowego spychana jest na obwód i w konsekwencji tworzy osłonkę glejową. W cieśni węzła występują jedynie palczaste wypustki hemocytu. Jeden lemocyt wytwarza jeden segment osłonki. W miejscu, gdzie stykają się dwa sąsiednie segmenty (cieśń węzła), błona komórkowa aksonu zawiera liczne kanały sodowe. Podobnie mielinizacja przebiega w OUN, w procesie tym uczestniczą wypustki **oligodendrocytów**.



Fot. 67. Krzyże Ranviera ($AgNO_3$)



Fot. 68. Przekrój poprzeczny osłonek mielinowych (OsO_4)

Aspekt kliniczny

Neurodegeneracja to postępujący proces zwyrodnienia komórek nerwowych, który leży u podstaw wielu chorób układu nerwowego prowadzących do obumierania neuronów. W większości chorób neurodegeneracyjnych proces ten zachodzi bardzo wolno, trwa miesiące, a nawet lata. W tym czasie komórki nerwowe są już uszkodzone i działają nieprawidłowo.

TKANKA GLEJOWA

Tkanka glejowa (**glej**, **neuroglej**) razem z tkanką nerwową buduje układ nerwowy. Wywodzi się z neuroektodermy ze spongioblastów, z wyjątkiem **mikrogleju (mezogleju)**, który powstaje z monocytów. Pełni podobne funkcje jak tkanki łączne w innych narządach: podporową, odżywczą, obronną, izolującą, natomiast nie przewodzi impulsów nerwowych. Komórki glejowe liczebnie 10-krotnie przewyższają neurony. Podstawową różnicą pomiędzy neuronami a neuroglejem jest to, że neurony są zdolne do przewodnictwa nerwowego, podczas gdy komórki glejowe takich zdolności nie posiadają. Funkcjonowanie mózgowia należy rozpatrywać na poziomie wzajemnego powiązania i oddziaływania pomiędzy neuronami i komórkami glejowymi. Badania neurogleju w znacznym stopniu przyczyniły się do zrozumienia interakcji pomiędzy tymi dwoma typami komórek na poziomie molekularnym.

Ważnym aspektem biologii neurogleju jest dowód glejowej pobudliwości, która jest formą komunikacji i modulowania aktywności neuronalnej. Powiązanie działalności neuronów i neurogleju jest kluczowym aspektem wszystkich funkcji mózgowia, takich jak myślenie, emocje, które określają naturę ludzi i zwierząt. Nazwę komórkom glejowym nadał Rudolf Virchow, chociaż początkowo traktował je wyłącznie jako element tkanki łącznej. Pierwsze opisy dotyczące neurogleju pochodzą z prac Roberta Remaka, który opisywał włókna nerwowe i osłonkę, która je otaczała. Otto Deiters zilustrował gwiaździste komórki glejowe, które były astrocytami, a kilka lat później Jakub Henle i Friedrich Merkel zlokalizowali neuroglej w istocie szarej. Rozwój technik barwienia, zwłaszcza z użyciem soli srebra, opracowanych przez Camillo Golgiego, pozwolił wyodrębnić komórki neurogleju w oddzielną grupę różniącą się od neuronów. Komórki te reprezentują populację aktywnie uczestniczącą w przekazywaniu substancji dwukierunkowo z krwi do mózgowia. W 1889 roku Wilhelm His dokonał fundamentalnego odkrycia, że neurony i komórki glejowe mają wspólne pochodzenie neuroektodermalne, a w 1919 roku Pío del Río Hortega scharakteryzował dwie klasy komórek glejowych: oligodendrocyty i mikroglej.

W OUN komórki glejowe są reprezentowane przez trzy rodzaje neurogleju pochodzenia ektodermalnego, często określane jako makroglej (astrocyty, oligodendrocyty oraz ependymocyty). Ponadto w OUN obecny jest mikroglej, który wywodzi się z mezodermy, a dokładnie z monocytów. W PNS główna klasa gleju reprezentowana jest przez komórki Schwanna – lemocyty oraz glej satelitarny.

Aspekt kliniczny

Glejaki to grupa nowotworów wywodzących się z komórek glejowych (stanowiących zrąb tkanki nerwowej). Glejakiem zarodkowym jest rdzeniak (*medulloblastoma*) występujący zwykle u dzieci (bywa rozpoznawany u dorosłych). Lokalizuje się w móżdżku i charakteryzuje szybkim rozrostem. Przyczyny rozwoju rdzeniaka nie są znane. Wiadomo, że najczęściej dotyka najmłodszych. Ustalono też, że może się pojawić się u pacjentów z zespołami dziedzicznymi, w których występuje skłonność do tworzenia nowotworów, np. zespół Gorlina, zespół Turcota, zespół Li-Fraumeni.

Glej PNS

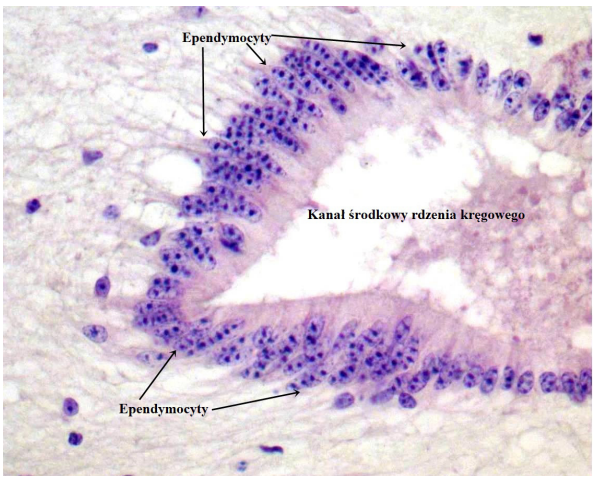
Glej satelitarny/torebkowy, **płaszczowy**/towarzyszący neuronom zwojów nerwowych, otaczając poszczególne neurony, zapewnia im odpowiednie mikrośrodowisko, pełni funkcję obronną (**fagoctuje**).

Lemocyty (zwane dawniej komórkami Schwanna) towarzyszą włóknom nerwowym, uczestniczą w mielinizacji oraz metabolizmie włókien nerwowych.

Glej OUN

Glej ependymalny (wyściółkowy) wyściela komory mózgowia, wodociąg śródmózgowia oraz kanał środkowy rdzenia kręgowego, w których znajduje się płyn mózgowo-rdzeniowy (ang. *cerebrospinal flu-*

id, CSF), pełni funkcję nabłonkową. Wśród komórek gleju nabłonkowego, nazywanych inaczej ependymocytami, wyróżniamy komórki płaskie, najrzadziej występujące, oraz sześcienne i walcowate. Ependymocyty płaskie występują jedynie w tych częściach układu komorowego, których ściany utworzone są przez istotę białą. Komórki gleju nabłonkowego z wyjątkiem płaskich posiadają na swej powierzchni zwróconej do komór mózgu mikrokosmki. Cytoplazma ependymocytów jest lekko kwasochłonna, posiada owalne lub okrągłe jądro komórkowe z wyraźnie zaznaczonym metachromatycznym jąderkiem. Wokół jądra komórkowego zlokalizowane są liczne drobne mitochondria. Na powierzchni komórek zwróconych do płynu mózgowo-rdzeniowego zlokalizowane są migawki wprawiające w ruch płyn mózgowo-rdzeniowy, zaś od podstawy komórek odchodzą pojedyncze, długie, rozgałęziające się wypustki. Komórki te transportują substancje z płynu mózgowo-rdzeniowego do mózgowia i w odwrotną stronę, ustalając barierę płyn mózgowo-rdzeniowy–mózg, oraz produkują niektóre białka wchodzące w skład CSF. Szczególną odmianą ependymocytów są tzw. **tanocyty**. Wyścielają one zachyłek lejkowy komory III, posiadają dość długie wypustki dochodzące do naczyń włosowatych znajdujących się w okolicy wyniosłości pośrodkowej podwzgórza. Ich rola najprawdopodobniej polega na udziale w transporcie neurohormonów z płynu mózgowo-rdzeniowego komory III do naczyń układu wrotnego przysadki (**Fot. 69**).



Fot. 69. Glej ependymalny z rdzenia kręgowego (fiolet krezylu)

Aspekt kliniczny

Nowotwory gleju wyściółkowego stanowią około 7% wszystkich glejaków. Guzy te wywodzą się z komórek wyściółki komór mózgu i wyściółki kanału środkowego rdzenia kręgowego, noszą nazwę wyściółczaka (*ependymoma*). Charakterystyczną strukturą histologiczną jest rozetkowaty układ komórek guza wokół naczyń (pseudorozetki) lub wokół przestrzeni wypełnionej rzęskami.

Wyściółczak śluzowo-brodaweczkowaty (*ependymoma myxopapillare*) lokalizuje się najczęściej w okolicy stożka końcowego rdzenia kręgowego. Przebiega łagodnie, po usunięciu chirurgicznym zwykle nie pojawiają się wznowy.

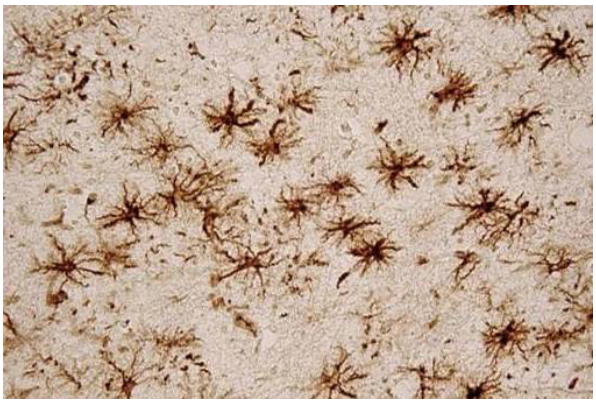
Wodogłowie wrodzone (*hydrocephalus)* to stan, w którym dochodzi do nadmiernego gromadzenia płynu mózgowo-rdzeniowego w komorach mózgu lub w przestrzeni podpajęczynówkowej. Może być wynikiem nadprodukcji płynu lub upośledzonego wchłaniania. Może być obstrukcyjne lub komunikujące. W wodogłowiu obstrukcyjnym patologia leży w blokadzie swobodnego przepływu płynu mózgowo-rdzeniowego przez układ komorowy uniemożliwiającej mu wchłanianie w przestrzeni podpajęczynówkowej. Najczęstszymi powodami takiego stanu są guzy OUN, torbiele oraz wady wrodzone. W wodogłowiu komunikującym przyczyną jest nadprodukcja płynu mózgowo-rdzeniowego lub upośledzenie jego wchłanianie w kosmkach opony pajęczej. Przyczyny obejmują zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, krwawienia domózgowe, wady wrodzone.

Do komórek **gleju właściwego** zaliczamy **astrocyty** i **oligodendrocyty**. Komórki gleju właściwego, podobnie jak komórki nerwowe, tworzą wypustki, ale nie wytwarzają synaps. Ich cechą charakterystyczną wiążącą się z funkcją jest zachowana przez całe życie zdolność do podziału.

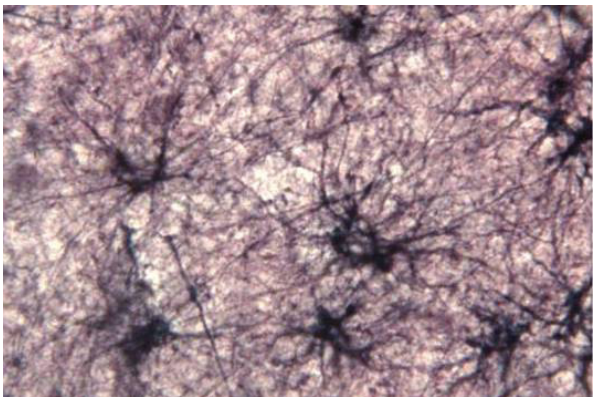
Astrocyty/astroglej, makroglej

Są komórkami wielkości około 18–20 μm, kształtu gwiaździstego z licznymi wypustkami odchodzącymi od ciała komórkowego. Klasycznie wyróżniono a**strocyty protoplazmatyczne (krótkowypustkowe)** obecne w substancji szarej OUN, **włókniste (długowypustkowe)** występujące głównie w substancji białej OUN oraz **protoplazmatyczno-włókniste**. Odmianą astrocytów są **pituicyty** zlokalizowane w części nerwowej przysadki mózgowej. Położone są pomiędzy włóknami neurosekrecyjnymi i ich zakończeniami skupionymi wokół naczyń krwionośnych. Astrocyty zawierają filamenty glejowe pośrednie składające się z glejo-

wego włókienkowego kwaśnego białka (ang. *glial fibrillary acidic protein*, GFAP) (**Fot. 70**). Białko to jest markerem astrocytów i można je wykazać na preparatach wybarwionych metodą immunohistochemiczną z zastosowaniem specyficznego monoklonalnego przeciwciała przeciwko GFAP. Wypustki astrocytów tworzą **trzy** błony glejowe graniczne: **powierzchniową** na powierzchni mózgowia, pod oponą miękką, **okołokomorową** pod ependymą oraz **okołonaczyniową**. Stopki ssące wypustek astrocytarnych pokrywają od zewnątrz naczynia włosowate i w ten sposób ustalają wybiórczą barierę krew–mózg. Jest ona przepuszczalna dla wielu związków niezbędnych dla prawidłowego funkcjonowania OUN.



Fot. 70. Astrocyty włókniste wybarwione metodą immunohistochemiczną na obecność GFAP



Fot. 71. Astrocyty włókniste wybarwione metodą Colevijna

Astrocyty pełnią funkcję odżywczą, dostarczając niezbędnych substancji neuronom, transportują produkty przemiany materii do naczyń krwionośnych włosowatych. Tworzą rusztowanie dla neuronów i są połączone ze sobą złączami szczelinowymi. Komórki te są wysoce wyspecjalizowane w utrzymaniu neuronalnego mikrośrodowiska. Zapewniają homeostazę jonów K^+ i Ca^{2+} w przestrzeni międzykomórkowej, dostarczają substratów niezbędnych do produkcji wielu neurotransmiterów oraz biorą udział w ich rozkładzie, uczestniczą w plastyczności synaps, pełnią funkcję immunoregulatorową oraz obronną, wykazują zdolności do fagocytozy. Przy uszkodzeniu mózgowia razem z mikroglejem tworzą blizny glejowe. Zaangażowane są w patogenezę wielu chorób OUN u ludzi i zwierząt (choroba Alzheimera, stwardnienie rozsiane, zwyrodnienie gąbczaste mózgu, nosówka, nowotwory) (**Fot. 71**).

Aspekt kliniczny

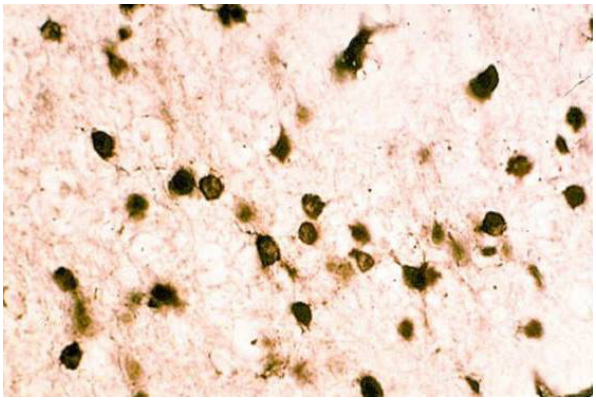
Najczęstszą postacią nowotworów OUN są **gwiaździaki** należące do gleju gwiaździstego, stanowiące około 75% glejaków. Do tego typu glejaków należą: **gwiaździak włosianokomórkowy**, czyli **gąbczak** (*astrocytoma pilocyticum seu spongioblastoma*) – najłagodniejsza postać glejaka, występująca w okolicy nerwów wzrokowych, podwzgórza i pnia mózgu; **gwiaździak włókienkowy** (*astrocytoma fibrillare*) występuje u dorosłych, ma stosunkowo powolny wzrost, zwykle umiejscowiony w półkulach mózgu i pniu mózgu, czasem w rdzeniu kręgowym; **gwiaździak tucznokomórkowy** (*astrocytoma gemistocyticum*) występuje u dorosłych w półkulach mózgu; **glejak wielopostaciowy** (*glioblastoma*) – najczęstszy złośliwy nowotwór zlokalizowany zwykle w płacie czołowym i skroniowym. Guz rośnie szybko, często szerzy się poprzez spoidło wielkie na przeciwległą półkulę mózgu (obraz „motyla" w badaniach obrazowych), może dawać przerzuty w obrębie centralnego układu nerwowego drogą płynu mózgowo-rdzeniowego lub krwionośną.

Choroba Alzheimera to najczęstsza postać otępienia, nieuleczalna i postępująca choroba neurodegeneracyjna prowadząca do śmierci pacjenta. Po raz pierwszy opisał ją niemiecki neuropatolog Alois Alzheimer w 1906 roku. U podłoża tego schorzenia leży zróżnicowana grupa zaburzeń związanych ze starzeniem się organizmu oraz interakcjami genetycznymi i środowiskowymi. Procesy neurodegeneracyjne obserwowane w przebiegu choroby prowadzą do upośledzenia morfologicznego i fizjologicznego neuronów oraz w konsekwencji ich śmierci. Doprowadza to bezpośrednio do upośledzenia kontroli poznawczej. W zmienionej patologicznie tkance nerwowej chorych stwierdzono obecność nieprawidłowych struktur, takich jak blaszki amyloidowe i zwyrodnienia włókienkowe

(splątki neurofibrylarne). Sformułowano wiele hipotez starających się wyjaśnić procesy prowadzące do neurodegeneracji. Najczęściej wymieniana jest teoria kaskady amyloidowej. Metody immunohistochemiczne pozwalają na wykrycie, zlokalizowanie i oznaczenie zmian neurodegeneracyjnych związanych z chorobą. Wykorzystywane są tutaj zarówno przeciwciała poli-, jak i monoklonalne, a same badania charakteryzują się dużą czułością i swoistością.

Oligodendroglej (glej skąpowypustkowy)

Komórki tego gleju nazwano **oligodendrocytami**. Mają wielkość około 6–8 μm. Cechą charakterystyczną tych komórek jest mała ilość drobnych, krótkich wypustek cytoplazmatycznych rozchodzących się promieniście od ciała komórki. Komórki posiadają zazwyczaj małe okrągłe lub owalne, bogate w chromatynę jądra komórkowe, które otacza wąski pas cytoplazmy. Ze względu na gęstość cytoplazmy w ME wyróżniono ich trzy typy: o jasnej, średniej i ciemnej cytoplazmie. Przypuszcza się, że gęstość cytoplazmy związana jest z wiekiem tych komórek. Najmłodsze, a zarazem najbardziej aktywne metabolicznie to oligodendrocyty jasne. Z wiekiem ich cytoplazma ciemnieje i w ME dają obraz elektronowo gęstej cytoplazmy. Oligodendrocyty występują głównie w substancji białej oraz szarej OUN. W istocie szarej towarzyszą komórkom nerwowym, stając się satelitami nerwowymi, natomiast w istocie białej – zmielinizowanym włóknom nerwowym. Lokalizują się w pobliżu naczyń krwionośnych, astrocytów, mikrogleju oraz neuronów, uczestniczą w metabolizmie neuronów, układają się szeregowo, a ich wypustki zaangażowane są w proces mielinizacji. Uczestniczą w przemianach wodno-elektrolitowych mózgu, pełnią funkcję podporową, biorą udział w odnowie nerwów, są głównymi komórkami w OUN gromadzącymi żelazo. Zaangażowane są w patogenezę wielu chorób OUN u ludzi (stwardnienie rozsiane, otępienie z ciałami Lewy'ego, choroba Parkinsona, demencje, choroba Alzheimera). W niektórych stanach chorobowych, np. w stwardnieniu rozsianym, może dojść do rozpadu osłonki mielinowej włókien nerwowych. Wówczas w obrębie mózgowia dochodzi do powstawania ognisk demielinizacji z następowym rozrastaniem się w tym miejscu komórek glejowych, co wyraźnie zaburza przewodzenie impulsów, prowadząc w konsekwencji do niedowładów i kalectwa (**Fot. 72**).



Fot. 72. Oligodendroglej – glej skąpowypustkowy ($AgNO_3$)

Aspekt kliniczny

Nowotwory gleju skąpowypustkowego stanowią około 10% glejaków. Ta postać to **skąpodrzewiak** (*oligodendroglioma*). Rośnie najczęściej w okolicy płatów czołowych mózgu w istocie białej. W późniejszych okresach rozwoju nacieka korę mózgu i oponę pajęczą. Pod względem histologicznym opisywany jest jako przypominający wyglądem żabi skrzek, z charakterystycznymi mikrozwapnieniami. **Stwardnienie rozsiane** (ang. *multiple sclerosis*, MS) to przewlekła choroba układu nerwowego polegająca na nieprawidłowym przekazywaniu impulsów nerwowych. Nazwa pochodzi od „rozsiania" zaburzeń w różnych miejscach układu. Duży wpływ na jego powstanie mają ogniska demielinizacyjne znajdujące się w okolicach mózgu i rdzenia kręgowego. Zapalenie, demielinizacja i zwyrodnienie aksonów to główne mechanizmy powodujące objawy stwardnienia rozsianego. Jednak dokładana przyczyna choroby nie jest znana. Główną istotą zmian jest uszkodzenie osłonek mielinowych włókien nerwowych powodujące nieprawidłowe lub utrudnione przewodzenie impulsów nerwowych, stąd bierze się termin „demielinizacja". W miejscach niszczenia mieliny powstają „stwardniałe blizny". Występowanie i rodzaj objawów są uzależnione od tego, w której części OUN doszło do naruszenia osłonek mielinowych.

Mikroglej (mezoglej)

Jego komórki są najmniejsze pośród wszystkich typów komórek glejowych. Jest odmianą gleju pochodzenia mezenchymatycznego, występuje zarówno w białej, jak i szarej istocie OUN. W dojrzałym

układzie nerwowym przeważa w istocie szarej. Komórki mezogleju są wielkości około 2–3 μm, posiadają jądra o bardzo zróżnicowanym kształcie. Obok komórek z jądrem kulistym występują z jądrem pałeczkowatym, wydłużonym, podkowiastym lub wielobocznym. Jądro komórkowe spoczywa w skąpej cytoplazmie obfitującej w lizosomy. Od niewielkich ciał komórkowych odchodzą długie, rozgałęziające się wypustki. Taką postać mikrogleju nazwano mikroglejem **spoczynkowym**, **stacjonarnym** lub **osiadłym**. Komórki mikrogleju posiadają zdolność migracji i właściwości żerne. Przy uszkodzeniu OUN lub po wniknięciu substancji szkodliwych tracą wypustki, rosną, stają się okrągłe i nazwano je **mikroglejem aktywnym**. Są makrofagami mózgowymi, mają zdolność ruchu pełzakowatego i fagocytozy. Pełnią funkcję obronną i razem z astrocytami tworzą blizny glejowe. Podobnie jak pozostałe typy gleju, zaangażowane są w patogenezę wielu chorób OUN u ludzi i zwierząt.

Zakończenia nerwowe

Są to zakończenia włókna nerwowego w tkankach lub narządach. Każde zakończenie nerwowe składa się z **bieguna bliższego**, czyli **nerwowego**, który tworzą końcowe odcinki nagiego włókna nerwowego, oraz z **bieguna dalszego**, którym jest tkanka lub narząd. W zależności od pełnionej funkcji zakończenia dzieli się na dwa rodzaje: **zakończenia czuciowe – receptory** oraz **zakończenia ruchowe – efektory**.

Receptory – zakończenia czuciowe

Receptory tworzące najbardziej obwodową część układu nerwowego służą do odbierania bodźców. Bodźce te w postaci impulsów nerwowych przekazywane są do OUN. Budowa receptorów jest zróżnicowana w zależności od ich umiejscowienia i charakteru odbieranych bodźców (zob. opis przy tkance nerwowej). W zależności od miejsca występowania receptory podzielono na: **eksteroreceptory** występujące na powierzchni ciała i odbierające wrażenia czuciowe ze środowiska zewnętrznego oraz **interoreceptory** występujące w głębi ciała, odbierające wrażenia czuciowe z wnętrza organizmu. Wśród interoreceptorów wyróżniono: **proprioreceptory – receptory czucia głębokiego** odbierające wrażenia z mięśni, ścięgien i stawów oraz **wisceroreceptory – receptory czucia trzewnego** odbierające wrażenia z trzewi (z przewodu pokarmowego, serca, naczyń, pęcherza moczowego).

Ze względu na budowę receptory podzielono na: **wolne**, czyli **proste**, oraz **otorbione**.

Receptory wolne

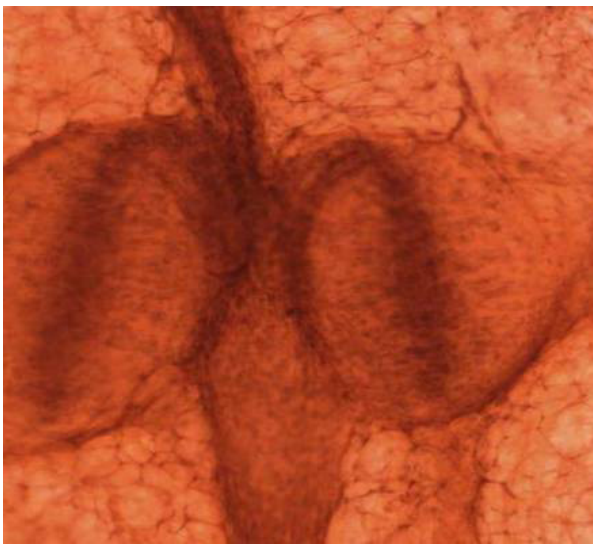
Występują w nabłonkach (wielowarstwowym płaskim z przedniej powierzchni rogówki, naskórku, wyścielającym błony śluzowe, np. jamy ustnej, w pochewkach korzenia włosa). Lokalizują się także w skórze właściwej, podwięziach, więzadłach, ścięgnach, mięśniach, naczyniach krwionośnych, okostnej, miazdze zęba, sercu. Ten typ zakończenia nerwowego cechuje się najprostszą budową i występuje najczęściej w organizmie. Receptor wolny odbiera różne wrażenia czuciowe, m.in. bólowe. Składa się z bieguna bliższego (nerwowego), którym jest zmielinizowany dendryt dochodzący pod nabłonek. W kontakcie z błoną podstawną nabłonka traci osłonkę mielinową, nagi przebija błonę podstawną, rozgałęzia się i wnika pomiędzy komórki nabłonka, przebiegając w skąpej ilości substancji międzykomórkowej. Końcowe gałązki dendrytu dochodzą do powierzchni nabłonka i kończą się zgrubieniami. Przykładem takiego zakończenia jest ciałko dotykowe **Merkla** występujące jedynie w naskórku (warstwa kolczysta). Odbiera wrażenia dotykowe, zawiera pęcherzyki i wydziela neurotransmitery polipeptydowe: **aktywny polipeptyd jelitowy**, **enkefalinę** i **pankreostatynę**. Innym przykładem są zakończenia nerwowe w obrębie narządów zmysłów.

Receptory otorbione

Występują w tkance łącznej, wszystkie posiadają podobny model budowy, otoczone są torebką łącznotkankową. Jednym z rodzajów receptorów otorbionych jest **ciałko nerwowe blaszkowate (Vatera-Paciniego)** (**Fot. 73**). Jest to struktura kształtu kulistego lub owalnego o średnicy około 2–4 mm. Jak wszystkie ciałka otorbione, od zewnątrz otoczona jest grubą torebką łącznotkankową zbudowaną z blaszek łącznotkankowych utworzonych przez fibroblasty, pomiędzy którymi występuje płyn surowiczy. Wewnątrz ciałka zlokalizowana jest kolba wewnętrzna utworzona przez syncytium glejowe (zmienione lemocyty). Dendryt, wnikając do to-

rebki łącznotkankowej, traci stopniowo osłonkę mielinową i jako nagi przebiega wzdłuż kolby wewnętrznej, rozgałęziając się drzewkowato na końcu. Ciałko blaszkowate działa na zasadzie ucisku, powodując wzrost ciśnienia płynu surowiczego pomiędzy blaszkami torebki, i odbiera różnego rodzaju wrażenia, np. ucisku, bólu, wibracji czy termorecepcji. Ten typ receptora występuje w tkance łącznej podskórnej, okostnej, otoczeniu stawów, w otrzewnej, otoczeniu aorty, w przytarczycy, trzustce, gruczole mlekowym, skórze narządów płciowych zewnętrznych. Przykładami receptorów otorbionych są:

- **ciałko buławkowate:** mniejsze niż ciałko blaszkowate, kształtu owalnego, z położoną wewnętrznie kolbą końcową, występuje w tkance łącznej pomiędzy pęczkami mięśniowymi, odbiera wrażenia ucisku i rozciągania,
- **kolba końcowa:** zbudowana podobnie jak ciałko buławkowate, występuje w tkance łącznej skóry, błonie śluzowej jamy ustnej, nosa i pęcherza moczowego, wrażliwa na chłód,
- **ciałko Ruffiniego:** składa się z kilku blaszek tkanki łącznej z licznymi włóknami elastycznymi, na których rozgałęzia się dendryt, występuje na granicy skóry właściwej i tkanki podskórnej, najprawdopodobniej odbierając wrażenie ciepła, wrażliwe na rozciąganie i ucisk;
- **ciałko Krausego:** wrażliwe na wibracje i położenie przestrzenne sygnału,
- **ciałko Meissnera:** wrażliwe na wibracje małej częstotliwości, występuje w brodawkach skóry właściwej, nieowłosionej skórze opuszków palców, dłoni, podeszew, warg, spojówce oka, sutkach.



Fot. 73. Ciałko otorbione Vatera-Paciniego z otrzewnej – preparat niekrojony (H+E)

Wrzeciono mięśniowe

Przykładem proprioreceptora o charakterze czuciowym w obrębie tkanki mięśniowej szkieletowej jest tzw. **wrzeciono mięśniowe**. W tkance mięśniowej znajdują się receptory wolne i otorbione. Wrzeciono mięśniowe stanowi wyspecjalizowaną strukturę sensoryczną odbierającą informację o sile skurczu i napięciu mięśnia. Jest zbudowane z dwóch typów zmodyfikowanych włókien mięśniowych zwanych włókienkami wrzecionowatymi w ilości 2–14 zakończeń nerwowych oraz torebki. Włókna te są znacznie krótsze niż włókna mięśniowe – ich długość nie przekracza 10 mm. Wrzeciono mięśniowe jest unerwione przez liczne włókna nerwowe czuciowe oraz niewielką ilość zakończeń nerwowych ruchowych typu gamma. Wrzeciona mięśniowe są szczególnie liczne w mięśniach wykonujących precyzyjne ruchy, takich jak mięśnie okoruchowe czy mięśnie dłoni. W skład wrzeciona mięśniowego wchodzi jedno lub kilka włókien mięśniowych, które z jednej strony przyczepiają się do tkanki łącznej znajdującej się między pęczkami mięśniowymi, a z drugiej strony do ścięgna mięśniowego. Całość otacza torebka zbudowana z tkanki łącznej luźnej, o charakterystycznym wrzecionowatym kształcie. Wewnątrz wrzeciona mięśniowego włókna mięśniowe są podłużnie rozszczepione. Włókno nerwowe dochodzące do wrzeciona przebija jego torebkę, otaczając spiralnie każde włókienko mięśniowe. Wewnątrz torebki znajdują się dodatkowo włókna układu autonomicznego. Wrzeciono mięśniowe jest wrażliwe na rozciąganie mięśnia, pobierając impulsy nerwowe podczas jego rozkurczu.

Efektory – zakończenia nerwowe ruchowe

W obrębie mięśniówki szkieletowej **zakończenia ruchowe** są wytworzone przez aksony neuronów (**motoneuron**) rogów przednich rdzenia kręgowego, a także jąder ruchowych nerwów mózgowych. Włókno nerwowe dochodzące do włókien mięśniowych tworzy razem z nimi tzw. **jednostkę ruchową**. Przyjmuje się, że jeden neuron unerwia zwykle do 3000 włókien mięśniowych. W mięśniach pracujących z większą precyzją, np. mięśniach mimicznych, na jedno włókno nerwowe przypada jedynie do 50 włókien mięśniowych. Akson komórki ruchowej, dochodząc do włókien mięśniowych, traci osłonkę, dając tyle odgałęzień, ile jest potrzebnych

do unerwienia danej jednostki ruchowej. Włókno nerwowe otacza sarkolemę włókna mięśniowego, wytwarzając tzw. **płytkę ruchową**. Na powierzchni miocytów i kardiocytów zakończenia ruchowe nazywane są **płytkami końcowymi**. Dokładna analiza budowy płytki wykazała, iż końcowe odgałęzienia aksonu pełnią tu rolę błony presynaptycznej, posiadając w swojej cytoplazmie pęcherzyki synaptyczne oraz liczne mitochondria. Rolę błony postsynaptycznej pełni sarkolema. Włókna mięśniowe szkieletowe posiadają również unerwienie autonomiczne wpływające na ich metabolizm. Płytka ruchowa składa się z **bieguna bliższego – nerwowego – aksonu** oraz **bieguna dalszego – włókna mięśniowego**. Akson, dochodząc do włókna szkieletowego, traci osłonkę mielinową, rozgałęzia się i przylega do włókna mięśniowego. Do płytki ruchowej dochodzi włókno nerwowe z układu wegetatywnego, które utrzymuje napięcie mięśniowe. Płytka ruchowa jako synapsa akso-mięśniowa posiada biegun presynaptyczny zawierający pęcherzyki synaptyczne z neuroprzekaźnikiem acetylocholiną (**ACh**) oraz biegun postsynaptyczny, czyli włókno szkieletowe. Między dwoma biegunami znajduje się szczelina synaptyczna. Gdy impuls nerwowy dochodzi aksonem, uwalniany jest do szczeliny synaptycznej neuroprzekaźnik, a następnie depolaryzuje się sarkolema włókna mięśniowego.

Synapsy

Przekazywanie impulsu nerwowego z jednej komórki nerwowej do drugiej bądź innej komórki efektorowej (gruczołowej, mięśniowej) odbywa się w wyspecjalizowanych strukturach zwanych **synapsami** (gr. *synapsis* – połączenie). Synapsy mogą przekazywać sygnały za pośrednictwem cząsteczek sygnałowych (informatorów I rzędu), zwanych **neurotransmiterami**, **neuromediatorami** lub **neuroprzekaźnikami**. Są to synapsy chemiczne. Istnieją także synapsy elektryczne, do których należą połączenia komunikujące typu neksus między komórkami. W ludzkiej tkance nerwowej synapsy chemiczne występują w przeważającej liczbie. Większość synaps chemicznych łączy aksony z dendrytami lub ciałami komórek nerwowych, ale są też synapsy łączące między sobą dendryty i aksony. Liczba synaps jest niekiedy bardzo duża, np. ciało komórki nerwowej ruchowej rdzenia kręgowego ma na swojej powierzchni ponad 30 tys. synaps. Przewodzenie impulsu w obrębie połączenia synaptycznego odbywa się na drodze elektrycznej lub chemicznej. W związku z tym **synapsy** można podzielić na **elektryczne** i **chemiczne**.

Synapsa elektryczna (neksus)

Oprócz typowych i najczęstszych synaps chemicznych w OUN występują tzw. synapsy elektryczne, zwane inaczej **efapsami** lub **synapsami bezpęcherzykowymi**. Charakteryzują się one symetrią budowy. Stanowią bezpośrednie elektryczne połączenie pomiędzy komórkami; w organizmie występują tam, gdzie istnieje potrzeba szybkiego przekazania potencjału czynnościowego bez możliwości sterowania tym przekazem (np. w mięśniach, siatkówce oka, korowej części mózgu, w niektórych częściach mięśnia serca). W synapsach elektrycznych neurony prawie się stykają – kolbka presynaptyczna oddalona jest od kolbki postsynaptycznej tylko o 2 nm. Przekazywanie jest dwukierunkowe, co oznacza, że jony bezpośrednio przepływają z jednej komórki do drugiej. W błonach obu kontaktujących się komórek w rejonie złącza znajdują się cząsteczki białka (koneksyny) tworzące razem tzw. konekson umożliwiający przekazywanie informacji między komórkami za pomocą prądu jonowego (jony nieorganiczne sodu, wapnia, wodoru i inne). Na otwarcie lub zamknięcie poru może wpływać poziom pH i stężenie Ca^{2+} w komórce. Synapsy elektryczne mogą mieć również napięciowo-zależne bramki oraz reagować na różne neuroprzekaźniki. Zaletą synaps elektrycznych jest szybkość ich działania (bez opóźnień). Występują w znacznie mniejszej liczbie niż synapsy chemiczne. **Tego typu synapsy** to połączenia międzykomórkowe – połączenia szczelinowe, strefy zwarcia zwane strefami metaboliczno-jonowymi.

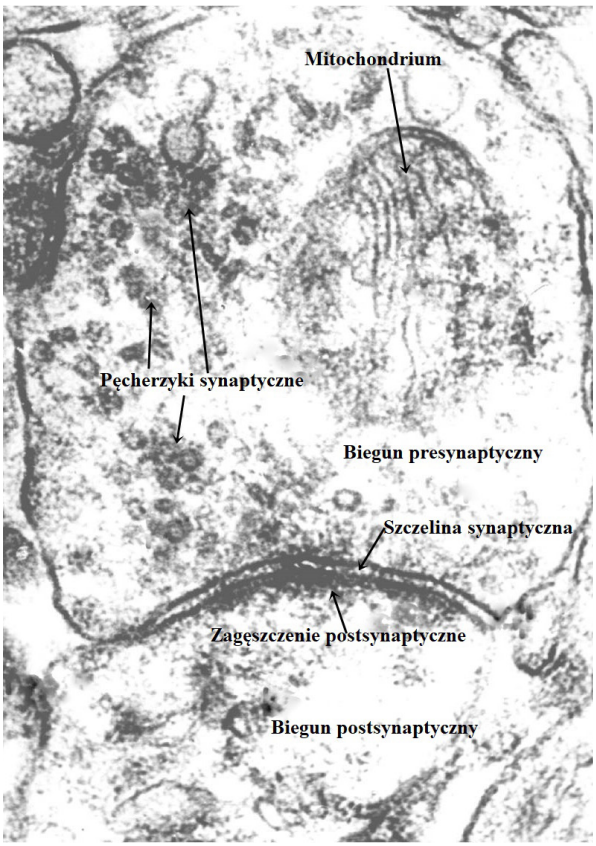
Synapsa chemiczna

Wystepują pomiędzy dwoma neuronami (międzyneuronalna), najczęściej pomiędzy neurytem a dendrytem innego neuronu (**synapsa aksodendrytyczna**) lub pomiędzy neurytem a ciałem innej komórki nerwowej (**synapsa aksosomatyczna**). Bardzo rzadko występują synapsy łączące inne części komórki nerwowej, np. akson z aksonem (synapsa aksoaksonalna), dendryt z dendrytem (**synapsa**

dendrodendrytyczna) czy dwa ciała sąsiadujących komórek nerwowych (**synapsa somatosomatyczna**). Synapsy chemiczne odpowiedzialne są za podstawowe przejawy funkcjonowania organizmu, np. skurcz mięśni, wydzielanie, widzenie (np. ACh, NA), oraz za złożone odczucia, stany emocjonalne i nastroje (np. serotonina, dopamina). To synapsy, w których sygnały przekazywane są za pośrednictwem cząstek sygnałowych – neurotransmiterów.

W skład typowej synapsy chemicznej wchodzą: **biegun presynaptyczny** (najczęściej końcowy odcinek neurytu rozszerzający się kolbowato, tworzący tzw. kolbę końcową), **biegun postsynaptyczny** (powierzchnia dendrytu lub ciała następnego neuronu), **szczelina synaptyczna** (przestrzeń pomiędzy błonami o szerokości 12–20 nm). W obrębie **bieguna presynaptycznego** występują liczne mitochondria, mikrotubule, neurofilamenty oraz kuliste lub lekko spłaszczone pęcherzyki synaptyczne (średnica: 40–65 nm) zawierające chemiczny przekaźnik – **neurotransmiter** – potrzebny do wywołania impulsu na błonie postsynaptycznej (**Fot 74**). **Neuroprzekaźniki** przekazują informacje między neuronami lub między neuronami a narządami wykonawczymi. Są uwalniane z pęcherzyków synaptycznych w synapsie na zakończeniach synaptycznych neuronu „nadawczego" i działają na swoiste dla nich receptory, indukując w innym neuronie („odbiorczym") procesy czynnościowe pobudzania i hamowania. Neurotransmitery mogą działać również na receptory presynaptyczne i regulować uwalnianie następnych porcji tego samego przekaźnika. Zmiany w równowadze neuroprzekaźników powodują chorobę Parkinsona, pląsawicę Huntingtona i schizofrenię. Obecnie znanych jest około 60 związków, które pełnią funkcję mediatorów. Do najczęściej występujących **neurotransmiterów** w synapsie chemicznej należą: **ACh**, **adrenalina**, **NA**, **serotonina**, **GABA**, **glicyna**, **substancja P**, **dopamina**, **bradykinina**, **motylina** i **inne peptydy**. Odbiciem zróżnicowania czynnościowego OUN jest lokalizacja neuroprzekaźników oraz neuromodulatorów synaptycznych. Najbardziej rozpowszechnionymi **neuroprzekaźnikami pobudzającymi** są: *acetylocholina*, *dopamina*, *noradrenalina*, *adrenalina*, *serotonina*, i *histamina*, *glutaminiany*.

1. **ACh** – organiczny związek chemiczny, ester kwasu octowego i choliny. Cholina, która przenika z przestrzeni międzykomórkowej do wnętrza neuronów, ulega estryfikacji (czyli przyłączeniu reszty kwasu octowego do ACh przy udziale enzymu acetylotransferazy cholinowej). Powstała ACh jest uwalniana z zakończeń presynaptycznych do przestrzeni synaptycznej przez dopływające impulsy nerwowe. Po wydzieleniu z zakończeń presynaptycznych ACh działa na receptory, które znajdują się w zakończeniach postsynaptycznych. Miejscem uwolnienia jest istota szara mózgowia i rdzenia kręgowego.
2. **Dopamina** – katecholaminowy neuroprzekaźnik. Miejscem uwolnienia jest podwzgórze, układ limbiczny, kora mózgu.



Fot. 74. Elektronogram synapsy aksodendrytycznej

3. **NA** – hormon z grupy amin katecholowych, pochodna tyrozyny. Wewnątrz pnia mózgu NA produkowana jest w miejscu sinawym (miejsce to reguluje stopień pobudzenia mózgu i takie funkcje automatyczne jak termoregulacja). Silny stres zaburza działanie miejsca sinawego. Miejsce uwolnienia to kora mózgu, rdzeń kręgowy, móżdżek.
4. **Adrenalina** – miejsce uwolnienia to podwzgórze, wzgórze, rdzeń kręgowy.
5. **Serotonina** – biologicznie czynna amina, hormon tkankowy. Miejsce uwolnienia to podwzgórze, wzgórze, układ limbiczny, móżdżek.
6. **Histamina** – organiczny związek chemiczny, heterocykliczna amina pochodna imidazolu. Miejsce uwolnienia to podwzgórze.

7. **glutaminiany** – aniony karboksylowe kwasu glutaminowego (organicznego związku chemicznego z grupy aminokwasów białkowych). Miejsce uwolnienia: podwzgórze, wzgórze, rdzeń kręgowy, kora mózgu, móżdżek

Głównymi **neuroprzekaźnikami hamującymi** są:

1. **GABA** – organiczny związek chemiczny z grupy aminokwasów. Istnieją trzy receptory GABA (a, b i c). Receptory GABA typu a obecne są niemal na każdej komórce nerwowej. Miejsce uwolnienia to istota szara mózgowia i rdzenia kręgowego.
2. **Glicyna** – najprostszy spośród 20 standardowych aminokwasów wchodzących w skład białek. Miejsce uwolnienia to istota szara mózgowia i rdzenia kręgowego.
3. **Glutaminiany** – aniony karboksylowe kwasu glutaminowego (organicznego związku chemicznego z grupy aminokwasów białkowych). Miejsce uwolnienia to podwzgórze, wzgórze, rdzeń kręgowy, kora mózgu, móżdżek.
4. **Asparaginiany** – miejsce uwolnienia to podwzgórze, wzgórze, rdzeń kręgowy, kora mózgu, móżdżek.
5. Do najbardziej znanych **neuromodulatorów synaptycznych** należą:
6. **Wazopresyna argininowa** – miejsce uwolnienia to podwzgórze, rdzeń kręgowy, kora mózgu, układ limbiczny.
7. **Substancja P** – miejsce uwolnienia to podwzgórze, układ limbiczny, rdzeń przedłużony, rdzeń kręgowy.
8. **Neuropeptyd Y (NPY**) – miejsce uwolnienia to podwzgórze, wzgórze, układ limbiczny, rdzeń kręgowy, kora mózgu.
9. **Cholecystokinina (CCK)** – miejsce uwolnienia to podwzgórze, wzgórze, kora mózgu.
10. **Wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP)** – miejsce uwolnienia to kora mózgu, układ limbiczny, podwzgórze, wzgórze, rdzeń kręgowy.
11. **Sekretyna** – miejsce uwolnienia to kora mózgu, podwzgórze, wzgórze, rdzeń kręgowy.

Do najbardziej znanych peptydów opioidowych należą: **β-endorfina**, której miejscem uwolnienia jest podwzgórze, śródmózgowie, **enkefaliny**, których miejscem uwolnienia jest wzgórze, kora mózgu, układ limbiczny, oraz **dynorfiny**, których miejscem uwolnienia jest kora mózgu, układ limbiczny.

W zależności od rodzaju neuroprzekaźnika wyróżniono synapsy **adrenergiczne**, **cholinergiczne**, **dopaminergiczne** i **serotoninergiczne**. W synapsie może znajdować się kilka neuroprzekaźników. Pęcherzyki synaptyczne produkowane są zarówno w perikarionie komórki nerwowej, w wypustce osiowej, jak i na miejscu, już w samym biegunie presynaptycznym. Szczelina synaptyczna to przestrzeń między biegunem presynaptycznym a biegunem postsynaptycznym synapsy chemicznej. Zawiera filamenty białka, które rozciągają się od bieguna pre- do postsynaptycznego, co służy utrzymaniu błon blisko siebie. Budowa **bieguna postsynaptycznego** jest dużo mniej charakterystyczna niż **bieguna presynaptycznego**. Typową cechą budowy tego odcinka jest występowanie gęstej sieci neurofilamentów, mitochondriów, rzadziej kanałów ergastoplazmy. Występują tu również twory wielopęcherzykowe uważane za zbiorniki pobranego materiału – neuroprzekaźnika oraz wpuklenia błony komórkowej. W błonie postsynaptycznej zlokalizowane jest **zagęszczenie postsynaptyczne**, a w nim **receptory dla neuroprzekaźników**, czyli białka, których budowa umożliwia rozpoznanie i przyłączenie właściwego przekaźnika. Związana cząsteczka może być przetransportowana do wnętrza komórki lub służyć jako sygnał do odpowiedniej reakcji.

Przekazywanie impulsu nerwowego zachodzi zawsze w jednym kierunku – od bieguna presynaptycznego do postsynaptycznego. W momencie dotarcia impulsu nerwowego pęcherzyki synaptyczne są transportowane do szczeliny synaptycznej. Dochodzący do błony presynaptycznej impuls zapoczątkowuje tzw. **proces przenoszenia synaptycznego**. Pierwszym etapem jest **sprzężenie elektrowydzielnicze** polegające na zainicjowaniu przez falę depolaryzacji (impuls nerwowy) uwalniania neuroprzekaźnika do szczeliny synaptycznej. Białka błonowe pęcherzyków kierują je do strefy aktywnej synapsy, która znajduje się bezpośrednio nad błoną presynaptyczną. Tam łączą się ze specjalnym białkiem w błonie presynaptycznej i rozpoczyna się egzocytoza. Proces ten zachodzi na drodze fuzji pęcherzyków transportujących metabolity z błoną komórkową od wewnątrz, co skutkuje wyrzuceniem ich zawartości do środowiska pozakomórkowego. Następnie **klatryna** odzyskuje błonę pęcherzyka (cząsteczki klatryny są włączane do fragmentu błony), który ma zostać przekształcony i odpączkowany jako pęcherzyk przy udziale kompleksów białek adaptorowych. Odzyskana błona pęcherzyka ulega fuzji z błoną endosomu (w tym samym czasie odłącza się klatryna). Z pęcherzyków synaptycznych uwalniane są neurotransmitery (neuroprzekaźni-

ki). W celu zabezpieczenia ciągłości impulsowej w obrębie układu nerwowego konieczne jest przejście neurotransmitera przez szczelinę synaptyczną i połączenie z elementem postsynaptycznym. Cząsteczki neuroprzekaźnika dyfundują przez szczelinę synaptyczną i wiążą się z receptorami w błonie postsynaptycznej. Na błonie postsynaptycznej występują receptory danego neuroprzekaźnika. Przyłączenie neuroprzekaźnika do błony postsynaptycznej powoduje zmianę jej polaryzacji. W błonie postsynaptycznej następuje tzw. **sprzężenie chemiczno-elektryczne**, gdyż neurotransmiter wiążący się z receptorem powoduje przejściowy wzrost przepuszczalności dla jonów Na^+, następnie K^+, co skutkuje zmianą polaryzacji błony postsynaptycznej i powstawaniem impulsu elektrycznego. Uwolnienie neuroprzekaźnika może skutkować:

1. **Depolaryzacją** – gdy przekaźnik zwiąże się z białkiem kanałowym otwieranym/zamykanym, otwiera się kanał umożliwiający dyfuzję Na^+ do wnętrza neuronu. Depolaryzacja polega na dokomórkowym napływie jonów sodowych i wzroście potencjału do wartości +30 mV. Potencjał spoczynkowy jest na poziomie –70 mV.
2. **Hiperpolaryzacją** – gdy przekaźnik zwiąże się z białkiem kanałowym otwieranym/zamykanym, pozwala to na wniknięcie do komórki małych jonów z ładunkiem ujemnym. Hiperpolaryzacja to potencjał bardziej ujemny w stosunku do potencjału spoczynkowego i osiąga on wartość –80 mV jako hiperpolaryzacja następcza po fazie repolaryzacji. Hiperpolaryzację można też obserwować w synapsach hamujących, gdzie potencjał spada do –90 mV lub nawet –100 mV. Podczas hiperpolaryzacji komórka nie jest zdolna do przewodzenia impulsu, przekazywania informacji, a zatem hamowana jest depolaryzacja.
3. **Zmianą wrażliwości komórki** – jeśli neuroprzekaźnik zwiąże się z receptorem niebędącym białkiem kanałowym, powstają drugorzędowe substancje przekaźnikowe i zmienia się ogólna wrażliwość komórki na depolaryzację. Przykładem takiej drugorzędowej substancji może być cAMP. Cząsteczki cAMP łączą się z różnymi białkami komórki i wpływają na wiele różnych procesów życiowych oraz na aktywność różnych genów.

Neurotransmiter jest uwalniany do przestrzeni synaptycznej zazwyczaj w niewielkim nadmiarze i działa w szczelinie synaptycznej jedynie przez określony czas. Jest to spowodowane istnieniem receptorów na błonie presynaptycznej, które zajmują się zwrotnym ich wychwytem (*re-uptake*). Część z nich może również ulec rozkładowi. Istnieją pewne substancje, np. lek Prozac (fluoksetyna), które hamują zwrotną endocytozę serotoniny, zwiększając jej miejscowe stężenie, a tym samym poprawiając nastrój i działając antydepresyjnie. Kokaina (metylobenzoiloekgonina) natomiast hamuje zwrotną endocytozę dopaminy (w mniejszych dawkach – pobudzenie psychoruchowe, uczucie euforii, omamy; w większych – depresja ośródka oddechowego w pniu mózgu).

IV. HISTOLOGIA SZCZEGÓŁOWA – ANATOMIA MIKROSKOPOWA NARZĄDÓW

UKŁAD NERWOWY

Układ nerwowy, najwyżej wykształcony u człowieka i naczelnych, utrzymuje łączność organizmu ze światem zewnętrznym. Reaguje na rozmaite bodźce, jest zdolny właściwie je interpretować i dzięki temu zapewnić prawidłowe funkcjonowanie organizmu. Na układ nerwowy składają się dwie części: **OUN** i **PNS**.

Według najnowszych badań w podziale układu nerwowego uwzględnia się jeszcze **enteryczny układ nerwowy**, zwany także osią jelitowo-mózgową, a niekiedy drugim mózgiem. Jest to sieć połączeń między jelitami i OUN. Mózgowie łączy się z układem pokarmowym za pośrednictwem nerwu błędnego – jednego z najdłuższych nerwów w ludzkim organizmie. Przenosi ona informacje w obie strony, zapewniając nieustanną komunikację pomiędzy narządami. Niemal 90% przewodzonych w niej sygnałów przemieszcza się na drodze od jelit do mózgu. Obejmuje m.in. **endokrynne**, **metaboliczne** i **immunologiczne drogi komunikacji pomiędzy mikrobiotą jelit a mózgiem**. Dlatego właściwy skład mikrobioty jelit jest niezwykle ważny dla prawidłowego funkcjonowania OUN oraz całego organizmu Dysfunkcje żołądkowo-jelitowe to częste objawy lęku, depresji, zaburzeń ze spektrum autyzmu oraz wielu innych schorzeń. Z drugiej strony chorobom układu pokarmowego, takim jak chociażby zespół jelita drażliwego, mogą towarzyszyć zaburzenia psychiczne. **Jest to związane ze zmianami w kompozycji mikrobioty jelit**. Odpowiednia dieta usprawnia działanie układu pokarmowego, a tym samym wpływa na funkcje poznawcze, co zostało udowodnione w wielu pracach naukowych. Wszystkie te zależności wskazują na istnienie komunikacji pomiędzy mikrobiotą jelit a mózgiem, a więc na istnienie osi jelita–mózg.

Mikrobiota jelitowa tworzona jest przede wszystkim przez **bakterie**, ale też przez **grzyby**, **archea** (mikroorganizmy nieposiadające jąder komórkowych, są prokariotami), **pierwotniaki** i **wirusy**. Drobnoustroje te odgrywają kluczową rolę w absorpcji składników odżywczych i mineralnych, syntezie enzymów, witamin, aminokwasów oraz krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Mikroorganizmy kolonizujące jelito współtworzą barierę jelitową. Oprócz nich w jej tworzeniu biorą udział: warstwa komórek nabłonka, układ krwionośny, układ chłonny, jelitowy układ nerwowy i układ immunologiczny związany z błoną śluzową jelita (ang. *gut-associated lymphoid tissue*, GALT). Komórki nabłonka zapewniają barierze jelitowej selektywną przepuszczalność, dzięki czemu niepożądane antygeny nie dostają się do GALT i nie dochodzi do stanu zapalnego. Zwiększenie przepuszczalności jelit może być czynnikiem predysponującym do rozwoju wielu jednostek chorobowych. Kolonizacja jelit przez bakterie oraz komunikacja mikrobioty z mózgiem to czynniki niezbędne dla prawidłowego rozwoju jelitowego i OUN. Ponadto powoduje zmiany funkcji sensoryczno-motorycznych jelit oraz opóźnia ich ruchy perystaltyczne. Związki wydzielane przez mikroorganizmy odpowiadają za zachowanie ciągłości nabłonka jelit oraz funkcjonowanie błony śluzowej w odpowiedzi immunologicznej. Mikrobiota jelit wpływa na działanie **osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (oś HPA)** aktywowanej w odpowiedzi na stres. Ma również znaczenie dla funkcjonowania obwodów serotoninergicznych w układzie limbicznym. Wyniki wielu badań wskazują na związek mikrobioty z funkcjami poznawczymi: pamięcią, uwagą oraz uczeniem się.

Aspekt kliniczny

Dysbioza (zaburzenia w składzie mikrobioty jelitowej), a w konsekwencji wzrost przepuszczalności jelit prowadzi do uwolnienia prozapalnej endotoksyny – lipopolisacharydu (LPS). Ta niewielka cząsteczka pochodzenia bakteryjnego wpływa na funkcjonowanie OUN. Wzmaga aktywność struktur związanych z przetwarzaniem emocji, takich jak ciało migdałowate. Zarówno LPS, jak i prozapalne cytokiny mogą wpływać na nastrój oraz prowadzić do jego zaburzeń.

Coraz więcej prac naukowych wskazuje na powiązania mikrobioty jelit z chorobami neurodegeneracyjnymi oraz zaburzeniami psychicznymi. Do takich

chorób zalicza się przede wszystkim: chorobę MS, chorobę Parkinsona, depresję oraz zaburzenia ze spektrum autyzmu.

OUN składa się z **mózgowia (*encephalon*)** i rdzenia kręgowego, który położony jest wewnątrz kręgosłupa, w kanale kręgowym. W skład PNS wchodzą nerwy – pęczki aksonów i dendrytów zwanych też włóknami nerwowymi. Ich gałęzie docierają do wszystkich części ciała i stanowią drogi przekazywania informacji między nimi a OUN. U człowieka występuje 12 par nerwów czaszkowych oraz 31 par nerwów rdzeniowych. PNS zespala OUN z aparatem recepcyjnym sygnałów środowiska zewnętrznego i wewnętrznego oraz z narządami wykonawczymi (głównie mięśniami i gruczołami). Rola układu nerwowego to odbieranie i analizowanie bodźców z narządów wewnętrznych i środowiska zewnętrznego, wywoływanie odpowiednich reakcji organizmu, kontrolowanie i koordynowanie pracy wszystkich pozostałych układów. Podstawowym zadaniem OUN jest integracja, przetwarzanie i koordynacja czuciowa, wydawanie odpowiednich poleceń ruchowych. Jest on miejscem wyższych funkcji. Natomiast do zadań PNS należy dostarczanie informacji zmysłowych do OUN oraz prowadzenie komend ruchowych z OUN do efektorów.

Funkcjonalnie w układzie nerwowym można wyróżnić dwa układy

- **somatyczny:** steruje pracą mięśni szkieletowych oraz umożliwia kontakt organizmu ze środowiskiem zewnętrznym za pomocą narządów zmysłów; jego działanie zależy od naszej woli,
- **autonomiczny**: kieruje pracą narządów wewnętrznych oraz procesami przemiany materii; jest związany ze sterowaniem podstawowymi funkcjami życiowymi organizmu (np. krążenie, oddychanie, trawienie, wydzielanie, wydalanie, reprodukcja); jego działanie jest niezależne od naszej woli, pomimo że jest powiązany ze świadomymi czynnościami.

Autonomiczny układ nerwowy składa się dwóch części:

- **współczulnej (sympatycznej)**, której zwoje położone są blisko OUN; kontroluje reakcje organizmu w czasie zagrożenia (stresu) i pobudzenia,
- **przywspółczulnej (parasympatycznej)** ze zwojami położonymi wewnątrz narządów wewnętrznych bądź w ich pobliżu; utrzymuje normalną homeostazę organizmu.

Ośrodkowy układ nerwowy

Składa się z dwóch zasadniczych części: **mózgowia** i **rdzenia kręgowego**. Mózgowie człowieka mieści się w jamie czaszki, a pod względem anatomicznym i funkcjonalnym podzielone jest na trzy zasadnicze części: **mózg** (**międzymózgowie** i **półkule mózgowe**), **móżdżek** oraz **pień mózgu** (**most**, **śródmózgowie** oraz **rdzeń przedłużony**). Każda z tych części odpowiada za inne obszary funkcjonowania organizmu.

U człowieka **mózg** jest największą i najlepiej widoczną częścią mózgowia. Kontroluje większość czynności, zarówno fizycznych, jak i umysłowych. Znajdują się tu m.in. ośrodki wzroku, ruchu czy mowy, ale także struktury odpowiedzialne za orientację przestrzenną, pamięć czy emocje. **Móżdżek** jest swoistym centrum kontroli ruchów organizmu. Jego działanie umożliwia zachowanie koordynacji ruchowej oraz równowagi. Odpowiada też za uczenie się zachowań motorycznych, np. jazdy na rowerze. **Pień mózgu** kontroluje czynności życiowe, takie jak oddychanie, praca serca, termoregulacja czy metabolizm. Znajdują się w nim również ośrodki nerwowe odpowiedzialne za czynności odruchowe, np. mruganie, żucie, połykanie, wymioty czy kaszel.

Charakterystyczną cechą mózgowia człowieka jest jego duży rozmiar. Już noworodek dysponuje mózgowiem o masie około 400 g, która potraja się w ciągu pierwszych trzech lat życia. W okresie tym zachodzi bardzo intensywny rozwój wypustek nerwowych i ich mielinizacja. Zakres prawidłowej masy mózgowia jest zaskakująco szeroki: od 1100 g do 1700 g, przy czym u mężczyzn mózgowie jest nieco większe niż u kobiet. Znaczenie tej rozpiętości pozostaje niezrozumiane, gdyż zależność pomiędzy wielkością mózgowia a zdolnościami umysłowymi jest zaledwie umiarkowana. Zasadniczą różnicą między mózgowiem człowieka i innych zwierząt jest większa złożoność połączeń między neuronami, jak również powiększenie pewnych obszarów w korze mózgu prawdopodobnie odpowiedzialnych za wyższe czynności mózgowe.

Elementy neuroektodermalne tworzą komórki nerwowe wraz z systemem ich wypustek i zakończeń oraz komórki neurogleju. Mezenchymalne elementy napływowe to komórki mikrogleju oraz naczynia krwionośne. Zarówno mózgowie, jak i rdzeń kręgowy zbudowane są z: **istoty szarej** i **istoty białej**, które na ogół są ściśle od siebie oddzielone. Rozdział istoty szarej i białej ulega zatarciu

w obrębie tworu siatkowatego stanowiącego charakterystyczną formację pnia mózgu i rdzenia kręgowego. W obrębie **mózgowia istota szara** znajduje się w **części zewnętrznej**, tworząc **korę mózgu** i **korę móżdżku** oraz ośrodki podkorowe, natomiast w obrębie pnia mózgu **skupiska istoty szarej wewnątrz istoty białej** tworzą **jądra nerwowe**. W rdzeniu kręgowym **istota szara** zajmuje część **centralną**. Istnieją struktury zbudowane wyłącznie z istoty białej, np. **sklepienie** lub **konary móżdżku**. Najważniejsze różnice pomiędzy istotą szarą i białą dotyczą ich budowy morfologicznej:

- **istotę szarą** tworzą perikariony komórek nerwowych, włókna nerwowe (głównie niezmielinizowane) tworzące sieć (**neuropil**), astrocyty protoplazmatyczne, komórki mezogleju, oligodendrogleju oraz bogata sieć naczyń krwionośnych włosowatych,
- **istotę białą** tworzą głównie zmielinizowane włókna nerwowe (stąd jej biała barwa w preparatach makroskopowych), liczne oligodendrocyty, astrocyty włókniste, mniej liczne komórki mezogleju oraz uboższe unaczynienie.

Włókna nerwowe istoty białej są trojakiego rodzaju: **projekcyjne** długie włókna łączące ze sobą odlegle części OUN, **spoidłowe**, które łączą ze sobą symetryczne części OUN, oraz **kojarzeniowe**, łączące ze sobą takie same elementy OUN, np. płaty półkul mózgu.

Bariera krew–mózg

BBB jest pojęciem czynnościowym i uwarunkowanym zarówno budową śródbłonka naczyń włosowatych, jak i obecnością określonych enzymów czy nośników komórkowych. Przedostawanie się substancji z krwi do mózgu odbywa się w dwojaki sposób: z naczyń włosowatych do przestrzeni międzykomórkowej mózgu lub z naczyń włosowatych poprzez splot naczyniowy do CSF. Dało to podstawę do rozróżnienia dwóch barier: **BBB** i **BCSFB** (ang. *blood–cerebrospinal fluid barier*). Pomimo obecności mechanizmów barierowych, np. w siatkówce (**bariera krew–siatkówka**) i w nerwach obwodowych (**bariera krew–nerw**), wykazano, że są miejsca w układzie nerwowym, które należą do obszarów **bezbarierowych** (**podwzgórze, obszar guza popielatego, lejek, tylny płat przysadki, dno komory IV**). Przenikanie lub nieprzenikanie substancji zależy od ich budowy strukturalnej oraz zdolności wiązania z białkami surowicy krwi. Za funkcjonowanie BBB odpowiedzialne są własności komórek śródbłonka naczyniowego do których należą: strefy zamykające szczelnie łączące się ze sobą komórki *endothelium*; obecność w błonach komórkowych białek transportowych o wysokiej selektywności oraz ograniczenie endocytozy receptorowej; działanie enzymów cytoplazmatycznych rozkładających pobrane substancje i regulujących w ten sposób ich ilość przechodzącą do tkanki nerwowej. Istotną rolę w BBB odgrywają wypustki astrocytów otaczające ściśle naczynia krwionośne. W obszarach bezbarierowych połączenia komórkowe są luźniejsze, występuje tutaj fenestracja. Związki wielkocząsteczkowe oraz niektóre małocząsteczkowe, jak aminy katecholowe, są nieprzepuszczalne przez barierę krew–mózg.

Znaczenia kliniczne BBB

Funkcjonalna bariera zabezpieczająca przed pasażem z krwi do tkanki nerwowej niektórych substancji, jak antybiotyki, substancje chemiczne i bakterie, zapewnia utrzymywanie homeostazy w mózgu. Wszystkie substancje przedostające się do mózgu muszą być transportowane przez komórki śródbłonka: woda, gazy i cząsteczki rozpuszczalne w lipidach (lipofilne) posiadają dostęp wolny; pasaż glukozy i innych wybranych cząsteczek jest nieprzepuszczalny dla wielu substancji, w szczególności dla leków stosowanych w terapii infekcji lub chorób nowotworowych. Jeżeli BBB zostanie uszkodzona, płyn tkankowy akumuluje się w tkance nerwowej, prowadząc do obrzęku mózgu, a astrocyty wytwarzające stopkę ssącą utrzymują funkcję bariery, transportując płynu i jony z przestrzeni okołoneuronalnej do naczyń krwionośnych.

Opony mózgowo-rdzeniowe

W rozwoju filogenetycznym łącznotkankowa osłona OUN pojawia się bardzo wcześnie. Narządy OUN są jednymi z najlepiej chronionych w organizmie – są niemal szczelnie zamknięte w obrębie mózgoczaszki i kanału kręgowego. Wszystkie opony wywodzą się z mezenchymy. Ze względu na swoją delikatność i podatność na uszkodzenia mechaniczne zarówno mózgowie, jak i rdzeń kręgowy potrzebuje dodatkowej osłony przed wstrząsami. Jej funkcje

spełniają trzy warstwy tkanki łącznej koncentrycznie otaczające OUN, tworzące **opony mózgowo-rdzeniowe**. Zarówno w obrębie czaszki, jak i kanału kręgowego opony te pełnią taką samą rolę mimo różnic anatomicznych. **Zewnętrzną warstwą** jest **opona twarda**, **pod nią** znajduje się **pajęczynówka**, a od **wewnątrz** położona jest **opona miękka**.

Opona twarda jest najgrubsza i najtwardsza, dlatego bywa też nazywana z języka greckiego *pachymeninx* (gr. *pachy* – gruby) Dwie pozostałe są cienkie i delikatne. Ze względu na podobieństwo w budowie niekiedy określa się je wspólnym mianem *leptomeninx* (gr. *lepto* – miękki, delikatny).

Opona twarda

Jest solidną, grubą błoną zawierającą włókna kolagenowe. Leży tuż pod kośćmi mózgoczaszki, pełni funkcję okostnej kości czaszki i kręgosłupa, chroniąc OUN. Zbudowana jest z dwóch blaszek: **zewnętrznej** i **wewnętrznej**, składających się z włókien kolagenowych, niewielkiej ilości włókien sprężystych i fibroblastów, w obrębie mózgowia zrośniętych ze sobą. W rdzeniu kręgowym blaszki są oddzielone i przebieg włókien jest zgodny z osią kanału kręgowego, w obrębie czaszki natomiast mają układ mniej uporządkowany lub naprzemienny. Właściwą oponą twardą rdzenia jest blaszka wewnętrzna, a przestrzeń pomiędzy nimi nazywana jest **jamą nadtwardówkową**. Wypełniona jest tkanką łączną włóknista luźną, której zadaniem jest ochrona rdzenia kręgowego podczas silnych ruchów kręgosłupa i zapobieganie jego urazom. W mózgowiu blaszka włóknista zewnętrzna jest bogato unaczyniona, zawiera komórki kościotwórcze i stanowi okostną. Opona twarda to jedyna z opon wrażliwa na ból i jako jedyna posiada własne unaczynienie, którego główną funkcją jest ukrwienie kości czaszki.

Pajęczynówka

To delikatna, cienka, środkowa, beznaczyniowa błona zbudowana z tkanki łącznej z włóknami kolagenowymi, sprężystymi, siateczkowymi oraz fibroblastami. Posiada dwie warstwy. **Warstwa zewnętrzną** położona jest od strony opony twardej. Ma budowę zwartą, z kilku milimetrowymi zgrubieniami zwanymi **ziarnistościami pajęczynówki**, odpowiedzialnymi za odpływ CSF do układu żylnego. **Warstwa wewnętrzna** o nieregularnym układzie ogranicza **jamę podpajęczynówkową**. Zawiera liczne duże naczynia krwionośne oraz drobne włókna łącznotkankowe łączące oponę miękką i pajęczynówkę. Jej głównym zdaniem jest utrzymanie mózgowia w stałej pozycji w stosunku do opon oraz zapewnienie jego bezpośredniej stabilizacji. **Jama podpajęczynówkowa** wypełniona jest **CSF**, który produkowany jest przez splot naczyniówkowy w sposób ciągły (około 600–650 ml na dobę) i również w sposób ciągły jest wchłaniany przez **ziarnistości pajęczynówki** do układu żylnego.

Opona miękka

Ściśle przylega do powierzchni mózgowia, wnikając we wszystkie zagłębienia, bruzdy czy szczeliny, sięgając aż do ich dna. Pełni funkcję łącznotkankowego zrębu utrzymującego we właściwym kształcie wnętrze mózgowia. Ze względu na obecność licznych naczyń krwionośnych nazywana też bywa **błoną naczyniową**. Doprowadza naczynia krwionośne do OUN i w związku z tym pośredniczy w wymianie różnych substancji pomiędzy CSF a tkanką nerwową. Ochrania mózg i rdzeń kręgowy, tworząc elastyczne rusztowanie dla miękkich i podatnych struktur mózgowia i rdzenia. Podobnie jak pozostałe opony, zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej składającej się z włókien kolagenowych położonych w sieci włókien sprężystych i retikulinowych.

Ma dwie warstwy – **zewnętrzną** i **wewnętrzną** – zwane **blaszkami**. **Blaszka zewnętrzna** ma luźne utkanie włókniste i bogatą sieć naczyń, natomiast **wewnętrzna** ma układ zbity i jest pozbawiona sieci naczyniowej. Na zewnątrz OUN **opona twarda** i **miękka** łączy się, pokrywając nerwy czaszkowe, rdzeniowe oraz zwoje obwodowe.

Płyn mózgowo-rdzeniowy i splot naczyniówkowy

CSF pełni wiele ważnych funkcji: umożliwia usuwanie z OUN zbędnych produktów przemiany materii, chroni tkankę nerwową przed uszkodzeniami, powstaje z przefiltrowanego osocza. Jest wodnistą cieczą o składzie zbliżonym do ultraprzesączu krwi. W porównaniu z osoczem zawiera jedynie śladowe ilości białka (20–40 mg%), różni się także od osocza stężeniem jonów. W CSF mogą występować po-

jedyncze limfocyty lub monocyty (do 5/mm^3). CSF znajduje się w układzie komorowym mózgu oraz w przestrzeni podpajęczynówkowej rozciągającej się w mózgowiu i kanale kręgowym (razem około 100–150 ml). U człowieka krąży około 150 ml CSF, z czego 100 ml znajduje się w przestrzeni podpajęczynówkowej, a pozostała część – w komorach mózgu. Dobowa produkcja płynu jest jednak znacznie większa (powstaje około 450–500 ml) ze względu na to, że jest on stale reabsorbowany do układu żylnego. Największy udział w produkcji CSF ma splot naczyniówkowy zlokalizowany w komorach bocznych, a ponadto produkowany jest przez inne elementy układu komorowego oraz struktury znajdujące się w przestrzeni podpajęczynówkowej. Powstający w komorach bocznych płyn przedostaje się do komory III, skąd za pośrednictwem wodociągu mózgu osiąga w końcu komorę IV.

Kiedy CSF wydostaje się z układu komorowego, przechodzi do przestrzeni pajęczynówkowej mózgowia, kanału rdzenia kręgowego, docierając ostatecznie do kosmków pajęczynówki, za pośrednictwem których przechodzi do układu naczyń żylnych. Splot naczyniówkowy występuje we wszystkich częściach układu komorowego mózgowia poza wodociągiem mózgu, rogami przednim i tylnym komór bocznych. Jest częścią opony miękkiej wypuklającą się wraz z gęstą siecią naczyń do światła komór mózgu i pokryty jest zmodyfikowanym glejem ependymalnym. Pojedynczy splot naczyniówkowy składa się z licznych mniejszych wypustek – kosmków naczyniówkowych, których wnętrze wypełniają naczynia krwionośne: tętniczka doprowadzająca, żyłka odprowadzająca oraz sieć naczyń włosowatych ścianie okienkowej. Ependymocyty połączone są strefami zamykającymi i tworzą układ przypominający nabłonek jednowarstwowy sześcienny. Na ich powierzchni skierowanej do światła komory występują mikrokosmki, w cytoplazmie znaczna liczba mitochondriów, w przypodstawnej i przyszczytowej części błony komórkowej – liczne białka transportowe.

CSF pełni przede wszystkim rolę amortyzatora wstrząsów i urazów mechanicznych w obrębie OUN, reguluje wewnątrzczaszkowe stosunki objętościowe oraz wymianę substancji między krwią a OUN. Resorpcja CSF do krwi zachodzi w kosmkach pajęczynówkowych (wpukleniach pajęczynówki) do zatok żylnych opony twardej. Takie wpuklenie przebiega w „kanale'" utworzonym w oponie twardej, wyścielonym warstwą fibroblastów, a od strony światła naczynie pokryte jest śródbłonkiem. Płyn z przestrzeni podpajęczynówkowej przedostaje się przez luźne utkanie wypustki opony pajęczej, a następnie przesącza przez szczeliny pomiędzy komórkami śródbłonka.

Bariera krew–płyn mózgowo-rdzeniowy

Za utrzymanie homeostazy OUN odpowiadają dwie bariery: BCSFB oraz BBB. Czynnościowo BCSFB ogranicza się do splotu naczyniówkowego i obejmuje nieliniowe oddziaływanie między dyfuzją białek z krwi do CSF a tempem jego przepływu, co wpływa na końcowe stężenie białka całkowitego w CSF. BBB, w odróżnieniu od BCSFB, jest fizyczną barierą o ścisłej lokalizacji między krwią a tkanką nerwową. Podstawowymi elementami strukturalnymi BCSFB są: ciągły śródbłonek naczyń splotu naczyniówkowego oraz ependymocyty połączone za pomocą połączeń zamykających. Składowe BBB, oprócz roli budulcowej, mają również znaczenie biochemiczne oraz metaboliczne.

Międzymózgowie

Mózg to część OUN, w skład którego wchodzą: **międzymózgowie** i **kresomózgowie (kora mózgowa i spoidło)**. Międzymózgowie znajduje się w centralnej części mózgowia, pomiędzy półkulami mózgu, które u człowieka całkowicie je przykrywają. Powstaje z przodomózgowia i składa się ze wzgórzomózgowia, podwzgórza, niskowzgórza oraz wypełnionej CSF komory III. Jest bardzo skomplikowaną strukturalnie częścią mózgu spełniającą wiele funkcji. **Wzgórze** to największa część międzymózgowia położona pod spoidłem wielkim; przylega do niego podwzgórze. Stanowi największą ilość istoty szarej międzymózgowia utworzonej z jąder pooddzielanych pasmami istoty białej. Kontroluje impulsy smakowe, węchowe, wzrokowe i słuchowe.

Podwzgórze to podkorowa część autonomicznego układu nerwowego nadzorująca reakcje bezwiedne. Występuje tu szereg grup jąder, z których na szczególną uwagę zasługują: jądro przykomorowe oraz jądro nadwzrokowe zbudowane z dużych neuronów wielobiegunowych, których neuryty przez lejek przysadki mózgowej dostają się do jej części nerwowej. Oba jądra stanowią podstawowy element układu podwzgórzowo-przysadkowego i biorą udział w regulacji wodno-mineralnej.

Kresomózgowie

To część mózgowia obejmująca: **półkule mózgu**, **spoidło mózgu**, **blaszkę krańcową**, **jądra podstawne**, **hipokamp**, **komory boczne**, **sklepienie** oraz **węchomózgowie**. Nadzoruje większość czynności fizycznych i umysłowych, a różne obszary są odpowiedzialne za rozmaite reakcje świadome. Ze względu na wielkość i widoczność (u człowieka przykrywa, oprócz móżdżku, wszystkie pozostałe elementy mózgowia) potocznie utożsamiane jest z mózgiem.

Kora mózgu

Jest największą częścią płaszcza, który pokrywa obydwie półkule kresomózgowia. Jest zewnętrzną, pofałdowaną warstwą półkul mózgowych tworzących zwoje i bruzdy. Zawiera głównie perikariony komórek nerwowych budujących istotę szarą. Bruzdy są zagłębieniami kory mózgu, na powierzchni występują zakręty. Kora mózgu jest bardzo złożoną strukturą, w głównej mierze zbudowaną z różnego typu neuronów, które zapewniają większość wyższych funkcji poznawczych, prawidłowy przebieg procesów analizy, syntezy oraz integracji docierających do kory bodźców. Odpowiada za czucie somatyczne, widzenie, słyszenie, uczenie się, planowanie oraz polecenie ruchów. Wraz z rozwojem kora mózgu rozrosła się, pofałdowała i osiągnęła powierzchnię około 2,2–2,5 m^2, dzięki czemu przy niewielkiej objętości zajmuje sporą powierzchnię i jest najmłodszą filogenetycznie częścią mózgowia. U człowieka kora mózgu ma około 1,5–5 mm grubości, a jej poszczególne okolice związane są z określonymi funkcjami i nazywają się ośrodkami korowymi. Przeciętna grubość kory wzrokowej wynosi około 1,5 mm, a kory ruchowej – około 4,5 mm. W korze mózgu wyróżniono 52 cytoarchitektonicznie jednorodne obszary, które nazywają się polami Brodmanna. Podzielona jest na dwie półkule, cztery płaty (potyliczny, ciemieniowy, skroniowy, czołowy), liczne zakręty oraz bruzdy. Ośrodki kojarzenia zlokalizowane są w płacie czołowym i ciemieniowym, ośrodki wzroku – w płacie potylicznym, a ośrodki słuchu – w płatach skroniowych. Takie zróżnicowanie budowy kory mózgu stało się podstawą do wyodrębnienia szeregu pól cytoarchitektonicznych.

Filogenetycznie kora mózgowa dzieli się na: korę nową – **isocortex** lub **neocortex (**obecną wyłącznie u ssaków) oraz korę dawną – **paleocortex** i korę starą – **archicortex** (obecną również u niższych grup kręgowców). Rozwój filogenetyczny kory mózgu wiązał się z rozwojem narządu wzroku.

Kora dawna jest strukturą najstarszą. Zalążek kory starej pojawia się już u ryb, u gadów pojawia się kora nowa, podczas gdy z kory starej powstają zalążki hipokampów. Ssaki cechuje dynamiczny rozrost kory nowej. Kora stara została u nich zepchnięta w głąb mózgu, gdzie utworzyła hipokampy. Kora dawna ulegała redukcji i jest dobrze zachowana jedynie u pierwotnych ssaków. Równolegle rozwijała się też istota biała, tworząc drogi własne kresomózgowia oraz drogi projekcyjne. U ssaków łożyskowych po raz pierwszy pojawiło się spoidło wielkie mózgu zbudowane z włókien łączących obie półkule. **Kora dawna to opuszka węchowa, okolica pozaopuszkowa, guzek opuszkowy oraz kora płata gruszkowatego**, odpowiedzialne za odczuwanie zapachów oraz tworzenie stereotypów zachowań płciowych.

Kora nowa stanowi około 95% objętości ludzkiej kory. Obejmuje boczne obszary kory mózgowej wszystkich płatów mózgu, natomiast **kora stara** (niejednorodna) obejmuje obszary limbiczne, takie jak: **hipokamp**, **róg Ammona** (głównie neurony piramidalne), **zakręt zębaty** (głównie neurony ziarniste). Ta część włączona jest głównie mechanizm uczenia się oraz zapamiętywania.

Cytoarchitektonika kory mózgu

Korę nową budują komórki nerwowe ułożone w sześć warstw o różnej grubości leżących równolegle do powierzchni mózgowia (**Fot. 75**). Poszczególne warstwy różnią się zawartością i rodzajem komórek nerwowych oraz połączeniami z różnymi strukturami mózgowia. Najwcześniej kształtują się warstwy głębokie, tj. VI i V, potem kolejno IV, III i II. Około 5. tygodnia życia zarodkowego pojawia się warstwa brzeżna stanowiąca zawiązek warstwy drobinowej I. Pomiędzy warstwą brzeżną a okołokomorową tworzy się warstwa pośrednia z aksonami, z których później powstanie istota biała mózgowia. Idąc od powierzchni kory mózg w jej głąb, wyróżnia się:

1. **Warstwę molekularną (drobinową, brzeżną)** położoną powierzchownie, odgraniczoną od opon mózgowych błoną graniczną glejową zewnętrzną. Rusztowanie stanowią komórki glejowe, których wypustki otaczają dendryty

komórek piramidalnych. Blisko powierzchni położone są komórki poziome o kształcie wrzecionowatym lub gwiaździstym, zawierające głównie włókna nerwowe oraz nieliczne wrzecionowate neurony poziome, aksony i dendryty biegnące równolegle do powierzchni kory. Jest to warstwa kojarzeniowa.

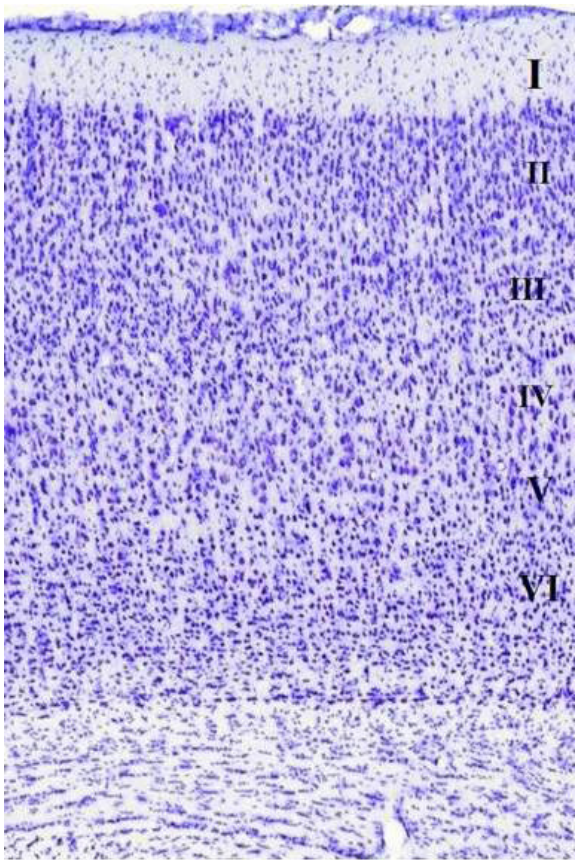
2. **Warstwę ziarnistą zewnętrzną** zawierającą niewielkie (około 10 μm wielkości), liczne neurony ziarniste, małe neurony piramidalne oraz małe komórki zwojowe. Dendryty tych komórek wnikają do warstwy drobinowej, neuryty podążają do istoty białej. Jest to warstwa odbiorcza.
3. **Warstwę piramidową zewnętrzną** zawierającą komórki piramidowe wielkości 20–40 μm. W głębszej części komórki są większe i luźniej rozsiane. Dendryty wychodzące z wierzchołka podążają w kierunku warstwy drobinowej. Neuryty komórek piramidalnych, posiadające osłonkę mielinową, biegną do istoty białej, a niektóre z nich zaginają się w kierunku powierzchni kory mózgowej, splatając się z włóknami stycznymi.
4. **Warstwę ziarnistą wewnętrzną** o charakterze podobnym do warstwy ziarnistej zewnętrznej. Długie dendryty biegną do sąsiednich komórek oraz do powierzchni (warstwy drobinowej) kory.
5. **Warstwę piramidową wewnętrzną** zawierającą duże komórki piramidowe (około 30–60 μm wielkości) nazywane neuronami ruchowymi. Neuryty neuronów piramidalnych przechodzą do istoty białej, dając początek drogom piramidalnym mózgowo-rdzeniowym.
6. **Warstwę neuronów wielokształtnych** – występują tu małe komórki zwojowe o nieregularnym kształcie (wrzecionowate, wieloboczne), których dendryty rozgałęziają się w różnych kierunkach, neuryt zaś podąża do istoty białej. W głębiej leżących warstwach kory mózgowej spotyka się nieliczne komórki nerwowe z krótkim nierozgałęzionym neurytem.

Histologicznie korę nową buduje około 10 mld komórek nerwowych, głównie **neurony piramidalne** (nawet 80% wszystkich neuronów kory), **ziarniste (gwiaździste)**, **małe neurony wystawkowe (interneurony)** w kształcie gwiazdy z krótkim aksonem lub bez niego oraz neurony wrzecionowate. Ponadto występują **neurony poziome (Cajala)** oraz **neurony wielobiegunowe**. Neurony piramidowe to główne komórki kory nowej. Stanowią do 80% wszystkich neuronów kory, a ich nazwa pochodzi od stożkowatego kształtu perikarionów. Na „szczycie" komórki znajduje się tzw. **kolec dendrytyczny** – struktura zbudowana przez długi dendryt wierzchołkowy biegnący w kierunku powierzchni kory. Komórki te posiadają także liczne, biegnące poziomo (równolegle do powierzchni kory) dendryty podstawne. Komórki piramidowe są niezwykle zróżnicowane pod względem wielkości. Najmniejsze mają perikariony o średnicy około 10 μm, a największe – komórki Betza położone w zakręcie środkowym przednim (neurony ruchowe) – nawet do 120–150 μm. Większość tych neuronów ma długie aksony biegnące do innych okolic korowych lub podkorowych. Głównie są to włókna biegnące do sąsiednich okolic korowych w obrębie jednej półkuli, do sąsiedniego zakrętu lub sąsiedniego płata. Najdłuższe włókna zorganizowane są w struktury zwane pęczkami. Oprócz neuronów w korze występują włókna nerwowe rdzenne utworzone przez wypustki neuronów piramidalnych i wielokształtnych, częściowo pochodzące z istoty białej. Poza tym występują włókna biegnące równolegle do powierzchni jako włókna styczne, a w powierzchownej warstwie piramidalnej zewnętrznej, pod warstwą ziarnistą, lokalizują się włókna tworzące warstwę nadpromienistą. W warstwie piramidalnej wewnętrznej występują włókna tworzące pasma warstwy zwojowej.

Liczba neuronów w poszczególnych warstwach jest różna. W zależności od okolicy kory mogą w niej dominować neurony piramidalne lub ziarniste (gwiaździste). Kora ziarnista występuje w okolicy węchowej, kora piramidalna to kora ruchowa. W zależności od funkcjonalnego charakteru poszczególnych obszarów kory mózgu wzajemne proporcje grubości tych warstw zmieniają się. W pewnym uproszczeniu można przyjąć, że pola o charakterze czuciowym (sensoryczne, np. pole wzrokowe) charakteryzują się przewagą warstw ziarnistych nad piramidowymi, natomiast w obrębie pól ruchowych (motorycznych) proporcje te są odwrócone. W korze mózgu pokrywającej zakręt przedśrodkowy warstwa piramidowa wewnętrzna zawiera olbrzymie komórki piramidowe Betza o wymiarach perikarionów 80x 120–150 μm z charakterystycznym, dużym apikalnym dendrytem, odchodzącym w kierunku powierzchni kory. Ten typ neuronów posiada najdłuższe aksony.

Pod względem anatomicznym kora nowa każdej z półkul dzielona jest na pięć płatów, których nazwy odpowiadają nazwom kości czaszki, pod którymi się znajdują. Podział funkcjonalny kory wciąż jest

kwestią dyskusyjną. Niektórzy są zdania, że określone części kory są unikalnymi miejscami określonych funkcji. Inni sądzą, że duże obszary kory tworzą jednolite przestrzenie, a wykonywanie złożonych czynności zależy nie od konkretnego miejsca w korze, a od takiego właśnie dużego obszaru. Rzeczywistość łączy te dwie teorie, a wielokrotne badania i obserwacje wykazują, że uszkodzenia konkretnych części kory skutkują określonymi i przewidywalnymi deficytami.



Fot. 75. Fragment kory czołowej z zaznaczonymi warstwami: I – molekularna (drobinowa); II – ziarnista zewnętrzna; III – piramidowa zewnętrzna; IV – ziarnista wewnętrzna; V – piramidowa wewnętrzna; VI – neuronów wielokształtnych (fiolet krezylu)

Wielu anatomów starało się sporządzić mapę kory mózgu, uwzględniając subtelne różnice w strukturze jej poszczególnych elementów. Jednym z najlepiej znanych i będących do tej pory w powszechnym użyciu jest podział Korbinina Brodmanna stworzony na początku XX wieku. Badacze przypuszczali, że różnice w budowie anatomicznej poszczególnych fragmentów kory wiążą się z ich odrębnymi funkcjami. Dziś wiadomo, że jedynie niektóre pola odznaczają się ścisłą lokalizacją czynnościową.

Kora stara (archaiczna)

Pojawia się w rozwoju filogenetycznym bardzo wcześnie. Składa się z nielicznych warstw (mniej niż sześciu). Filogenetycznie starsze obszary kory mózgu, czyli *paleocortex* lub *archicortex* (np. hipokamp), cechuje uproszczona budowa. Znajdujemy tam zaledwie trzy warstwy neuronów (drobinową, piramidową i wielokształtną). Istotę białą tworzą długie aksony: około 3 mld, ich sumaryczna długość wynosi około 150 tys. km, z czego około 200 mln przechodzi przez spoidło wielkie. Szybkość rozchodzenia się impulsów nerwowych przez długie aksony wynosi około 10 m/s, tzn. że w ciągu 20 s informacja może się rozejść po całym mózgowiu. U człowieka obejmuje 1/12 część kory, u zwierząt stanowi 3/4 całej kory.

Oprócz neuronów kora mózgowa zawiera włókna nerwowe rdzenne, które częściowo należą do wypustek komórek piramidalnych i wielokształtnych, częściowo pochodzą z istoty białej kończącej się w istocie szarej (włókna dośrodkowe). Wnikają promieniście do kory w postaci pęczków zwanych promieniami rdzennymi. Ich liczba stopniowo się zmniejsza i gubią się w warstwie piramidalnej zewnętrznej. Poza tym w korze mózgowej występują włókna biegnące równolegle do powierzchni kory mózgowej (włókna styczne). W powierzchownej warstwie piramidalnej zewnętrznej pod warstwą ziarnistą zlokalizowane są włókna tworzące warstwę nadpromienistą. W warstwie piramidalnej wewnętrznej występują włókna tworzące pasma warstwy zwojowej.

Istota biała

Głównym składnikiem budowy istoty białej są elementy tkanki glejowej z naczyniami krwionośnymi, ale oprócz tego w tej części lokalizują się również włókna nerwowe, głównie rdzenne:

- **włókna rzutowe (projekcyjne)** łączą korę mózgową z niższymi ośrodkami:
  - **włókna zstępujące** (ruchowe) odprowadzają bodźce na obwód do móżdżku i rdzenia kręgowego, biegną w pęczkach smukłym i klinowatym,
  - **włókna wstępujące** (czuciowe) doprowadzają bodźce do kory mózgowej,
- **włókna kojarzące (asocjacyjne)** łączą poszczególne ośrodki w tej samej półkuli,

– **włókna spoidłowe (komisuralne)** biegną z jednej półkuli do drugiej, łącząc korę mózgową obu półkul.

Aspekt kliniczny

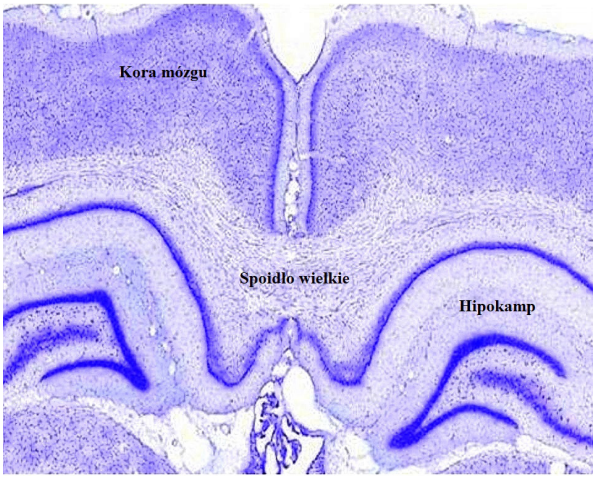
Zanik kory mózgowej jest typowy dla schorzeń neurodegeneracyjnych. Choroby neurodegeneracyjne są uważane za główną przyczynę nieodwracalnego zaburzenia funkcji mózgu, w tym za stopniowy zanik tkanek układu nerwowego, jednak zanik kory mózgowej może być następstwem także innych wrodzonych lub nabytych schorzeń neurologicznych. Zaniki korowe charakteryzują się postępującymi ubytkami funkcji poznawczych, które często doprowadzają do otępienia oraz powstawania deficytów ruchowo-czuciowych. Zaniki korowe u starszych osób są rezultatem fizjologicznego starzenia się organizmu, jednak u ludzi młodych mogą wskazywać na patologiczne zaburzenia funkcji mózgu. Przyczyną jest m.in. udar, uraz głowy czy choroba Parkinsona. Objawy zaniku kory mózgowej obejmują zaburzenia funkcji poznawczych, urojenia czy omamy. Stopniowa atrofia tkanki nerwowej może być uogólniona (zniszczona zostaje zarówno kora mózgu, jak i istota biała mózgu) lub ogniskowa (dotycząca określonego segmentu mózgu). Zaniki korowe mózgu niezależnie od ich przyczyny wywołują objawy neurologiczne związane z wypadaniem funkcji danych ośrodków mózgowych. Jeśli zanik kory mózgowej obejmie obie półkule, upośledzeniu ulegną wówczas procesy związane z przetwarzaniem informacji zmysłowych, kontrolą funkcji ruchowych oraz asocjacją (kojarzeniem) bodźców docierających ze środowiska.

Demencja starcza (otępienie starcze) jest pojęciem stosowanym w odniesieniu do objawów spowodowanych zanikiem kory mózgu, którego nie da się wytłumaczyć obecnością pierwotnego zwyrodnienia mózgu, np. chorobą Alzheimera. Zanik kory mózgowej związany z wiekiem objawia się upośledzeniem wyższych funkcji korowych, głównie pamięci (demencja starcza), koncentracji i zdolności uczenia się. Pojawiają się także problemy ze słuchem, osłabienie kontroli nad zachowaniem, motywacją. Choroba Alzheimera jest najczęstszą przyczyną otępienia po 60. roku życia (35–70%), w której utrata neuronów dotyczy przede wszystkim układu limbicznego (zwłaszcza hipokampa odpowiedzialnego za pamięć).

Spoidło wielkie – ciało modzelowate

Jest częścią kresomózgowia położoną w dnie szczeliny podłużnej mózgowia. Tworzy grubą warstwę istoty białej. Nazywane jest spoidłem wielkim mózgu i jest strukturą łączącą półkule mózgu. Stanowi największy ośrodek istoty białej w obrębie mózgowia, a jego kształt u człowieka porównany jest do litery C. Od dołu kontaktuje się z warstwą naczyniówkową komory III. Jest strukturą, którą odpowiada przede wszystkim za przekazywanie informacji pomiędzy prawą i lewą półkulą mózgu. Jego rozwój zachodzi wcześnie, już w pierwszym trymestrze ciąży. Po przyjściu na świat struktura ta jest wykształcona, ale w pełni dopiero około 12. roku życia. Po przekroczeniu tego wieku można mówić, że doszło do jej pełnego rozwoju.

Występuje wyłącznie u ssaków łożyskowych, natomiast pozostałe zwierzęta, w tym torbacze i ssaki jajorodne, są go pozbawione. W ludzkim mózgu spoidło wielkie tworzy strukturę wielkości 7–10 cm. W jego obrębie wyróżnia się: dziób zakończony blaszką dziobową, kolano, pień oraz płat. Przez ciało modzelowate przechodzi 250–300 mln aksonów, co czyni je najszybszą drogą przekazywania informacji i u kręgowców odgrywa istotną rolę. Ciało modzelowate nie zawiera jednak włókien czuciowych i ruchowych. W zależności od tego, między którymi płatami przebiegają włókna, wyróżnia się następujące części: czołową, ciemieniową, skroniową oraz potyliczną. Włókna części czołowej przechodzą głównie przez kolano ciała modzelowatego i podążając ku przodowi, tworzą tzw. kleszcze mniejsze. Z kolei włókna części potylicznej po przejściu przez płat spoidła, kierują się ku tyłowi. Mają dłuższy przebieg niż te z części czołowej, dlatego tworzoną przez nie strukturę nazywa się kleszczami większymi. Włókna przechodzące przez pień ciała modzelowatego wkrótce po jego opuszczeniu tracą formę zbitej blaszki i kierują się w różne strony, tj. do płata czołowego, ciemieniowego i skroniowego. Do tego ostatniego dąży tylko niewielka część aksonów, większość jego połączeń biegnie przez spoidło przednie. Wszystkie włókna rozchodzące się w półkulach po opuszczeniu spoidła tworzą wieniec ciała modzelowatego. Niemal wszystkie okolice kory nowej otrzymują włókna spoidłowe. Wyjątek stanowi reprezentacja ręki w korze somatosensorycznej i somatomotorycznej oraz pierwszorzędowa kora wzrokowa (**Fot. 76**).



Fot. 76. Fragment mózgowia z widoczną korą mózgu, spoidłem wielkim (ciałem modzelowatym) oraz hipokampem (fiolet krezylu)

Na skutek uszkodzenia spoidła następuje przerwanie przekazywania informacji pomiędzy półkulami prowadzące do upośledzenia takich funkcji, jak czytanie, nazywanie, kontrola ruchów dowolnych. Oprócz ciała modzelowatego, półkule mózgu połączone są za pomocą dwóch struktur: spoidła przedniego i spoidła sklepienia. Spoidło przednie jest najstarszym filogenetycznie połączeniem między półkulami i powstało jako spoidło węchomózgowia. U człowieka dzieli się na dwie części: przednią (u człowieka słabo wykształconą, która zachowała tę pierwotną funkcję) oraz tylną (większą od przedniej), łączącą ciała migdałowate oraz płaty skroniowe obu półkul. Spoidło sklepienia łączy hipokampy obu półkul, dlatego bywa też nazywane spoidłem hipokampa. Zawiera włókna biegnące z hipokampa poprzez jego strzępek, a następnie przez odnogę sklepienia.

Aspekt kliniczny

Przykładem jednego z zaburzeń rozwoju ciała modzelowatego jest **hipoplazja**. W przypadku tego schorzenia dochodzi do niewykształcenia w pełni tej struktury (zmniejszeniu może ulegać chociażby liczba tworzących go włókien nerwowych). Hipoplazja nie jest jednak najpoważniejszym schorzeniem, które może dotyczyć spoidła wielkiego. Problemem prowadzącym do znacznie większych problemów jest agenezja tej struktury.

Agenezja ciałka modzelowatego (*agenesis of corpus callosum*) to schorzenie wrodzone polegające na tym, że u pacjenta występują poważne zaburzenia rozwojowe tej struktury. Wyróżnia się dwie postacie tej jednostki: całkowitą agenezję ciałka modzelowatego (całkowity brak spoidła wielkiego) oraz częściową agenezję, w której brakuje pewnej tylko części spoidła wielkiego. Przyczyny agenezji ciałka modzelowatego bywają różne. Zdarza się, że do choroby doprowadzają mutacje (może wystąpić dziedziczenie zarówno autosomalnie recesywnie, jak i dominujące w sprzężeniu z chromosomem X). Przecięcie ciała modzelowatego, czyli zabieg **kalozotomii**, stosowano jako ostateczną metodę leczenia pacjentów cierpiących na padaczkę, u których żadna terapia farmakologiczna nie przynosiła efektów. Zabieg ten zapobiegał przenoszeniu się napadów padaczkowych z jednej półkuli mózgu do drugiej. Po przecięciu spoidła wielkiego u pacjentów rozwijają się nowe sposoby wymiany informacji. Z upływem czasu każda z półkul uczy się kontrolować proksymalne mięśnie po tej samej stronie ciała oraz staje się świadoma działających na tę stronę bodźców. Rozdzielone półkule stanowią nadal jeden umysł, część doznań jest wciąż odbierana, a niektóre zachowania wciąż kontrolowane przez nie obie. Dotyczy to zwłaszcza uwagi, bólu czy głodu. Każda z półkul ma ponadto świadomość ogólnego położenia ciała i wie, co dzieje się w jej otoczeniu.

Jądra podstawy

Jądrami podstawy nazywa się te skupiska istoty szarej w kresomózgowiu leżące poza korą mózgową, których uszkodzenie powoduje m.in. charakterystyczne choroby układu ruchowego. Kontrolują wiele funkcji organizmu, m.in. planowanie i wykonywanie ruchów. Struktury te to położone w centralnej części mózgu duże jądra obecne w każdej z półkul mózgu: **jądro ogoniaste**, **jądro półleżące**, **skorupa**, **gałka blada**. Oprócz nich do jąder podstawy zalicza się także leżące w obrębie międzymózgowia **jądro niskowzgórzowe** oraz należącą do śródmózgowia **istotę czarną**.

Ciało prążkowane

Jądro ogoniaste jest wydłużoną strukturą o kształcie litery C. Przednia, szeroka część zwana jest głową, przechodzi w znacznie węższy trzon, a następnie w części tylnej w zawijający się ku przodowi i nieco do góry ogon. Głowa jądra ogoniastego łączy się z jądrem półleżącym, a ono ze skorupą położoną na

granicy między kresomózgowiem i międzymózgowiem. Te trzy struktury cechuje charakterystyczny wygląd na większości przekrojów mózgu. Leżące na przemian wiązki istoty białej (tworzącej tzw. torebkę wewnętrzną) i szarej tworzą jasne i ciemne prążki, dlatego te trzy jądra zostały nazwane wspólnie **prążkowiem** lub **ciałem prążkowanym**. Ponadto mają wspólne pochodzenie embrionologiczne oraz identyczną budowę histologiczną. Ilościowo przeważają tu małe neurony o krótkich aksonach rozgałęziające się w obrębie prążkowia. Docierają tutaj włókna ze wzgórza (działające pobudzająco za pomocą kwasu glutaminowego) z kory mózgu (pobudzające, glutaminergiczne) oraz istoty czarnej (dopaminergiczne, działające pobudzająco lub hamująco zależnie od receptorów). Włókna GABA-ergiczne (wykorzystujące jako neuroprzekaźnik kwas γ-aminomasłowy) rozpoczynające się w tym obszarze biegną głównie do gałki bladej, wzgórza, jądra niskowzgórzowego oraz istoty czarnej. Włókna biegnące do części zewnętrznej gałki bladej zawierają dodatkowo enkefalinę, a kierujące się do jej części wewnętrznej oraz do istoty czarnej – neuropeptyd: substancję P.

Jądro soczewkowate

Gałka blada swoją nazwę zawdzięcza obecności dużej ilości zmielinizowanych włókien nerwowych, które sprawiają, że jest ona znacznie jaśniejsza niż otaczające ją tkanki. Położona jest tuż przy skorupie, od której oddziela ją blaszka rdzenna boczna. Blaszka rdzenna przyśrodkowa dzieli gałkę bladą na część zewnętrzną lub boczną i wewnętrzną lub przyśrodkową. Komórki nerwowe tworzące to jądro są dość duże i rzadko rozmieszczone. Wyróżnia je wrzecionowaty kształt i długie, choć słabo rozgałęzione dendryty. Oprócz prążkowia do gałki bladej włókna wysyłają: kora mózgu, wzgórze, jądro niskowzgórzowe i istota czarna. Obszary te, z wyjątkiem kory mózgu, otrzymują również połączenia z gałki bladej, przeważnie za pomocą włókien GABA-ergicznych. Gałka blada wraz ze skorupą tworzy tzw. jądro soczewkowate, nazwane od swego kształtu przypominającego górną połowę soczewki dwuwypukłej lub wycinek kuli.

Jądro niskowzgórzowe

Leży poniżej wzgórza, między podwzgórzem a torebką wewnętrzną. Jego kształt przypomina dwuwypukłą soczewkę. Pomimo niewielkich rozmiarów pełni istotną funkcję, ponieważ przebiegają przez nie drogi łączące jądra podstawne ze wzgórzem. Do jądra niskowzgórzowego docierają GABA-ergiczne hamujące włókna z gałki bladej zewnętrznej. Wychodzą z niego glutaminergiczne połączenia do gałki bladej oraz do części siatkowatej istoty czarnej.

Jądra podstawne współpracują z wieloma ośrodkami mózgowia, jednak zasady, na jakich ta współpraca się odbywa, są za każdym razem podobne. Docierają do nich informacje z kory mózgu, które następnie przekazywane są do wzgórza, skąd później trafiają z powrotem do obszaru kory, który rozpoczął „nadawanie". Mechanizm ten nazywany jest pętlą neuronalną. W ten sposób jądra podstawy wpływają na aktywność kory mózgu. Najlepiej poznany jest ich wpływ na aktywność kory ruchowej, choć otrzymują one informacje również z kory somatosensorycznej, kojarzeniowej czy limbicznej. Ponieważ funkcja danej pętli zależy od fragmentu kory, w którym się zaczyna i kończy, należy przyjąć, że jądra podstawy biorą udział w kontroli zarówno ruchu, jak i funkcji poznawczych, emocji czy motywacji.

Istota czarna

Zawdzięcza nazwę ciemnemu barwnikowi. To charakterystyczne zabarwienie jest wynikiem obecności dużej liczby neuronów dopaminergicznych zawierających neuromelaniny. Włókna nerwowe tych komórek docierają aż do struktur przodomózgowia – kory i układu limbicznego – i są zaangażowane w **rozpoczynanie ruchów dowolnych**. Dokładniejszy opis tej struktury znajduje się przy opisie śródmózgowia.

Aspekt kliniczny

Ponieważ jądra podstawy wywierają znaczący wpływ na korę somatomotoryczną, ich uszkodzenie skutkuje zaburzeniami w zakresie poruszania się. Charakterystycznymi objawami nieprawidłowości w ich funkcjonowaniu są: ruchy mimowolne, drżenie, trudności z rozpoczęciem ruchu, zaburzenia napięcia mięśni. Do najlepiej opisanych chorób związanych z uszkodzeniem jąder podstawnych należą: choroba Parkinsona, pląsawica Huntingtona i hemibalizm.
Choroba Parkinsona, zwana też drżączką poraźną, jest najczęściej spotykanym i najbardziej znanym

zaburzeniem obejmującym jądra podstawy. Nazwę „choroba Parkinsona" zawdzięczamy londyńskiemu lekarzowi Jamesowi Parkinsonowi, który jako pierwszy rozpoznał i opisał objawy tego schorzenia. Jest to samoistna, powoli postępująca, zwyrodnieniowa choroba OUN należąca do chorób układu pozapiramidowego, a jej przyczyną jest obumieranie komórek nerwowych znajdujących się w części mózgu zwanej istotą czarną i innych obszarach barwnikonośnych mózgowia. Neurony istoty czarnej wytwarzają neurotransmiter dopaminę, stąd nazywa się je neuronami dopaminergicznymi. Zawierają ponadto melaninę, dlatego określa się je również jako barwnikonośne. Degeneracja komórek pigmentowych powoduje znaczny ubytek dopaminy w prążkowiu. To pociąga za sobą zahamowanie czynności neuronów GABA-ergicznych prążkowia i w znacznym stopniu zmienia funkcjonowanie całego układu. Choroba rozwija się u osób w wieku 50–60 lat i dotyka częściej mężczyzn niż kobiet. Konsekwencją zaburzenia funkcji tych neuronów jest niedobór dopaminy w istocie czarnej oraz prążkowiu i przewaga aktywności neuronów glutaminergicznych hamujących jądra wzgórza. Impulsy nerwowe przekazywane z istoty czarnej są odpowiedzialne za zależną od naszej woli pracę mięśni i koordynację ruchową. W chorobowo zmienionych obszarach mózgowia stwierdza się obecność ciał Lewy'ego, jednak nie są to zmiany **patognomoniczne** (objawy chorobowy, który występuje tylko w jednej chorobie) dla choroby Parkinsona. Do głównych objawów tej choroby należą: drżenie spoczynkowe zmniejszające się podczas wykonywania ruchów, hipokinezja, czyli zmniejszenie ilości ruchów, widoczne np. w postaci mniejszej częstotliwości mrugania, braku ruchów ramion podczas chodzenia czy pozbawionego emocji wyrazu twarzy, sztywność mięśni spowodowana ich zwiększonym napięciem przy niemal prawidłowej ich sile i prawidłowych odruchach.

Pląsawica Huntingtona jest rzadko występującą chorobą genetyczną dziedziczoną autosomalnie. Cechują ją zwyrodnienia neuronów, zwłaszcza w obrębie ciała prążkowanego i okolic czołowo-skroniowych kory mózgu. Za najbardziej charakterystyczny uważa się ubytek neuronów GABA-ergicznych. Pierwsze oznaki tej choroby pojawiają się w wieku 30–50 lat. Są to mimowolne ruchy pląsawicze i pląsawiczo-atetotyczne (forma pośrednia między pląsawicą a atetozą – wolnymi ruchami, zwłaszcza w obrębie rąk i palców). Z czasem dołącza też otępienie. Niekiedy obserwuje się zaburzenia psychotyczne, takie jak depresja i zespół urojeniowy, a także napady padaczkowe.

Hemibalizm wiąże się zwykle z jednostronnym uszkodzeniem jądra niskowzgórzowego. Spotykany jest najczęściej u osób starszych i spowodowany bywa udarem dotyczącym tętnicy zaopatrującej tę część mózgowia. Nazwa tego zaburzenia pochodzi od greckiego słowa oznaczającego „podskakujący". Jego najbardziej charakterystycznym objawem są niezwykle gwałtowne, zamaszyste ruchy kończyn po stronie przeciwnej do uszkodzonego jądra niskowzgórzowego.

UKŁAD LIMBICZNY

Układ limbiczny stanowi anatomiczną i funkcjonalną podstawę zachowań popędowych i emocjonalnych. Ma również wpływ na powstawanie pamięci, bierze udział w regulacji niektórych stanów emocjonalnych, takich jak strach, zadowolenie, przyjemność, euforia czy uniesienie. Jest niezmiernie ważny dla procesu zapamiętywania oraz motywacji, wpływa na pewne czynności wegetatywne. Za część struktury układu limbicznego jest uznawany jeden z płatów kresomózgowia. Zbudowany jest z kory starej i dawnej – części kory mózgu, które powstały bardzo wcześnie w rozwoju filogenetycznym układu nerwowego kręgowców. Układ limbiczny to część kory mózgu oraz ośrodki podkorowe otaczające ciało modzelowate i szczelinę naczyniówkową. Do struktur korowych układu limbicznego zalicza się: opuszkę węchową, guzek węchowy, płat gruszkowaty, płat limbiczny wraz z hipokampem, ciało migdałowate, okolice kory sąsiadujących ze sobą pól wyspy, płata skroniowego i zakrętów oczodołowych. Natomiast do struktur podkorowych wchodzą: ciało migdałowate, niektóre jądra wzgórza, podwzgórza i śródmózgowia, przegroda przezroczysta. Korowe części układu cechuje „prymitywna" budowa, dlatego nazwano je korą starą. Czynnościowo z układem limbicznym powiązane są też struktury śródmózgowia i międzymózgowia. Płat limbiczny to stosunkowo wąski pas kory mózgu znajdujący się na przyśrodkowej powierzchni półkul. Na całej długości podzielony jest na dwa pasy: zewnętrzny i wewnętrzny. Pas zewnętrzny obejmuje zakręt obręczy, pole podspoidłowe oraz zakręt przyhipokampowy, natomiast pas wewnętrzny składa się z nawleczki szarej, zakrętu tasiemeczkowego, zakrętów Retziusa oraz hipokampa.

Hipokamp zbudowany jest z tzw. kory starej – struktury, która w rozwoju filogenetycznym pojawiła się po raz pierwszy u ryb. W miarę powstawania i rozrastania się kory nowej (po raz pierwszy u gadów) uległa zwinięciu i przesunięciu w głąb mózgu, gdzie utworzyła strukturę w kształcie litery C, przypominającą nieco konika morskiego. W obrębie tej struktury wyróżnia się zakręt zębaty i hipokamp właściwy, zwany też rogiem Amona. Kora zakrętu zębatego składa się z trzech warstw: warstwy drobinowej zwanej brzeżną, która zrasta się z warstwą drobinową hipokampa właściwego, warstwy ziarnistej, której gęsto ułożone neurony wysyłają dendryty do warstwy drobinowej, a aksony w postaci tzw. włókien kiciastych kierują się do hipokampa właściwego, oraz warstwy komórek wielokształtnych, które bez wyraźnej granicy przechodzą w komórki hipokampa właściwego. Kora hipokampa właściwego również składa się z trzech warstw: drobinowej, piramidowej oraz komórek wielokształtnych.

Biorąc pod uwagę przebieg wypustek neuronów w warstwie drobinowej, można podzielić ją na poszczególne części: drobinową właściwą, jamistą, promienistą oraz jasną. Najbardziej charakterystyczną warstwą w obrębie hipokampa jest warstwa piramidowa. Z podstaw jej komórek wychodzą aksony dążące poprzez warstwę komórek wielokształtnych do pasma istoty białej otaczającej hipokamp nazywanego korytem, tworząc odgałęzienia do innych komórek piramidowych. Dendryty biegną przez warstwę promienistą, co nadaje jej charakterystyczny wygląd. Następnie ich zakończenia rozgałęziają się w warstwie jamistej i drobinowej właściwej, tworząc liczne połączenia synaptyczne z aksonami komórek ziarnistych oraz innych komórek piramidowych. Główną drogą przenoszącą informacje z kory mózgu do hipokampa jest kora śródwęchowa leżąca w obrębie zakrętu przyhipokampowego i zbudowana z tzw. kory przejściowej. Składa się z pięciu warstw, jednak nie należy ich utożsamiać z tymi, które tworzą korę nową. Połączenia ciała migdałowatego z pozostałymi ośrodkami to skomplikowana wewnętrzna droga nerwowa, która tworzy zamknięte koło, rozpoczynające się drogami łączącymi hipokamp z ciałami suteczkowatymi. Drogi nerwowe zewnętrzne łączą układ brzeżny głównie z jądrami nakrywki konarów mózgu. Dzięki nim układ limbiczny otrzymuje informacje zarówno z części autonomicznej OUN, jak i z tworu siatkowatego. Dzięki takim połączeniom możliwe jest utrzymanie homeostazy ustroju. Jedną z cech charakterystycznych dla dróg układu brzeżnego jest ubóstwo połączeń między nim a korą nową.

Zakręt obręczy zbudowany jest z pól kory o różnym pochodzeniu. Część należy do kory nowej, ale znajdują się tu również fragmenty kory starej. W obrębie tego zakrętu umiejscowiona jest asocjacyjna kora limbiczna oraz w przedniej części – kora ruchowa obręczy należąca do drugorzędowej kory ruchowej. Przód zakrętu obręczy, przechodząc pod kolanem spoidła wielkiego, tworzy pole przedspoidłowe.

Hipokamp

Jest niewielką podłużną strukturą długości około 4–4,5 cm u człowieka i główną częścią węchomózgowia należącą do układu limbicznego. Stanowi kluczowy element mózgu. Odgrywa istotną rolę w prawidłowym funkcjonowaniu pamięci długotrwałej i przestrzennej. Pełną dojrzałość osiąga około 2. roku życia. Jest strukturą występującą parzyście na zasadzie odbicia lustrzanego, w obydwu półkulach mózgowia.

U ludzi i innych naczelnych znajduje się w przyśrodkowej części płata skroniowego, pod powierzchnią korową. Ma charakterystyczny zakrzywiony kształt podobny do konika morskiego, czyli gatunku ryby morskiej z rodzaju *Hippocampus*, czemu zawdzięcza swoją nazwę.

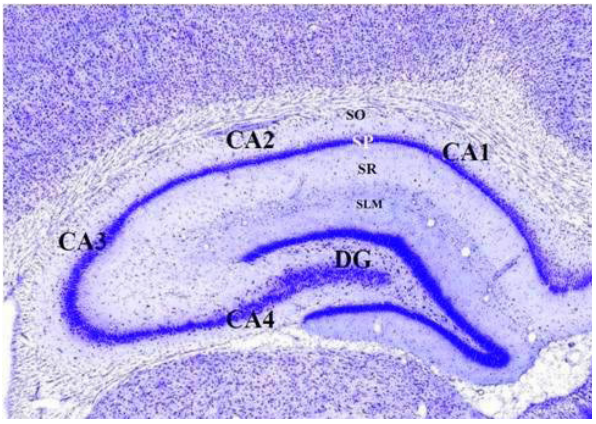
Z anatomicznego punktu widzenia hipokamp to rozwinięcie skrajnego obszaru kory mózgowej powstające z wklęśnięcia warstwy korowej do światła komory bocznej w obszarze rogu skroniowego. Zbudowany jest z tzw. kory starej, która w miarę powstawania i rozrastania się kory nowej uległa zwinięciu i przesunięciu w głąb mózgu, gdzie utworzyła strukturę w charakterystycznym kształcie litery C. Cała formacja hipokampa obejmuje zakręt zębaty, kompleks podkładki, korę śródwęchową oraz hipokamp właściwy, zwany też rogiem Amona (CA, *Cornu Ammonis*).

Hipokamp właściwy tworzy łukowate wpuklenie do komory bocznej mózgowia i wyróżnia się w nim trzy podstawowe części: brzuszną, środkową oraz grzbietową. Najczęściej stosowany jest podział hipokampa według Lorente de Nó na: róg Amona – odpowiednik hipokampa właściwego składający się z czterech pól: CA1, CA2, CA3, CA4 (**Fot. 77**). Pole CA4 stanowi odpowiednik wnęki zakrętu zę-

batego. Pola hipokampa budują cztery warstwy: początkowa, najistotniejsza, dominująca piramidowa, promienista oraz jamisto-drobinowa. Warstwa piramidowa zawiera komórki piramidowe skierowane wierzchołkiem (dendrytami szczytowymi) do wnętrza hipokampa, a ich wtórne rozgałęzienia zajmują obszar warstwy jamisto-drobinowej. W mózgu człowieka pole CA1 jest dobrze rozwinięte, graniczy z podkładką oraz znajduje się na bocznej i dolnej powierzchni hipokampa. Pole CA2 jest bardzo wąskie, posiada bardzo ciasno rozmieszczone neurony na małym obszarze i nie występuje u większości ssaków. Natomiast pola CA3 i CA4 charakteryzują się niższą gęstością neuronalną i różnią się między sobą jedynie topografią. Wszystkie pola różnicuje wrażliwość na czynniki chorobowe. Zakręt zębaty wykazuje trójwarstwową budowę, tj.: warstwę drobinową, warstwę ziarnistą oraz warstwę komórek wielokształtnych. Filogenetycznie jest jedną z najstarszych części mózgowia ssaków o zachowanej charakterystycznej warstwowej strukturze.

Organizacja połączeń nerwowych w obrębie samego hipokampa, a także pomiędzy nim a innymi strukturami mózgu jest niezbędna do zrozumienia mechanizmów związanych z pamięcią. Formację CA charakteryzują trzy istotne systemy powiązań neuronalnych: przychodzące (z innych części kory mózgowej do hipokampa), wewnętrzne i wychodzące (z hipokampa do innych części mózgu). Układ połączeń nerwowych hipokampa jest skomplikowany. Jego struktury łączą się z wieloma ośrodkami podkorowymi, takimi jak elementy międzymózgowia czy pień mózgu. Zwykle są to połączenia w obu kierunkach, które biegną wzdłuż sklepienia. W ten sposób dociera do hipokampa większość włókien cholinergicznych. W spoidle sklepienia występują włókna spoidłowe odpowiadające za połączenie pól hipokampa prawej i lewej półkuli mózgu. Ponadto w hipokampie znajdują się neurony wstawkowe należące do innych układów (zakrętu zębatego i kory śródwęchowej).

Główną drogą przenoszącą informacje z kory mózgu do hipokampa jest kora śródwęchowa leżąca w obrębie zakrętu przyhipokampowego i zbudowana z tzw. kory przejściowej. Powierzchniowe warstwy kory śródwęchowej mają największy wkład w transport informacji do ciasno upakowanych warstw komórek hipokampa, który zachodzi głównie jednokierunkowo. Początkowo komórki tej warstwy wysyłają włókna tworzące drogę przeszywającą, których zakończenia znajdują się na dendrytach struktur ziarnistych zakrętu zębatego. Informacja dociera następnie do komórek piramidalnych pola CA3, które przesyła projekcje do regionu CA1, a następnie do neuronów podkładki hipokampa. Te z kolei przesyłają część włókien ponownie do kory śródwęchowej. Ten główny obwód neuronalny tworzą jednostki będące częścią układu glutaminergicznego.



Fot. 77. Hipokamp z zaznaczonymi polami (CA1–CA4, DG – zakręt zębaty) oraz warstwami (SO – początkowa; SP – piramidalna; SR – promienista; SLM – jamisto-drobinowa). Preparat wybarwiony fioletem krezylu

Hipokamp odpowiada za prawidłowe funkcjonowanie pamięci, w tym konsolidację informacji z pamięci krótkotrwałej do długotrwałej, długotrwałe wzmocnienie synaptyczne, udział w pamięci przestrzennej i nawigacji, jest strukturą zdolną do tworzenia nowych neuronów. Odgrywa kluczową rolę w funkcjach poznawczych, które wydają się być podstawą naszego człowieczeństwa, tj. uczestniczy w procesach pamięci i świadomości, czyli zdolności do zapamiętania naszej przeszłość, i pozwala wyobrazić sobie naszą przyszłość. Ponadto pełni istotną rolę w konsolidacji informacji z pamięci krótkotrwałej do pamięci długotrwałej (pamięć opisowa-deklaratywna, epizodyczna) oraz orientacji przestrzennej, uczestniczy w reakcjach behawioralnych organizmu, np. rozmnażaniu, pobieraniu pokarmu, oraz reakcjach endokrynowych. Udowodniono, że uraz hipokampa nie ma wpływu na uczenie się nowych umiejętności o podłożu motorycznym lub poznawczym (takich jak granie na instrumentach czy rozwiązywanie łamigłówek). Liczne badania dowiodły, że istnieje ścisły związek procesów zapamiętywania i uczenia się z hipokampem. Wszelkie uszkodzenia hipokampa w znacznym stopniu upośledzają zdolności uczenia się i zaburzają pamięć.

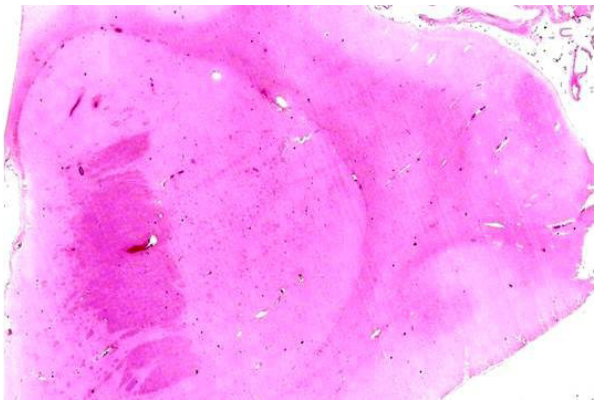
Hipokamp to jedyna struktura u dorosłych osobników, w której dochodzi do neurogenezy czyli tworzenia nowych neuronów. Posiada zdolność do

ograniczonego zwiększania swojej objętości. Proces neurogenezy w hipokampie zachodzi w czterech etapach. Początkowo neuronalne komórki macierzyste (ang. *neural stem cells*, NSCs) ulegają podziałowi i zróżnicowaniu do postaci neuronów, astrocytów oraz oligodendrocytów, a następnie zaczynają się przemieszczać. W hipokampie podział komórek ma miejsce w warstwie podziarnistej, a powstałe komórki migrują do warstwy ziarnistej. Do drugiego obszaru objętego neurogenezą nowe komórki przechodzą z warstwy podkomorowej komory bocznej, w której NSCs podlegają podziałom. Dzięki temu dochodzi do wytworzenia nowych neuronów. Z racji tego, że hipokamp jest miejscem tworzenia map przestrzennych, które ulegają samoistnej aktualizacji pod wpływem cyklicznego powtarzania ścieżek pamięciowych, jego tylna część jest zwykle większa u osób pracujących z wykorzystaniem topografii, których przedstawicielami są taksówkarze.

Ciało migdałowate

Ciało migdałowate ma średnicę około 15 mm, wyglądem przypomina migdał. Ze wszystkich struktur układu nerwowego najintensywniej związane jest z reakcjami emocjonalnymi na pojawiające się bodźce, odpowiada za analizę emocjonalnego znaczenia pochodzących z zewnątrz stresorów oraz uczestniczy w emocjonalnej ocenie bodźców endogennych. Dzięki temu bierze udział w reakcji oraz planowaniu ucieczki w przypadku zagrożenia. Struktura ta odpowiada także za regulację aktywności seksualnej oraz właściwe zachowania adekwatne do okoliczności. Wywiera również bezpośredni wpływ na endokrynne i wegetatywne funkcje wzgórza. Reguluje ciśnienie tętnicze krwi, akcję serca oraz aktywność układu pokarmowego (**Fot. 78**).

Ciało migdałowate jest grupą jąder położonych pomiędzy skroniowym biegunem półkuli mózgu a rogiem dolnym komory bocznej. Jego struktura jest niejednorodna w budowie. Ze względu na przebieg włókien, budowę histologiczny oraz chemiczną jądra ciała migdałowatego można podzielić. Wyróżnia się dwie okolice: korowo-przyśrodkową (filogenetycznie starszą) oraz podstawno-boczną (filogenetycznie młodszą). Obszar korowo-przyśrodkowy składa się z trzech głównych kompleksów jąder korowych – przyśrodkowych oraz środkowych – natomiast część młodsza zbudowana jest z jąder bocznych oraz podstawnych.



Fot. 78. Prążkowie i ciało migdałowate (H+E)

Obszary ciała migdałowatego, które biorą największy udział w odczuwaniu stresu, to część podstawno-boczna oraz centralna wraz z jądrem środkowym, a także część środkowa razem z jądrem przyśrodkowym. Są one bardziej zróżnicowane pod względem typów komórek, organizacji funkcyjnej oraz połączeń. W podstawno-bocznej okolicy ciała migdałowatego można wyróżnić dominujące komórki o budowie zbliżonej do tych, które występują w korze mózgu. Z kolei obszar przyśrodkowy składa się z neuronów o znacząco odmiennej budowie. Biorąc pod uwagę zróżnicowane histochemicznie, można zaobserwować podobną tendencję. Neurony zlokalizowane w jądrach grupy podstawno-bocznej charakteryzują się dużym podobieństwem do neuronów korowych w porównaniu do tych, które znajdują się w części korowo-przyśrodkowej. Jądro boczne jest uważane za główną drogę wejściową odbieranych informacji zmysłowych, docierających za pomocą włókien wzgórzowych i korowych.

Neurony główne ciała migdałowatego, zwane także neuronami projekcyjnymi, wykazują działanie zarówno hamujące (projekcja z jądra centralnego), jak i pobudzające (projekcja z kompleksu podstawno-bocznego). Te główne komórki nerwowe otrzymują sygnały pobudzające z aferentów podkorowych oraz glutaminergicznych aferentów kory mózgowej, które również tworzą synapsy z miejscowymi neuronami ciała migdałowatego. Za komunikację pomiędzy poszczególnymi jądrami w ciele migdałowatym odpowiedzialne są interneurony, z których większość wykazuje działanie hamujące za pomocą GABA. Ponadto tworzą one połączenia z neuronami głównymi, przez co ma miejsce zahamowanie sprzężenia zwrotnego. Mechanizmy te prawdopodobnie warunkują powta-

rzalną prezentację bodźców z ciała migdałowatego. Oprócz neuronów głównych i interneuronów istotne w funkcjonowaniu ciała migdałowatego są też tzw. komórki interkalowane, które mają niewielkie rozmiary i wykazują wzorce wyładowań między neuronami projekcyjnymi a interneuronami.

Filogenetycznie starsza okolica korowo-przyśrodkowa ciała migdałowatego, a w szczególności jądro środkowe, tworzy intensywne połączenia z obszernymi systemami włókien pochodzącymi ze śródmózgowia. Są to dopaminergiczne, serotogeniczne oraz noradrenergiczne systemy pęczka przyśrodkowego przodomózgowia. Jednymi z najsilniejszych połączeń, jakie generuje ta część ciała migdałowatego, są te z przyśrodkowym podwzgórzem, rejonem przedwzrokowym, przegrodą, opuszkami węchowymi oraz różnymi ośrodkami podstawy mózgu, natomiast okolica podstawno-boczna ciała migdałowatego łączy się z wieloma ośrodkami czuciowymi i kojarzeniowymi, które zlokalizowane są głównie w korze mózgowej (np. ośrodkiem wzroku, słuchu, czucia somatycznego oraz ośrodkami kory przedczołowej, skroniowej i zakrętu obręczy). Filogenetycznie młodszy obszar ciała migdałowatego łączy się też z przyśrodkowym wzgórzem i ciałem kolankowatym przyśrodkowym, brzusznymi okolicami hipokampa, korą śródwęchową i gruszkowatą oraz bocznym podwzgórzem.

Z uwagi na występowanie bezpośrednich połączeń tej części układu limbicznego z autonomicznym układem nerwowym oraz z odpowiednimi strukturami korowymi i pnia mózgu organizm potrafi zareagować w sytuacjach zagrożenia gotowością do walki lub ucieczki. Silne pobudzenie ciała migdałowatego podczas odczuwania strachu może stymulować zapisywanie wspomnień w pamięci długotrwałej, co ma również niekiedy niekorzystny wpływ na rozwój zaburzeń lękowych, takich jak fobie, zespół stresu pourazowego, lęku napadowego czy zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne. Ponadto gdy ciało migdałowate ulegnie uszkodzeniu, istnieje możliwość zakłócania emocji. Transport informacji do tej struktury odbywa się tzw. drogą niską bezpośrednio ze wzgórza, ale także drogą wysoką pośrednio przez korę mózgu. Ciało migdałowate porównuje te dane ze stanem fizjologicznym i psychicznym organizmu, o którym wiadomości czerpie z podwzgórza i kory limbicznej. Drogą niską migrują informacje ogólne i niedokładne, ale sygnalizujące konieczność natychmiastowego działania, np. ucieczki. Drogą wysoką natomiast przechodzą informacje dokładne, pozwalające zaplanować reakcję. Liczne połączenia ciała migdałowatego z korą sensoryczną warunkują generowanie lub wygaszanie skojarzeń organoleptycznych.

Ciało migdałowate to kluczowy element neuronalnych podstaw emocji, bez którego człowiek nie wykazywałby żadnego stosunku do otoczenia. Nadaje ładunek emocjonalny wszystkim docierającym do tej struktury impulsom. Nieodzownym elementem każdego procesu emocjonalnego jest (powstały wskutek aktywności ciała migdałowatego) afekt, którego odczuwanie następuje w momencie, gdy impulsy docierają z omawianej struktury do kory mózgowej. Szczególnie zaangażowane w kontrolę procesów emocjonalnych są jądro centralne i jądro podstawno-boczne. Projekcje z jądra centralnego ciała migdałowatego do części bocznej podwzgórza wywołują silną aktywację współczulną w zakresie częstoskurczu mięśnia sercowego, podwyższenie ciśnienia krwi, rozszerzenie źrenic oraz zwiększenie przewodności skóry. Ciało migdałowate jest aktywowane poprzez emocjonalne wzbudzanie bodźców, niezależnie od tego, czy należą one do przyjemnych, czy do nieprzyjemnych. Istotną rolą tego obszaru mózgu jest wykrywanie budzących emocje sygnałów i późniejsza aktywacja obwodów motywacyjnych organizmu. Uszkodzenie ciała migdałowatego u ludzi może prowadzić do wzrostu progu percepcji i ekspresji emocjonalnej. Niekorzystne zmiany w tym obszarze mózgowia wywołują zaburzenia w dojrzałości emocjonalnej, osłabienie pamięci o zdarzeniach nacechowanych emocjami, ale także deficyty w postrzeganiu emocji, które obrazuje mimika twarzy.

Wraz z hipokampem ciało migdałowate stanowi element przyśrodkowej części płatów skroniowych, czyli struktury odpowiedzialnej za procesy poznawcze, a zwłaszcza te związane z pamięcią długoterminową. Bezpośrednie i pośrednie projekcje zachodzące z ciała migdałowatego do hipokampa wzmacniają konsolidację, warunkując powstawanie zmian synaptycznych, które następują w wyniku modulacji syntezy białek, w sytuacjach nacechowanych emocjami. Odgrywa kluczową rolę w pamięci opartej na skojarzeniach emocjonalnych. Zapisane w niej programy reakcji nie ulegają zanikowi w czasie, dzięki czemu człowiek nie musi odświeżać sobie w pamięci wszystkich możliwych zagrożeń i niebezpieczeństw, które może napotkać ze strony środowiska zewnętrznego, nawet jeżeli nie ma z nimi bezpośrednich doświadczeń przez wiele lat. Ponad-

to ciało migdałowate reguluje reakcję na stres poprzez oddziaływanie z innymi strukturami mózgu, szczególnie z wieloma regionami znajdującymi się poniżej i powyżej niego, które odgrywają kluczową rolę w generowaniu emocji i odczuwaniu stresu. Różne wyjścia neuronalne z obszaru ciała migdałowatego mogą uaktywniać różne wzorce zachowań oraz reakcji fizjologicznych.

Aspekt kliniczny

Dysfunkcje ciała migdałowatego są zwykle następstwem uszkodzenia tej struktury podczas zabiegu neurochirurgicznego, powikłaniem po przebytym stanie zapalnym w OUN lub efektem procesów zwyrodnieniowych. Konsekwencją uszkodzenia ciała migdałowatego może być tzw. **zespół Kluvera-Bucy'ego** charakteryzujący się następującymi objawami: ślepotą emocjonalną (upośledzenie prawidłowego reagowania na bodźce emocjonalne – w konsekwencji człowiek nie jest w stanie rozpoznać zagrożenia i nie potrafi mu przeciwdziałać), prozopagnozją (brakiem zdolności do rozpoznawania przedmiotów i znajomych twarzy), hiperfagią (nadmiernym zwiększeniem łaknienia), hiperoralnością (nadmiernym, nieadekwatnym wykorzystaniem ust – wkładanie do jamy ustnej przedmiotów codziennego użytku), nietypowymi zachowaniami seksualnymi oraz zwiększeniem aktywności seksualnej, brakiem zahamowań związanych z ograniczeniami społecznymi i kulturowymi.

Pień mózgu

Ponadstrukturalne pojęcie **pień mózgu** obejmuje **śródmózgowie**, **most mózgu**, **rdzeń przedłużony**, międzymózgowie i część podstawową kresomózgowia. Zawiera również złożoną i czasami słabo zdefiniowaną sieć neuronów, tzw. **twór siatkowaty**, który rozciąga się na całej jego długości, jest ciągły doogonowo ze swoim rdzeniowym odpowiednikiem. Niektóre jądra tworu siatkowatego określane są mianem ośrodków życiowych, ponieważ dotyczą one regulacji czynności serca i układu oddechowego. Inne części tworu siatkowatego są niezbędne do pobudzenia kory mózgowej i utrzymania świadomości lub biorą udział w regulacji napięcia mięśniowego, postawy i czynności odruchowych. Pień mózgu znajduje się w tylnym dole czaszki, a jego brzuszna powierzchnia leży na podstawie części czaszki o pochyłej powierzchni. Zawiera liczne ciała komórek nerwowych oraz ich wypustki, z których niektóre są homologami pnia mózgu grup komórek rdzenia kręgowego. Pień mózgu to **pierwsza część mózgowia, do której trafiają sygnały z rdzenia kręgowego**. Stąd też wychodzi większość nerwów czaszkowych unerwiających m.in. gałki oczne, twarz, jamę ustną oraz narządy klatki piersiowej i jamy brzusznej. Posiada bezpośrednią łączność z narządami obwodowymi za pomocą włókien nerwowych czuciowych i ruchowych. Wszystkie jądra istoty szarej pnia mózgu są zbudowane z komórek nerwowych wielobiegunowych (czuciowych, ruchowych i kojarzeniowych). Jądra czuciowe są analogiczne do neuronów jąder rogów grzbietowych rdzenia kręgowego. Jądra ruchowe są podobne w swoim składzie komórkowym do komórek występujących w jądrach rogów brzusznych rdzenia kręgowego, a ich neuryty stanowią włókna nerwowe ruchowe nerwów mózgowych. W pniu mózgu znajduje się wiele jąder przeznaczonych do przekazywania bodźców nerwowych z rdzenia kręgowego i pnia do kory mózgu oraz z kory do własnego aparatu pnia i rdzenia kręgowego. W pniu jest aż dziewięć jąder wydzielających neurotransmiter serotoninę. Serotonina reguluje sen, nastrój, apetyt, odruch wymiotny i popęd seksualny. Zaburzenia poziomu serotoniny wiążą się z depresją, migrenami, stanami lękowymi i cyklofrenią (chorobą dwubiegunową).

Aspekt kliniczny

Uszkodzenie pnia mózgu jest bardzo niebezpieczne ze względu na to, że to właśnie on kontroluje m.in. oddychanie, a także czynność serca. To jedna ze struktur należących do OUN. Główną przyczyną uszkodzeń pnia mózgu są urazy głowy. Do takiego stanu doprowadzać mogą różne zdarzenia. Zaburzenia czynności pnia mózgu pojawiać się mogą zarówno na skutek urazu, przez który dojdzie do złamania otwartego czaszki, jak i w związku z doświadczeniem przez pacjenta tępego urazu głowy. Inną możliwą przyczyną uszkodzenia pnia mózgu jest udar tej struktury. Zazwyczaj pacjenci doświadczają udarów niedokrwiennych, do których dochodzi w wyniku przerwania dopływu krwi do tkanki nerwowej (ich przyczyną może być wytworzenie się zakrzepu w jakimś naczyniu mózgowia).
Nieodwracalne uszkodzenie pnia mózgu (które

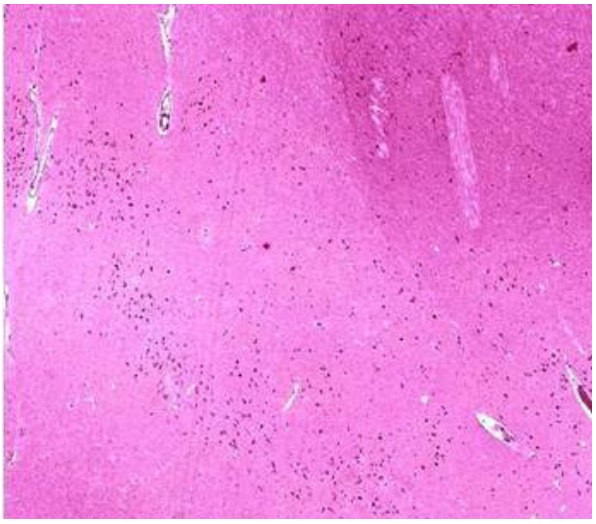
bywa określane mianem śmierci pnia mózgu) może wystąpić na skutek zatrzymania krążenia. Jedną z tkanek najbardziej wrażliwych na niedotlenienie jest właśnie tkanka nerwowa. Do obumierania jej komórek dochodzić może już nawet po kilku (nawet 3–5) minutach od zatrzymania dostaw tlenu do organizmu.

Śródmózgowie

Jest pochodną jedynego spośród pęcherzyków pierwotnych, który nie uległ podziałowi w trakcie rozwoju mózgowia. Poszczególne części śródmózgowia biorą udział w **kontroli motorycznej**, **przewodzeniu informacji wzrokowych, słuchowych, dotykowych i bólowych**. Stąd wychodzą nerwy czaszkowe III i IV odpowiadające za ruchy gałki ocznej oraz w przypadku nerwu III – za działanie źrenicy i soczewki oka. Śródmózgowie składa się z pokrywy, nakrywki i konarów mózgu. Zawiera wzgórki czworacze, pośredniczy w odruchach słuchowych (dolne) i wzrokowych (górne), orientacji. Informacje o stanie ciała reprezentowane są w korze somatosensorycznej. Konary mózgu są utworzone przez liczne włókna nerwowe rdzenne biegnące od kory mózgowej (**Fot. 79**). Nakrywka zawiera istotę szarą zbudowaną z dużych komórek wielobiegunowych, małych komórek wrzecionowatych oraz włókien nerwowych. Największe z jąder śródmózgowia to jądro czerwienne, które stanowi ośrodek przełącznikowy dróg nerwowych utworzonych z włókien nerwowych zstępujących jąder zębatych móżdżku, wzgórków wzrokowych, ruchowej części kory oraz łupiny jądra soczewkowatego. Po stronie brzusznej i bocznej istoty szarej znajduje się twór siatkowaty. Częścią śródmózgowia jest **istota czarna**, która na przekroju świeżego mózgu ma charakterystyczną, ciemnobrązową barwę. Zawdzięcza ją barwnikowi neuromelaninie zawartemu w części tworzących ją neuronów dopaminergicznych. Komórki te są zlokalizowane głównie w położonej grzbietowo tzw. części zbitej, w której są gęsto upakowane. Druga, położona bardziej brzusznie część istoty czarnej to część siatkowata. Komórki są w niej ułożone znacznie luźniej, a większość z nich pozbawiona jest pigmentu. Istota czarna tworzy sieć połączeń z innymi strukturami jąder podstawnych w dwojaki sposób. Część siatkowata wyprowadza informacje do innych części mózgowia, podczas gdy część zbita oddziałuje za pomocą dopaminy na inne jądra podstawne, w tym na prążkowie, z którym tworzy pętlę neuronalną zwaną pętlą czarno-prążkowiową lub nigrostriatalną. Składa się ona z neuronu GABA-ergicznego w prążkowiu oraz neuronu dopaminergicznego w istocie czarnej, który działa pobudzająco na neurony prążkowia wykorzystujące jako dodatkowy przekaźnik substancję P, a hamująco na te, który zawierają enkefalinę. W ten sposób neurony istoty czarnej mogą wpływać na inne pętle neuronalne. Uszkodzenia i zmiany w istocie czarnej powodują zaburzenia biochemii mózgu, głównie chodzi o zaburzenia ilości dopaminy, co jest przyczyną bardzo poważnych chorób, jak np. choroba Parkinsona (**Fot. 80**).



Fot. 79. Śródmózgowie (H+E)



Fot 80. Istota czarna (H+E)

Dopamina jest jednym z głównych neuroprzekaźników, a pod względem budowy chemicznej jest związkiem organicznym należącym do grupy amin katecholowych, które są podzespołem szerokiej grupy neuroprzekaźników nazywanych ami-

nami biogennymi. Ze względu na obecność grupy aminowej w składzie dopaminy można ją sklasyfikować jako zasadę, która w roztworze kwaśnym ulega protonowaniu i dzięki temu rozpuszcza się w wodzie. Cecha ta zasługuje na uznanie ze względu na to, że w przypadku niedoboru dopaminy w organizmie jest możliwe podanie jej w postaci kroplówki. Synteza dopaminy ma miejsce głównie w neuronach śródmózgowia, dokładniej w jego istocie czarnej, i proces ten zachodzi w dwóch etapach. W pierwszym etapie dochodzi do przekształcenie aminokwasu L-tyrozyn w związek o nazwie L-DOPA dzięki katalizowaniu tej reakcji przez hydroksylazę tyrozynową. W drugim etapie L-DOPA przekształcana jest w końcową dopaminę dzięki obecności enzymu dekarboksylaza dopaminowa.

Dopamina w organizmie odpowiada przede wszystkim za właściwą pracę mięśni i koordynację ruchową. Jej rolą jest również kontrolowanie ludzkiego metabolizmu oraz prawidłowego ciśnienia krwi. W psychice odpowiada za właściwe odnajdywanie się w rzeczywistości, wspomaga koncentrację i pamięć. Dzięki niej człowiek jest w stanie myśleć abstrakcyjnie, ustanawiać sobie nowe cele, a także planować długoterminowo. Niedobór tego neuroprzekaźnika bardzo często doprowadza do nerwowości oraz strachu przed otaczającym światem. Osoby z obniżonym poziomem dopaminy często cierpią też z powodu uzależnień oraz obsesji. W tym miejscu warto wspomnieć, że osoby chore na zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) posiadają niski poziom dopaminy, a jej gwałtowny, patologiczny spadek w organizmie prowadzi do choroby Parkinsona. Nadmiar dopaminy można zaobserwować u ludzi cierpiących na schizofrenię. Osoby ze zbyt wysokim poziomem tego neuroprzekaźnika bardzo często skarżą się na halucynacje i posiadają zaburzoną wizję rzeczywistości.

Dopamina często określana jest mianem „cząsteczki motywującej", ponieważ jest odpowiedzialna za poziom silnej woli oraz konsekwencję w realizacji zamierzonego celu. Jej rola nie ogranicza się do dostarczenia uczucia przyjemności oraz nagrody, ale pobudza chęć podejmowania aktywności ukierunkowanej na osiąganie czegoś pozytywnego i unikanie bodźców negatywnych. Udział dopaminy w kontrolowaniu poziomu motywacji do działania wynika w dużej mierze z miejsc jej oddziaływania w OUN. Jest ona głównym neuroprzekaźnikiem w układzie nagrody w mózgu, czyli w obszarze pola brzusznego nakrywki zwanego też jądrem limbicznym śródmózgowia. Ogromne znaczenie ma w tym przypadku jądro półleżące, w skład którego wchodzą tysiące komórek dopaminergicznych. Niedobór dopaminy objawia się obniżonym poziomem motywacji oraz niechęcią do wykonywania jakiejkolwiek czynności. Nadmiar dopaminy może skutkować skłonnością do ryzykownych zachowań.

Dopamina działająca w OUN odgrywa kluczową rolę w procesach związanych z zapamiętywaniem oraz z nauką nowych rzeczy. Ma szczególne znaczenie w przypadku pamięci długotrwałej, czyli pozwala na tworzenie biblioteki pojęć i faktów w mózgu oraz na ich ponowne wykorzystywanie. Ponadto pełni ważną rolę w powstawaniu pamięci roboczej. Dzięki temu umożliwia przestawianie uwagi z jednej aktywności na inną oraz wykonywanie kilku zadań w tym samym czasie, co potwierdza fakt, że stymuluje aktywność komórek zaangażowanych w mózgu w pamięć roboczą. Niedobór dopaminy prowadzi do pogorszenia pamięci, zwłaszcza roboczej, natomiast jej nadmiar może wiązać się z nadmiernym pobudzeniem ośrodka nagrody oraz neuronów związanych z pamięcią roboczą, co prowadzi do błędnej interpretacji sytuacji, a zapamiętywanie wszystkiego skutkuje powstaniem chaosu w OUN.

Obecność neuronów dopaminergicznych w płatach czołowych sprawia, że neuroprzekaźnik ten zaangażowany jest w procesy związane z koncentracją uwagi. Jej niedobór prowadzi do spadku poziomu koncentracji, a gdy sytuacja taka utrzymuje się w organizmie przez dłuższy czas, może dojść do rozwoju **zespołu zaburzeń uwagi** (ang. *attention deficit disorder*, ADD). Neurony dopaminergiczne występują w strukturach mózgu, których aktywność odpowiada w dużej mierze za osobowość. Gdy poziom tego neuroprzekaźnika jest zrównoważony, osobę odznacza prawidłowa ekstrawersja. Niedobór dopaminy związany jest z fobią oraz lękiem społecznym, natomiast jej nadmiar prowadzi do zaburzeń maniakalnych oraz zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, co może być przyczyną nadmiernej chęci kontrolowania innych osób.

Dopamina odgrywa bardzo ważną funkcję w regulacji pracy układu immunologicznego, ponieważ dzięki stosowaniu substancji wspierających pracę neuronów dopaminergicznych można ograniczyć rozwój stanów zapalnych, a także zwiększać odporność organizmu. Wykazano, że dysfunkcja systemu dopaminergicznego zlokalizowanego w OUN lub w obwodowym układzie immunologicznym jest

bardzo często związana z obniżeniem odporności.

Aspekt kliniczny

Zaburzenia pracy systemu dopaminergicznego są przyczyną rozwoju poważnych chorób neurodegeneracyjnych. Niedobór dopaminy powoduje obumieranie neuronów produkujących neuroprzekaźnik pobudzający i jest podstawową przyczyną rozwoju choroby PD. Dopamina pełni kluczową rolę w komunikacji pomiędzy regionami mózgu: substancją czarną i ciałem prążkowanym. Struktury te są z kolei bardzo ważne w utrzymywaniu prawidłowej postawy ciała oraz w płynnym ruchu. Tym samym niedobór dopaminy prowadzi do upośledzenia zdolności poruszania się.

Most

Powyżej rdzenia przedłużonego znajduje się most mózgu. Jego nazwa obrazuje rolę, którą pełni w łączeniu półkul mózgowych, choć nie jest to połączenie bezpośrednie. Stąd wychodzą cztery kolejne nerwy czaszkowe: nerw V umożliwiający czucie z twarzy oraz żucie, nerw VI odpowiedzialny częściowo za ruchy gałki ocznej, nerw VII przewodzący informacje o smaku oraz umożliwiający ruchy mięśni mimicznych twarzy, a także nerw VIII odpowiedzialny za słuch i równowagę. Most pełni też pomocniczą funkcję w kontroli ruchu, przekazując do móżdżku informacje pozwalające modyfikować skurcze mięśni. Od zewnątrz pokryty jest łącznotkankowymi błonami, znajduje się między rdzeniem przedłużonym a śródmózgowiem. Od góry ograniczony jest przez konary mózgu, a od dołu – przez brzeg (powyżej jądra oliwek) rdzenia przedłużonego. Jego boczne przedłużenie to konary środkowe móżdżku tworzące połączenie z móżdżkiem. Zbudowany jest z małych i licznych jąder istoty szarej oraz istoty białej utworzonej przez włókna nerwowe, które tworzą drogi łączące korę mózgową z rdzeniem przedłużonym i rdzeniem kręgowym. Istotną częścią mostu jest tzw. **miejsce sinawe**, którego nazwa pochodzi od szaroniebieskawego koloru, jaki nadają mu komórki zawierające barwnik **neuromelaninę**. Znajdują się tu komórki noradrenergiczne produkujące NA (neuroprzekaźnik) powodujący pobudzenie mózgu i regulujący niektóre funkcje autonomiczne (**Fot. 81**).



Fot. 81. Most (barwienie metodą Klüvera-Barrery)

Twór siatkowaty

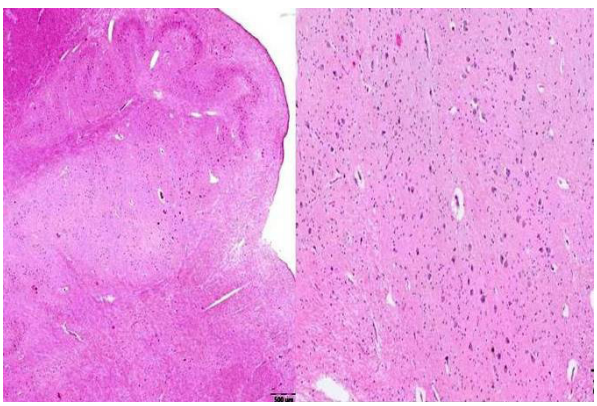
Umiejscowiony jest na całej długości pnia mózgu, od rdzenia przedłużonego po śródmózgowie. Tworzy go sieć włókien nerwowych układających się na kształt sieci, w oczkach której leżą nieregularnie małe grupy neuronów wielobiegunowych. Włókna nerwowe budują tu liczne i skomplikowane połączenia sięgające rdzenia kręgowego, innych części pnia mózgu, a także międzymózgowia i kory. Kontroluje stan pobudzenia umysłu, czuwania i przytomności, zawiera liczne jądra kontrolujące odruchy i pośredniczące w przekazywaniu sygnałów zmysłowych i motorycznych. Bierze też udział w **kontroli** takich czynności, jak **oddychanie** i **praca serca** oraz **utrzymanie stanu świadomości** – zniszczenie neuronów tworu siatkowatego w śródmózgowiu powoduje długotrwałą śpiączkę. Odpowiedzialna za to część komórek nazywana jest układem siatkowatym pobudzającym, odgrywa znaczącą rolę w regulacji cyklu snu i czuwania. W części tworu siatkowatego zwanej jądrami szwu, ciągnącej się od rdzenia przedłużonego do śródmózgowia, skoncentrowane są neurony serotoninergiczne. Ich aktywność zmienia się w trakcie cyklu snu i czuwania. Odgrywają one znaczącą rolę w utrzymywaniu stanu pobudzenia oraz w kontroli percepcji bólu.

Oddziałując na układ ruchowy, twór siatkowaty kontroluje wykonywanie złożonych ruchów i odgrywa kluczową rolę w przewodzeniu informacji o bólu. Wykazano, że stymulacja elektryczna tworu siatkowego u szczurów powoduje analgezję (brak odczuwania bólu) tak głęboką, że możliwe jest przeprowadzenie rozległego zabiegu chirurgicznego bez stosowania anestetyków. Jest to również miejsce działania przeciwbólowego opiatów.

Rdzeń przedłużony

Łączy rdzeń kręgowy z móżdżkiem (tyłomózgowiem wtórnym), ma kształt ściętego stożka i jest miejscem skrzyżowania wielu dróg nerwowych łączących różne części mózgowia oraz mózgowie z rdzeniem kręgowym. W rdzeniu przedłużonym skupionych jest wiele ośrodków nerwowych odpowiedzialnych za funkcje odruchowe, stanowi centralę układu wegetatywnego (kierującego pracą narządów wewnętrznych) oraz czynności odruchowych, np. oddychania, połykania, ssania, kaszlu, kichania, mrugania. W tej części początek znajdują też cztery z nerwów czaszkowych: nerw XII unerwiający język i umożliwiający jego ruchy, nerw XI umożliwiający ruchy głowy i obręczy kończyny górnej, nerw X przewodzący informacje czuciowe z narządów klatki piersiowej i jamy brzusznej, umożliwiający ruchy tych narządów, a także mowę i połykanie, oraz nerw IX przewodzący informacje o smaku i umożliwiający połykanie. Rdzeń przedłużony pełni też pomocniczą funkcję w **utrzymywaniu równowagi** poprzez kierowanie do móżdżku informacji czuciowych oraz proprioceptywnych – informacji o położeniu w przestrzeni części własnego ciała.

Uszkodzenie tej części pnia ze względu na obecność ośrodków regulujących podstawowe czynności życiowe ma bardzo poważne konsekwencje, w tym śmierć lub paraliż ciała od oczu w dół. Zlokalizowane są tutaj liczne jądra ruchowe i czuciowe nerwów mózgowych, które skupiają się przeważnie w jego grzbietowej części, stanowiącej dno komory IV. Jądra ruchowe są zazwyczaj przeważnie przyśrodkowo, a czuciowe – bocznie (jądra pęczków smukłego i klinowatego, nerwu trójdzielnego, nerwu słuchowego). Występują również jądra, które przekazują bodźce do innych części mózgowia. Na brzusznej powierzchni rdzenia kręgowego uwypuklają się piramidy stanowiące skupienia włókien dróg korowo-rdzeniowych. Z boku piramid położone są oliwki. Oliwka to parzysta, owalna, wysunięta struktura anatomiczna wchodząca w skład rdzenia przedłużonego, położona nad sznurem bocznym, w pobliżu mostu. Oliwki zawierają jądra oliwkowe mające kształt pofałdowanej sakiewki z wnęką zwróconą w stronę grzbietu. Jądra oliwkowe są istotnym elementem układu pozapiramidowego, posiadają połączenia z móżdżkiem i rdzeniem kręgowym. Wśród jąder oliwkowych wyróżniamy: jądra oliwkowe dolne, które wchodzą w skład drogi oliwkowo-móżdżkowej; trzy jądra: główne jądro oliwki, przyśrodkowe jądro oliwkowe dodatkowe, grzbietowe jądro oliwkowe dodatkowe; jądra oliwkowe górne stanowiące część ośrodka słuchowego, zaangażowane we wspieranie percepcji dźwięków. W stanach patologicznych obejmujących oliwkę obserwuje się miokloniczne skurcze mięśni podniebienia miękkiego i gardła. Głównym składnikiem każdej z oliwek jest jądro oliwkowe dolne współdziałające z móżdżkiem w korygowaniu czynności ruchowych. Na całej długości pnia mózgu, od rdzenia przedłużonego po śródmózgowie, znajduje się aparat koordynujący mózgowie, czyli twór siatkowaty. Istota biała rdzenia przedłużonego zajmuje położenie brzeżno-boczne. Główna część włókien nerwowych tworzy zespół wchodzący w skład drogi nerwowej korowo-rdzeniowej, położonej po brzusznej stronie rdzenia przedłużonego. W częściach bocznych zlokalizowane są ciała powrózkowate utworzone przez włókna nerwowe dróg rdzeniowo- móżdżkowych, podążające do móżdżku (**Fot. 82**).



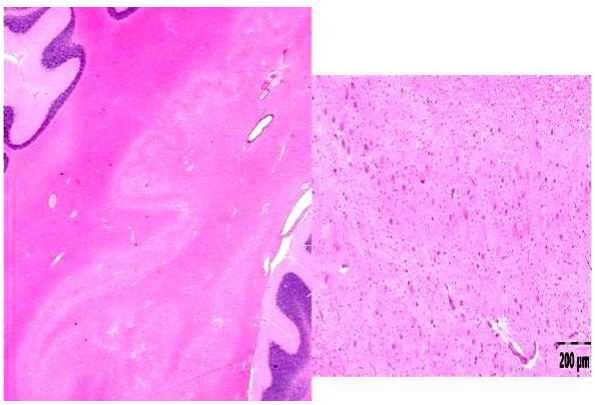
Fot. 82. Rdzeń przedłużony – jądra oliwki z neuronami (H+E)

Móżdżek

Jest drugą po korze mózgowej największą częścią mózgowia i główną częścią tyłomózgowia. Położony jest w tylnym dole czaszki, z tyłu od pnia mózgu, sąsiaduje z komorą IV oraz należącymi do pnia mózgu mostem oraz rdzeniem przedłużonym. Powyżej niego znajduje się kresomózgowie, które oddzielone jest od móżdżku przez wypustkę opony twardej, czyli namiot móżdżku. Nazwa móżdżku, określająca go jako „mały mózg", jest w pełni adekwatna, ponieważ wyglądem przypomina mózg w miniaturze. Tworzą go dwie półkule połączone strukturą zwaną robakiem. Z pniem mózgu łączy się on za pomocą trzech parzystych konarów móżdżku: konarem dolnym (z rdzeniem przedłu-

żonym), konarem środkowym (z mostem mózgu) oraz konarem górnym (ze śródmózgowiem). Mimo że stanowi zaledwie 10% masy mózgowia, móżdżek zawiera tyle neuronów co wszystkie pozostałe części OUN. Powierzchnia móżdżku, podobnie jak powierzchnia mózgu, jest silnie pofałdowana i tworzy poprzedzielane szczelinami zakręty, jednak biegną one głównie w poprzek móżdżku. Na podstawie badań fizjologicznych i anatomoporównawczych wyróżnia się trzy główne płaty móżdżku: przedni, tylny oraz grudkowato-kłaczkowy. Filogenetycznie wyróżnia się: móżdżek dawny (*paleocerebellum*) – jądro wierzchu, płat grudkowo-kłaczkowy – odpowiadający za równowagę; móżdżek stary (*archicerebellum*) – jądro kulkowate, jądro czopowate, płat przedni i tylny – odpowiadający za regulację napięcia mięśni; oraz móżdżek nowy (*neocerebellum*) – jądro zębate i część płata tylnego – odpowiada za połączenia z korą mózgową.

U człowieka wewnątrz istoty białej znajdują się również skupiska istoty szarej w postaci parzystych jąder móżdżku Są to: **jądro zębate** (*nucleus dentatus*), **jądro czopowate** (*nucleus emboliformis*), **jądro kulkowate** (*nucleus globosus*) oraz **jądro wierzchu** (*nucleus fastigii*). Największe i czynnościowo najważniejsze jest jądro zębate, które jest parzystym skupiskiem istoty szarej zlokalizowanej w głębokich strukturach półkul móżdżku, położone bocznie od jądra czopowatego, za tylną ścianą komory IV. Jądro zębate reguluje precyzyjną kontrolę ruchów dobrowolnych, funkcje poznawcze, językowe oraz sensoryczne. Składa się z dwóch części: grzbietowej (ruchowej), która ma połączenia z korowymi obszarami motorycznymi regulującymi funkcje motoryczne, oraz brzusznej (nieruchowej), która ma powiązania z korą asocjacyjną kontrolującą funkcje poznawcze. Na preparatach jadro zębate ma kształt silnie pofałdowanego woreczka, określanego jako kształt oliwki. Jego aksony biegną konarem górnym móżdżku, do niego dochodzą również aksony z komórek kory móżdżku (**Fot. 83**). Posiada duże neurony wielowypustkowe skupione grzbietowo-przyśrodkowo oraz małe neurony skupione brzuszno-bocznie, od których odchodzą liczne aksony biegnące w ramionach spajających do jądra czerwiennego. Dolne jądro oliwkowe jest częścią ciała oliwkowego, które pomaga w uczeniu się i funkcjonowaniu motorycznym móżdżku. Do jądra zębatego biegną aksony komórek zwojowych kory. Badania elektrofizjologiczne wykazały, że jądro zębate staje się aktywne przed wykonaniem planowanego ruchu dowolnego (zależnego od naszej woli), a nawet że część jego neuronów uaktywnia się wcześniej niż kora ruchowa. Jądro to bierze udział w planowaniu ruchów dowolnych, zwłaszcza takich, których wykonywanie doskonalone jest poprzez wielokrotne ich powtarzanie, dzięki czemu stają się dokładniejsze i bardziej automatyczne. Zaobserwowano, że po uszkodzeniu móżdżku umiejętność wykonywania wcześniej wyuczonych ruchów może zostać bezpowrotnie utracona.



Fot. 83. Móżdżek – jądro zębate. Po prawej stronie widoczne neurony z tego obszaru (H+E)

Jądro wierzchu położone jest wewnątrz robaka móżdżku. Niedaleko płaszczyzny pośrodkowej robaka, wewnątrz istoty białej, ma kształt elipsoidy. Przedni koniec znajduje się blisko komory IV, od której jest oddzielony pasmem istoty białej, natomiast tylny koniec rozszczepia się na kilka węższych pasm. Posiada duże wielowypustkowe neurony, które wysyłają wypustki do ramion spajających. Ma połączenia aksonalne z jądrami przedsionkowymi oraz z tworem siatkowatym rdzenia przedłużonego.

Trzecie **jądro kulkowate** leży przyśrodkowo od jądra czopowatego w półkuli móżdżku, a bocznie znajduje się jądro wierzchu leżące w robaku, jest nieregularnego kształtu, z charakterystycznymi kulistymi uwypukleniami. Posiada duże wielowypustkowe neurony, które wysyłają wypustki do ramion spajających. Ma połączenia biegnące konarem górnym móżdżku i pęczkami móżdżkowo-opuszkowymi.

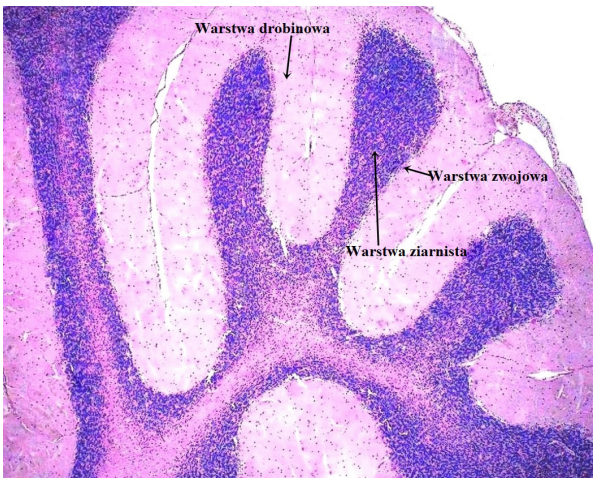
Ostatnie **jądro czopowate** położone jest bocznie od jądra kulkowatego, przyśrodkowo od jądra zębatego, a jego kształt jest porównywany do maczugi końcem grubszym zwróconej do przodu. Posiada połączenia aksonalne głównie biegnące do konara górnego móżdżku.

Istota szara móżdżku zbudowana jest z komórek nerwowych rozmieszczonych w podścielisku z tkan-

ki glejowej (astrocyty, oligodendrocyty i komórki mikrogleju), natomiast istota biała tworzy rozgałęziające się blaszki jako tzw. drzewo życia. Powierzchnia móżdżku wytwarza liczne zakręty i bruzdy. Móżdżek zaangażowany jest w koordynację mięśni, umożliwia skoordynowane ruchy, utrzymanie równowagi oraz prawidłową postawę. Istota szara tworzy skupienia w obrębie istoty białej w postaci jąder móżdżku.

Kora móżdżku

Kora móżdżku położona zewnętrznie tworzy istotę szarą, pod którą zlokalizowana jest istota biała, zwana też ciałem rdzennym, tworząca połączenia spoidłowe (między identycznymi ośrodkami w prawej i lewej półkuli) i kojarzeniowe (łączące korę móżdżku z jądrami oraz jądra między sobą). W korze móżdżku wyróżnić można trzy warstwy: **molekularną (drobinową)**, **zwojową** i **ziarnistą** (**Fot. 84**). Z istoty białej do kory móżdżku dochodzą dwa rodzaje włókien: pnące i mszyste, które są wypustkami neuronów położonych poza móżdżkiem.



Fot. 84. Warstwy kory móżdżku: drobinowa, zwojowa, ziarnista (H+E)

Warstwa molekularna zbudowana jest z bezrdzennych włókien nerwowych oraz z nielicznych komórek nerwowych ułożonych w dwa pokłady: głęboki i powierzchowny. W powierzchownej części występują dwa rodzaje neuronów. Pierwszym są neurony małe, kształtu gwiaździstego z rozgałęzionymi dendrytami i aksonami. Przeważają w górnej części warstwy drobinowej, są wielobiegunowe. Ich dendryty skierowane są w stronę powierzchni kory, natomiast aksony tworzą styki z dendrytami i szczytowymi rejonami perikarionów komórek Purkiniego. Drugi rodzaj to neurony gwiaździste duże (koszyczkowe) występujące w dolnej 1/3 tej warstwy, w pobliżu warstwy zwojowej. Należą do neuronów wielobiegunowych, posiadają długie, rozgałęzione dendryty, a ich neuryty przebiegają równolegle do komórek warstwy zwojowej, oplatając na kształt koszyczka perikariony neuronów gruszkowatych (zwojowych). Komórki koszyczkowe odbierają bodźce z warstwy ziarnistej i przekazują je neuronom zwojowym. Ich cienkie dendryty kierują się ku powierzchni kory, natomiast akson biegnie poziomo ponad ciałami komórek Purkiniego i oddaje bocznice wchodzące w skład kolejnych koszyczków.

Warstwa zwojowa zajmuje centralne miejsce zarówno pod względem morfologicznym, jak i czynnościowym. Odbiera impulsy wysyłane przez większość neuronów obecnych w korze, przetwarza je i przekształca w impulsy wysyłane poza obręb móżdżku. Tworzy ją pojedynczy pokład **komórek Purkiniego**, które posiadają duży, gruszkowatego kształtu perikarion (średnica około 40 μm, wysokość do 80 μm) i pęcherzykowate jadro komórkowe zlokalizowane centralnie w perikarionie (**Fot. 74**). Od górnej, zwężonej części perikarionu odchodzi pień protoplazmatyczny, który rozdziela się na 1–3 grube rozgałęziające się w jednej płaszczyźnie pnie dendrytyczne tworzące gęsty splot dendrytyczny rozpostarty w płaszczyźnie prostopadłej do długiej osi zakrętu kory. Wszystkie rozgałęzienia dendrytów przebiegają w jednej płaszczyźnie prostopadłej do przebiegu zakrętów kory móżdżku. Dendryty pokryte są licznymi kolcami dendrytycznymi i tworzą gęstą sieć, przez którą przechodzą równoległe włókna pod kątem prostym. W obrębie takiego rozgałęzionego systemu dendrytycznego pojedynczego neuronu Purkiniego lokalizuje się około 200 tys. połączeń synaptycznych (pobudzających i hamujących). Dendryty kierują się w stronę warstwy ziarnistej i następnie jako włókna rdzenne wchodzą do istoty białej, stanowiąc włókna odmóżdżkowe. Od dolnego bieguna perikarionu odchodzi akson, który zostaje otoczony osłonką mielinową i opuszcza móżdżek. Perikarion komórki Purkiniego otaczają gęste sploty włókien nerwowych tworzące tzw. **koszyczki** (bocznice aksonów komórek koszyczkowych, bocznice aksonów samych komórek Purkiniego, dendryty komórek ziarnistych oraz odgałęzienia włókien pnących).

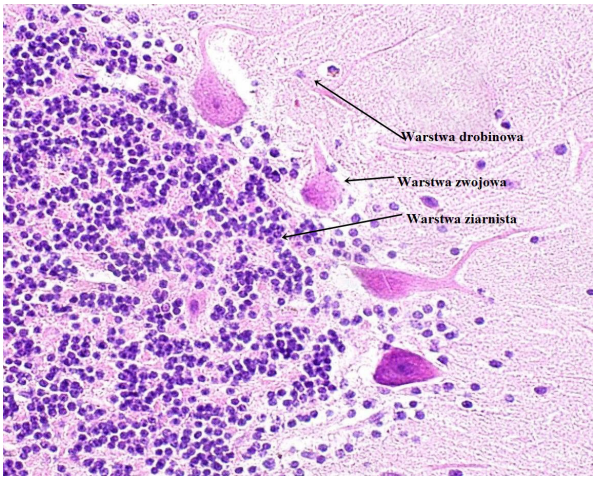
Warstwa ziarnista zbudowana jest z neuronów ziarnistych, komórek Golgiego, komórek poziomych oraz jednobiegunowych komórek szczoteczkowych (**Fot. 85**).

Neurony ziarniste to najmniejsze komórki nerwowe OUN, o średnicy perikarionów około 4–5 μm. Oddają 3–4 krótkie, grube dendryty do tzw. **kłębuszków móżdżkowych** (kompleksów połączeń synaptycznych pomiędzy dendrytami komórek ziarnistych i szczoteczkowych, aksonami komórek Golgiego oraz zakończeniami włókien mszystych). Ich aksony wspinają się pionowo ku górze, przechodząc przez warstwę zwojową, ponad dendrytami komórek Purkiniego rozwidlają się na kształt litery T. Rozwidlenia biegną poziomo w płaszczyźnie równoległej do długiej osi zakrętów i kontaktują się z zakończeniami dendrytów kolejnych komórek Purkiniego.

Komórki Golgiego posiadają długie dendryty kierujące się do powierzchni warstwy molekularnej, tworząc synapsy w obrębie koszyczków komórek Purkiniego. Krótkie aksony wchodzą do kłębuszków móżdżkowych, kontaktując się z dendrytami komórek ziarnistych.

Komórki poziome (Lugaro) leżą pod warstwą zwojową. Charakteryzują się długimi, biegnącymi poziomo dendrytami, których odgałęzienia wnikają pomiędzy perikariony komórek Purkiniego, natomiast ich aksony wchodzą do istoty białej.

Jednobiegunowe komórki szczoteczkowe posiadają bogato rozgałęziony dendryt, którego zakończenia wchodzą w skład kłębuszków móżdżkowych.



Fot. 85. Kora móżdżku – warstwy: drobinowa, zwojowa, ziarnista (H+E)

Jedynie aksony komórek Purkiniego opuszczają korę móżdżku, natomiast aksony komórek ziarnistych ulegają rozdwojeniu w warstwie drobinowej, wytwarzając bezmielinowe włókna poziome biegnące równolegle do powierzchni kory. Włókna te przebiegają między dendrytami komórek Purkiniego, łącząc się z nimi za pomocą licznych synaps. W ludzkim móżdżku znajduje się około 1011 komórek ziarnistych (połowa wszystkich neuronów w OUN). Komórek Purkiniego jest około 25 mln, a każda z nich wytwarza synapsy ze 105 komórkami ziarnistych. Pod korą znajduje się istota biała, zwana też ciałem rdzennym, tworząca połączenia spoidłowe (pomiędzy ośrodkami prawej i lewej półkuli) oraz kojarzeniowe (łączące korę móżdżku z jądrami oraz jądra między sobą). Wewnątrz istoty białej znajdują się też skupiska istoty szarej w postaci parzystych jąder móżdżku (jądro zębate, jądro czopowate, jądro kulkowate, jądro wierzchu). W móżdżku występują dwa podstawowe typy włókien nerwowych: **kiciaste** i **pnące**.

Włókna kiciaste móżdżku wchodzą do warstwy ziarnistej z miejsca ich początku – wiele zaczyna się w jądrach mostu, inne nawet w rdzeniu kręgowym, jądrach przedsionkowych itp. W móżdżku ludzkim całkowita liczba włókien kiciastych szacowana jest na 200 mln. Tworzą one synapsy pobudzające z komórkami ziarnistymi i komórkami jąder.

Przez **włókna pnące** komórki Purkiniego otrzymują sygnały z jądra dolnego oliwki przeciwnej strony pnia mózgu. Choć jądro oliwkowe dolne leży w rdzeniu przedłużonym i otrzymuje sygnały z rdzenia kręgowego, pnia mózgu i jego kory, wysyła je wyłącznie do móżdżku. Włókna pnące dają kolaterale do jąder móżdżku, nim dotrą do kory móżdżku – każde na pojedynczej komórce Purkiniego. Każda komórka Purkiniego otrzymuje sygnał z jednego tylko włókna pnącego, które „pnie się" po dendrytach komórki Purkiniego, owija wokół nich i wytwarza na nich nawet do 300 synaps. Według niektórych autorów sygnały z włókna pnącego spełniają rolę sygnału nauczającego, według innych ich rolą jest bezpośrednie kształtowanie sygnałów wychodzących z móżdżku. Dla większości badaczy włókna te przewodzą wiadomość o błędzie w aktywności ruchowej.

Rdzeń kręgowy

Jest częścią OUN przewodzącą impulsy nerwowe pomiędzy mózgowiem a PNS. U człowieka ma kształt grubego sznura, nieco spłaszczonego w kierunku strzałkowym, o średnicy około 1 cm, barwy białej, o masie około 30 g. Składa się z istoty szarej tworzącej strukturę w kształcie motyla lub litery H, otoczonej warstwą istoty białej. Biegną przez niego drogi wstępujące – przesyłające impulsy nerwowe z komórek ciała do mózgowia, jak również drogi

zstępujące (przesyłające impulsy z mózgowia do komórek ciała). U człowieka rdzeń kręgowy położony jest w kanale kręgowym wewnątrz kręgosłupa.

W początkowym okresie rozwoju biegnie przez całą jego długość, jednak później wzrost kręgosłupa na długość przebiega szybciej niż wzrost rdzenia kręgowego. Z tego powodu rdzeń nie wypełnia kanału kręgowego całkowicie, ale kończy się na wysokości pierwszych kręgów lędźwiowych. Niżej znajduje się struktura zwana ogonem końskim, którą tworzy pęczek nerwów rozpoczynających się w stożku rdzeniowym, czyli zwężonej, końcowej części rdzenia, oraz szczątkowa końcówka rdzenia kręgowego w postaci nici końcowej. Fragment kanału kręgowego, w którym znajduje się ogon koński, określany jest mianem zbiornika lędźwiowego. Ze względu na szybszy wzrost kręgosłupa w stosunku do rdzenia kręgowego następuje zjawisko pozornego wstępowania rdzenia kręgowego (*pseudoascensus madullae spinalis*). W jego wyniku nerwy rdzeniowe opuszczają kanał kręgowy przez otwory międzykręgowe położone niżej niż nerwy te się rozpoczynają.

Trudno jest określić granicę pomiędzy rdzeniem kręgowym a rdzeniem przedłużonym, ponieważ te struktury nie są od siebie ściśle oddzielone. Ze względu na obecność grzbietowych i brzusznych korzeni nerwów rdzeniowych rdzeń kręgowy ma budowę segmentową. U człowieka wyróżniono 31 segmentów zwanych też neuromerami: 8 segmentów szyjnych, 12 segmentów piersiowych, 5 segmentów lędźwiowych, 5 segmentów krzyżowych oraz jeden segment guziczny. Od każdego segmentu wychodzi para nerwów rdzeniowych. Poza korzeniami nerwów rdzeniowych rdzeń kręgowy nie wykazuje oczywistych oznak segmentacji. Jest on raczej jednolitą kolumną o długości 42–45 cm i szerokości do 1 cm, podzieloną na dwie części przez szczelinę pośrodkową przednią i bruzdę pośrodkową tylną, choć podział ten nie jest całkowity.

Budowa wewnętrzna

Rdzeń kręgowy otoczony jest przez CSF oraz błony łącznotkankowe zwane oponami mózgowo-rdzeniowymi. W budowie wewnętrznej rdzenia kręgowego wyróżnić można istotę szarą otoczoną warstwą istoty białej (odwrotnie niż w mózgowiu). Istota szara na całej długości rdzenia tworzy struktury zwane słupami. Na przekroju poprzecznym widoczna jest zaś w postaci struktury w kształcie motyla lub litery H tworzonej przez rogi przednie i rogi tylne, między którymi znajduje się istota szara pośrednia. Przestrzennymi odpowiednikami rogów są słupy przednie i tylne.

Istota szara

Ułożona jest w charakterystyczny kształt litery H, a jej ramiona oddzielone są od siebie przez sznury (należące do istoty białej). Umieszczona jest w środkowej części i otoczona jest substancją białą. Przez środek rdzenia kręgowego przebiega kanał środkowy wyścielony ependymocytami. W części brzusznej znajduje się szczelina, zaś od strony grzbietowej – przegroda grzbietowa. Na przekroju poprzecznym istota szara ma kształt nieregularnej litery H – jej boczne ramiona tworzą symetryczne rogi: róg grzbietowy, czyli tylny, dochodzący do powierzchni rdzenia, rogi boczne, czyli część pośrednią, która w odcinku piersiowym przyjmuje formę rogu bocznego, oraz róg brzuszny (róg przedni), który nie dochodzi do powierzchni rdzenia (**Fot. 86**).

Kształt istoty szarej na przekroju zmienia się, z reguły jednak rogi przednie są szersze i bardziej zaokrąglone, natomiast rogi tylne – węższe i stożkowate. Od podstawy rogów grzbietowych odchodzą przegródki tworzące twór siatkowaty. Na szczycie rogu dogrzbietowego znajduje się substancja galaretowata, a na nią nasadzona w formie czapeczki zlokalizowana jest strefa gąbczasta. Zrąb tworzy tkanka glejowa i tkanka łączna, która towarzyszy naczyniom krwionośnym. Z komórek glejowych lokalizują się tutaj astrocyty protoplazmatyczne, oligodendrocyty oraz mikroglej. W pobliżu naczyń krwionośnych tkanka łączna wraz z neuroglejem wytwarza błonę graniczną okołonaczyniową. Miąższ stanowią komórki nerwowe skupione w jądra. Rogi przednie składają się sześć grup jąder nerwowych zawierających dwa rodzaje neuronów: ruchowe oraz powrózkowe. Aksony neuronów ruchowych unerwiają grupy różnych mięśni szkieletowych. Neurony powrózkowe to małe neurony oddające liczne włókna kojarzeniowe łączące neurony ruchowe różnych jąder i różnych poziomów rdzenia. Rogi boczne (część pośrednia) zawierają neurony średniej wielkości zawiadujące skurczami mięśni gładkich naczyń krwionośnych, mięśni przywłośnych oraz wydzielaniem potu. Rogi tylne (grzbietowe) składają się z rogów grzbietowo-brzeżnych, tylnej część rogu (części galaretowatej)

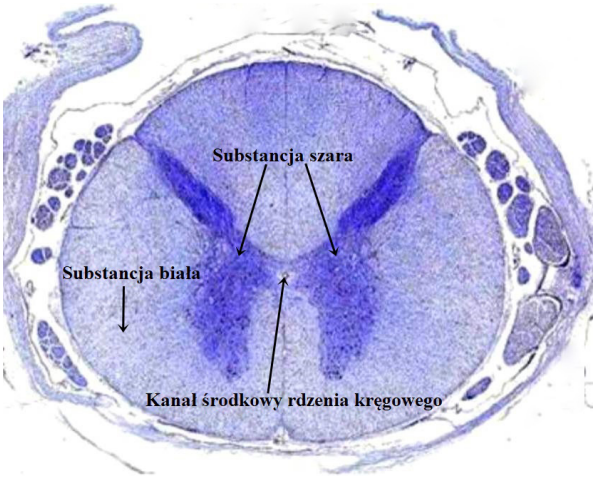
oraz części brzuszno-środkowej. W rogach grzbietowo-brzeżnych zlokalizowane są neurony o średnicy 50 μm uczestniczące w przekazywaniu i modyfikowaniu bodźców bólowych, cieplnych i dotykowych. W tylnej części rogu mieszczą się małe wrzecionowate neurony, które oddają liczne włókna kojarzeniowe, natomiast część brzuszno-środkowa zawiera duże neurony wielobiegunowe, które przenoszą i modyfikują impulsy o położeniu przestrzennym.

„Poprzeczka" łącząca ramiona litery H to spoidło szare. W jego środku znajduje się odcinkowo niedrożny kanał centralny rdzenia wyścielony ependocytami, które tworzą układ nabłonka jednowarstwowego walcowatego. Istota szara zawiera perikariony wielobiegunowych neuronów zgrupowanych w słabo wyodrębnione jadra rdzenia. Według kryteriów neurohistologicznych neurony rdzenia można zgrupować w dwa zespoły: komórki korzonkowe, tworzące korzonki rdzenia, oraz komórki wewnętrzne, spełniające rolę komórek wspomagających funkcjonowanie komórek korzonkowych.

Komórki korzonkowe tworzą w obrębie rogu brzusznego jądro ruchowe rogu brzusznego, a ich neuryty – korzonek brzuszny. W części pośredniej (w rogu bocznym) tworzą dwa jądra sympatyczne boczne oraz sympatyczne przyśrodkowe. Neuryty tych neuronów wychodzą razem z neurytami neuronów ruchowych w kierunku brzusznym. Włókna układu sympatycznego wychodzące w korzonku brzusznym są włóknami bezrdzennymi i biegną jako włókna zazwojowe układu sympatycznego. Od jądra parasympatycznego neuryty opuszczają istotę szarą przez korzonek dogrzbietowy. W grupie komórek wewnętrznych wyróżnia się cztery typy neuronów:

1. **Powrózkowe**, których neuryty nie opuszczają rdzenia, biegną do istoty białej, tworząc drogi nerwowe rdzenia kręgowego. Układają się w trzy skupiska: jądro grzbietowe zlokalizowane u podstawy rogu grzbietowego, jądro wielkokomórkowe położone u podstawy rogu grzbietowego oraz jądro czuciowe leżące w istocie galaretowatej rogu grzbietowego, którego komórki nerwowe prowadzą czucie powierzchowne.
2. **Kojarzeniowe (asocjacyjne)**, których neuryty zbierają bodźce z kilku komórek, podążając do istoty białej.
3. Najliczniejsze **neurony łączące**, łączące komórkę czuciową i ruchową, stanowią ogniwo pośrednie w łuku odruchowym. Mogą łączyć neuryty z dendrytami tej samej strony (homomeryczne) lub z dwóch stron (heteromeryczne).
4. **Spoidłowe (komisuralne)**, których neuryty przechodzą z jednej strony substancji szarej rdzenia na drugą, tworząc cienkie spoidła leżące pomiędzy spoidłem szarym a dnem szczeliny brzusznej. Neurony spoidłowe leżą także w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego.

Istota szara wraz z korzonkami brzusznymi i grzbietowymi oraz przylegającym do niej wąskim rąbkiem istoty białej tworzy układ własny rdzenia kręgowego, którego podstawową funkcją są czynności odruchowe, tj. realizowanie automatycznych reakcji będących odpowiedzią na bodźce zewnętrzne. Klasyczny obraz mikroskopowy nie pozwala na odróżnienie od siebie neuronów poszczególnych typów. Można zidentyfikować motoneurony α (unerwiające mięśnie szkieletowe) posiadające największe perikariony (około 150 μm), zlokalizowane w rogach przednich. Zawierają one wyraźne skupiska tigroidu i gromadzące się z wiekiem złogi lipofuscyny (**Fot. 87**).



Fot. 86. Rdzeń kręgowy (fiolet krezylu)

Istota biała

Leży na obwodzie rdzenia, tworząc pochewkę dla istoty szarej w postaci trzech powrózków: grzbietowego, bocznego oraz brzusznego. Powrózek grzbietowy położony jest pomiędzy przegrodą grzbietową rdzenia a rogiem grzbietowym istoty nerwowej. Składa się z części przyśrodkowej (nazywanej pęczkiem smukłym) oraz części bocznej (nazywanej pęczkiem klinowatym). Powrózek boczny leży między rogiem grzbietowym a brzusznym, natomiast powrózek brzuszny zlokalizowany jest pomiędzy szczeliną środkową brzuszną a rogiem brzusznym. Istota biała zasadniczo nie zawiera komórek nerwowych. Jest

zbudowana z włókien nerwowych będących przedłużeniem wypustek neuronów w istocie szarej rdzenia kręgowego. Włókna nerwowe łączą się w pęczki otoczone tkanką glejową zawierającą astrocyty włóknista oraz oligodendrocyty i noszą nazwę dróg nerwowych rdzenia kręgowego. Na powierzchni rdzenia astrocyty wytwarzają błonę graniczną glejową powierzchowną, która dotyka opony miękkiej.

Opony rdzenia kręgowego

Podobnie jak mózgowie, rdzeń kręgowy otoczony jest przez opony: twardą, pajęczą i miękką. Ich zasadnicza budowa jest taka sama jak opon mózgowia. Ze względu jednak na odmienność budowy i funkcji obu elementów OUN, występują pewne różnice. Każda z opon rdzenia kręgowego, przechodząc przez otwór wielki czaszki, łączy się z jednoimienną oponą mózgowia. **Opona twarda rdzenia kręgowego**, podobnie jak ta sama opona mózgowia, składa się z blaszki zewnętrznej i wewnętrznej. Blaszka zewnętrzna wyściela kanał kręgowy, tworząc jego okostną, a na przestrzeni pomiędzy kręgami – aparat więzadłowy. Właściwą oponę twardą rdzenia stanowi blaszka wewnętrzna. Obie łączą się ze sobą na wysokości otworu wielkiego kości potylicznej; jest to jedyne miejsce ich zrośnięcia. Przestrzeń między nimi określa się jako jamę nadtwardówkową wypełnioną tkanką łączną włóknistą luźną. Jama nadtwardówkowa ma za zadanie ochronę rdzenia kręgowego podczas silnych ruchów kręgosłupa i zapobiega jego urazom. **Pajęczynówka rdzenia**, podobnie jak pajęczynówka mózgowia, ściśle przylega do wewnętrznej powierzchni opony twardej, a poprzez beleczki łączy się również z oponą miękką. Poniżej rdzenia kręgowego, na wysokości kości ogonowej, tworzy duży zbiornik lędźwiowy będący preferowanym miejscem pobierania płynu mózgowo-rdzeniowego podczas punkcji lędźwiowej. **Opona miękka** otacza ściśle rdzeń kręgowy i podobnie jak w obrębie mózgowia, tworzy wypustki wnikające wraz z naczyniami krwionośnymi w głąb rdzenia.

Aspekt kliniczny

Stenoza kanału kręgowego (zwężenie, ciasnota) pojawia się, gdy kanał kręgowy staje się zbyt wąski i dochodzi do ucisku struktur rdzenia kręgowego. Daje takie objawy jak ból, który występować może w obrębie dolnej i górnej części pleców. Lokalizacja bólu zależna jest od tego, w której części kanału kręgowego doszło do zwężenia. Rdzeń kręgowy znajduje się w obrębie kanału kręgowego, którego ograniczeniem są budujące kręgosłup kręgi. Rdzeń u zdrowych osób nie przylega ściśle do struktur kanału kręgowego – istnieją w obrębie tego kanału pewne wolne przestrzenie. Do nieprawidłowości dochodzi wtedy, kiedy te wolne przestrzenie przestają istnieć i następuje ucisk rdzenia kręgowego – taki stan określa się mianem stenozy rdzenia kręgowego (inaczej zespół cieśni kanału rdzeniowego).

Obwodowy układ nerwowy (PNS)

Zabezpiecza odbiór doznań czuciowych oraz przewodzi pobudzenia z ośrodków nerwowych (rdzeń, mózg) do narządów wykonawczych (mięśnie, gruczoły dokrewne). Jest systemem nerwów, za pomocą których ośrodkowy układ nerwowy kieruje jego podstawowymi funkcjami. Tkankę nerwową w PNS tworzą: **zwoje nerwowe**, **nerwy** oraz **zakończenia nerwowe (receptory)**.

Zwój międzykręgowy

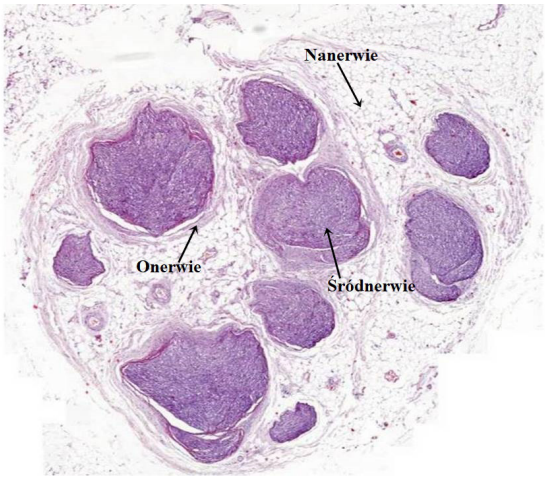
Jest skupiskiem neuronów poza OUN. Niektóre zwoje autonomiczne są wbudowane w strukturę narządów (np. zwoje śródścienne w przewodzie pokarmowym). Niektóre zwoje sympatyczne i czuciowe (czaszkowe, międzykręgowe) tworzą wyodrębnione struktury na przebiegu pni nerwowych. Zwój rdzeniowy otoczony jest dwiema torebkami: **zewnętrzną**, zbudowaną z włókien kolagenowych, oraz **wewnętrzną**, utworzoną przez 2–3 warstwy płaskich fibroblastów i będącą przedłużeniem opony pajęczej rdzenia kręgowego. Masę zwoju stanowią skupiska neuronów pseudojednobiegunowych (zwojowych) poprzedzielane pęczkami włókien nerwowych. **Neurony zwojowe** zawierają duże jądro z wyraźnym jąderkiem oraz bogatą w organelle cytoplazmę, drobnoziarnisty tigroid, dobrze rozwinięty okołojądrowy AG, lizosomy, czasami złogi lipofuscyny. Po odejściu od perikarionu pojedyncza wypustka wykazuje mocno pofałdowany i poskręcany przebieg, niekiedy owija się nawet wokół perikarionu, a następnie rozdziela na kształt litery T na dendryt i akson (obydwie o budowie aksonu, pokryte wspólną osłonką mielinową). Wielkość pe-

rikarionu komórki zwojowej jest proporcjonalna do grubości jej wypustek i wynosi 15–100 μm. Każda komórka zwojowa otoczona jest pojedynczą warstwą spłaszczonych **komórek glejowych satelitarnych** o gwiaździstym kształcie i przeplatających się wypustkach, których zakończenia dochodzą również do pierwszego odcinka wypustki neuronu przed jego rozgałęzieniem. Komórki te mają zwarte jadra i ubogą w organelle komórkowe cytoplazmę. Uczestniczą w regulacji lokalnego stężenia jonów oraz wydzielają substancje troficzne wspomagające regenerację włókien nerwowych po ich uszkodzeniu. W obrębie zwoju spotykamy też naczynia krwionośne włosowate, przeważnie przebiegające w pobliżu komórek zwojowych, oraz pojedyncze fibroblasty odpowiedzialne za wytworzenie delikatnej tkanki łącznej śródnerwia wciskającej się pomiędzy komórki zwojowe i skupiska włókien nerwowych. Zwoje autonomiczne zbudowane są z gwiaździstych wielobiegunowych neuronów, którym towarzyszą komórki satelitarne.

Pień nerwowy

W anatomicznej nomenklaturze jest to „nerw obwodowy", który składa się z równolegle ułożonych pęczków włókien nerwowych, zarówno zmielinizowanych, jak i niezmielinizowanych, otoczonych elementami tkanki łącznej.

Funkcją nerwu jest przewodzenie bodźców za pomocą **włókien eferentnych** z OUN do narządów wykonawczych, np. mięśni. Za przewodzenie bodźców czuciowych z obwodu do OUN odpowiedzialne są **włókna aferentne**. W jednym nerwie biegną najczęściej razem włókna aferentne i eferentne, ale mogą też być nerwy wyłącznie czuciowe lub ruchowe. W pęczku nerwowym mogą być włókna nerwowe **rdzenne (mielinowe)** i włókna **bezrdzenne (bezmielinowe)**. Tkanka łączna włóknista luźna otaczająca nerw i pęczki nerwowe tworzy tzw. **osłonki**: **nanerwie**, **onerwie** oraz **śródnerwie**. **Nanerwie** jest elastyczną osłonką całego nerwu zbudowaną z tkanki łącznej bogatej w naczynia krwionośne (odżywia nerw), włókna kolagenowe, sprężyste oraz fibroblasty. Luźne utkanie umożliwia ruchomość włókien nerwowych wewnątrz nerwu. **Onerwie** otacza od zewnątrz pęczek nerwowy, zbudowane jest podobnie jak nanerwie, ale utkanie jest bardziej zbite. Niektórzy autorzy wyodrębniają w nim dwie warstwy: zewnętrzną włóknistą i wewnętrzną komórkową. **Śródnerwie** to śródpęczkowa tkanka łączna (**osłonka Keya-Retziusa**) zawierająca pojedyncze fibroblasty, naczynia krwionośne oraz przebiegające równolegle do włókien nerwowych włókna kolagenowe (**Fot. 87**).



Fot. 87. Pień nerwowy – przekrój poprzeczny (H+E)

Aspekt kliniczny

Nerwiaki stanowią zróżnicowaną pod względem histopatologicznym grupę nowotworów wywodzących się z komórek PNS. Nowotwory te mogą występować w różnych lokalizacjach w organizmie. Na podstawie różnic wynikających z budowy histologicznej nerwiaków oraz komórek, z jakich się wywodzą, można wyróżnić:

– **neuroblastomę**, czyli nerwiaki zarodkowe, które rozwijają się z niedojrzałych komórek nerwowych (neuroblastów) układu współczulnego, najczęściej w rdzeniu nadnerczy, ale mogą występować w obrębie jamy brzusznej, miednicy, śródpiersia czy szyi,
– **nerwiaka osłonkowego** (Schwannoma) – zwykle łagodny guz pokryty torebką; wywodzi się z komórek Schwanna, z osłonek nerwów czaszkowych i obwodowych; może lokalizować się w obrębie tkanek miękkich, narządów oraz korzeni nerwowych, najczęściej występuje on jednak w obrębie szyi i głowy, w pobliżu kąta mostowo-móżdżkowego,
– **nerwiakowłókniaka,** czyli łagodny nowotwór wywodzący się z osłonek nerwów obwodowych, często związany z neurofibromatozą typu 1.

Narządy zmysłów

Do narządów zmysłów należą: dotyk, węch, smak, wzrok, słuch i równowaga. Wrażenia dotyku,

bólu, ucisku i temperatury odbierają receptory wolne i otorbione znajdujące się w skórze, mięśniach, błonach śluzowych i surowiczych. Narządem węchu jest nabłonek zmysłowy-węchowy zlokalizowany w jamie nosowej. Gałka oczna i narządy pomocnicze odbierają wrażenia wzrokowe.

Narząd wzroku

Zawiązek oka powstaje jako uwypuklenie międzymózgowia w kierunku ektodermy. Uwypuklenie zwane kubkiem ocznym połączone jest z mózgowiem za pomocą szypuły, z której powstaje nerw wzrokowy. Na dalszych etapach rozwoju zaczyna powstawać siatkówka oraz soczewka. Kubek oczny otoczony jest mezenchymą, z której powstaje naczyniówka, zrąb ciała rzęskowego i tęczówki oraz twardówka, a także rogówka właściwa i tylny jej nabłonek. Nabłonek przedni rogówki powstaje natomiast z ektodermy. Pochodzenia ektodermalnego jest też nabłonek spojówki i gruczoł łzowy. Powieki powstają z fałdów skóry.

Widzenie jest złożonym procesem fizyczno-psychicznym, który składa się z trzech etapów: przyjęcia (wychwycenia) bodźca, jego przewodzenia oraz zebrania i poznania go. Warunki te spełnia zbudowany i funkcjonujący prawidłowo układ wzrokowy składający się z umiejscowionej w oczodole gałki ocznej, która za pomocą siatkówki odbiera wrażenia wzrokowe, przekazując je poprzez drogi wzrokowe do korowych ośrodków wzrokowych mózgu. W korowych ośrodkach wzrokowych odbierane są i przetwarzane impulsy, a następnie przesyłane do dalszych ośrodków mózgowych, tak aby mózgowie zareagowało odpowiednią czynnością na bodziec wzrokowy. Oczami odbieramy około 80% wszystkich informacji o otoczeniu i aż 10% kory mózgowej zaangażowane jest w interpretację tych informacji. Kora wzrokowa zajmuje około 60% całej kory mózgowej, uwzględniając wszystkie obszary zajmujące się reakcją na pobudzenie wizualne.

Oko jest wysoce wyspecjalizowanym narządem odbierającym wrażenia wzrokowe. Jego budowa umożliwia powstawanie na siatkówce rzeczywistego, odwróconego i pomniejszonego obrazu oglądanych przedmiotów. Przeciętna moc łamiąca układu optycznego oka wynosi około 60 dioptrii. W skład narządu wzroku wchodzą: **gałki oczne** oraz narządy dodatkowe: **mięśnie oczne**, **powiek**, **spojówki** i **narząd łzowy**.

Oczodół

Gałka oczna razem z narządami dodatkowymi znajduje się w jamie kostnej zwanej oczodołem. Głębokość oczodołu wynosi 45 mm, objętość 30 cm^3, z czego gałka oczna zajmuje zaledwie 1/4 przestrzeni. Resztę zajmują: gruczoł łzowy umiejscowiony w górno-zewnętrznej części oczodołu, wydzielający łzy do sklepienia górnego spojówki, mięśnie zewnętrzne oka, włókna nerwowe oraz naczynia krwionośne. Pozostałą część wypełnia tłuszcz oczodołu, który odgrywa znaczną rolę w amortyzacji oka. Szczyt oczodołu łączy się z jamą czaszki poprzez kanał wzrokowy z przebiegającym w nim nerwem wzrokowym, z tętnicą oczną oraz szczeliną oczodołową górną, przez którą wchodzą wszystkie włókna nerwowe czaszkowe unerwiające m.in. gałkę oczną.

Gałka oczna

Gałka oczna ma kształt zbliżony do kuli o średnicy około 24 mm, objętości 6,5 cm^3 i masie około 7 g. Od tylnej powierzchni gałki ocznej odchodzi jednoosłonkowy nerw wzrokowy (pokryty tylko osłonką rdzenną), który łączy gałkę oczną z mózgowiem. Wnętrze gałki ocznej **wypełnia ciało szkliste**, w jej części przedniej zlokalizowana jest **soczewka**. Pomiędzy soczewką a tęczówką występuje **tylna komora oka**, a pomiędzy soczewką a rogówką – **komora przednia**. Na zewnątrz od gałki ocznej znajduje się ściana zbudowana z trzech warstw: **twardówki** przechodzącej ku przodowi w rogówkę, **błony naczyniowej** przechodzącej ku przodowi w ciało rzęskowe i tęczówkę oraz **siatkówki receptorowej** przechodzącej w siatkówkę niereceptorową pokrywającą ciało rzęskowe i wewnętrzną powierzchnię tęczówki.

Torebka gałki ocznej (Tenona)

Zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej zwartej, oddzielającej twardówkę od tkanki łącznej oczodołu. Pomiędzy torebką a twardówką znajduje się **przestrzeń Tenona**. Torebka kończy się na nerwie wzrokowym i spojówce.

Twardówka

Najbardziej zewnętrzna warstwa gałki ocznej, jest silnie uwodnioną, twardą i nieprzeźroczystą błoną, a dzięki zawartości kolagenu ma białą barwę (**białkówka**). Pokrywa około 5/6 powierzchni gałki ocznej i przechodzi z przodu w rogówkę. Zbudowana jest z tkanki łącznej zwartej, składa się z trzech warstw:

1. **Zewnętrznej włóknistej**, której głównym składnikiem budowy są włókna kolagenowe ułożone w pęczki o przebiegu równoległym do powierzchni oraz w mniejszej ilości włókna sprężyste. Dzięki splotowatej, mocnej strukturze twardówka utrzymuje kulisty kształt gałki ocznej. Głównymi komórkami twardówki są gwiaździste fibroblasty oraz pojedyncze komórki barwnikowe zawierające melaninę. Zakotwiczone są tu mięśnie gałki ocznej.
2. **Blaszki brunatnej** (**blaszki cisawej** lub **nadnaczyniówki**) składającej się z nielicznych pęczków włókien kolagenowych i sprężystych oraz bardzo licznych melanocytów nadających jej barwę brunatną.
3. **Przestrzeni nadnaczyniówkowej**, która jest wąskim pasmem tkanki łącznej oddzielającym twardówkę od naczyniówki.

W części tylnej twardówka zrasta się z oponą twardą, w miejscu wyjścia nerwu wzrokowego tworzy **blaszkę sitową** (przez otworki przechodzą wiązki włókien nerwowych opuszczających gałkę oczną)

Rogówka

Jest przezroczystym, bezbarwnym (około 1 mm) przedłużeniem twardówki w kierunku przedniej części gałki ocznej. Pokrywa pozostałą 1/6 jej powierzchni. Jest głównym ośrodkiem refrakcji oka. Łączy się z twardówką w miejscu zwanym **rąbkiem rogówki**. Na przekroju ma pięć warstw: **nabłonka przedniej rogówki**, **istoty właściwej rogówki**, **blaszki granicznej tylnej (Descemeta)**, **nabłonka tylnej rogówki**.

Nabłonek przedni rogówki

Buduje go nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący, zbudowany z 5–6 warstw. Najgłębszą warstwę stanowią komórki walcowate mające zdolności proliferacyjne, dzięki którym w przypadku uszkodzenia dochodzi do odtworzenia nabłonka. Warstwa środkowa nabłonka – w której także widać liczne podziały – składa się najczęściej z dwu pokładów komórek wielobocznych, na których spoczywają komórki płaskie. Nabłonek przedni rogówki jest bardzo wrażliwy na bodźce, ponieważ zawiera liczne zakończenia bólowe. Ma duże zdolności regeneracyjne, komórki macierzyste znajdują się na obwodzie, w rąbku. Nabłonek leży na **blaszce granicznej przedniej Bowmana** (blaszce sprężystej przedniej), która jest częścią istoty właściwej rogówki, ma grubość kilku mikrometrów, składa się tylko z cienkich, regularnie ułożonych włókien kolagenowych. Spełnia ona rolę błony podstawnej dla nabłonka przedniego rogówki.

Istota właściwa rogówki

Stanowi najgrubszą warstwę rogówki (około 0,9 mm), 9/10 masy całej rogówki. Zbudowana jest z regularnie ułożonych blaszek utworzonych przez pęczki włókien kolagenowych ułożonych równolegle do powierzchni rogówki. Włókna w każdej blaszce przebiegają w jednym kierunku, równolegle do siebie. Oprócz włókien kolagenowych w skład rogówki właściwej wchodzą nieliczne włókna sprężyste i substancja podstawowa, którą budują siarczan chondronityny i keratanu. Pomiędzy warstwami włókien kolagenowych leżą korneocyty, limfocyty i fibroblasty. Posiadają liczne wypustki i są odżywiane dzięki dyfuzji składników odżywczych z naczyń krwionośnych znajdujących się na obwodzie rogówki w tzw. rąbku rogówki. Wyjątkową cechą rogówki właściwej jest **brak naczyń krwionośnych**.

Blaszka graniczna tylna (Descemeta)

Od strony tylnej z rogówką właściwą graniczy blaszka sprężysta tylna (Descemeta) zbudowana z włókien kolagenowych ułożonych w specyficzne struktury węzłowe. Stanowi ona błonę podstawną dla nabłonka tylnego rogówki.

Nabłonek tylny rogówki

Tylną powierzchnię rogówki pokrywa nabłonek jednowarstwowy płaski będący jednocześnie śródbłonkiem komory przedniej oka.

Rąbek rogówki

To połączenie twardówkowo-rogówkowe widoczne jako bruzda zewnętrzna twardówki. Od strony wewnętrznej tworzy wewnętrzną bruzdę twardówki. Pomiędzy nimi znajduje się kanał naczyniowy, **zatoka żylna twardówki**, czyli **kanał Schlemma** wyścielony śródbłonkiem z nieciągłą błoną podstawną. Zatoki żylne odprowadzają płyn komór oka do żył nadtwardówkowych. W rąbku znajdują się liczne **komórki macierzyste**.

Warstwa naczyniowa oka

Warstwa naczyniowa gałki ocznej składa się z trzech części: **naczyniówki**, tęczówki oraz **ciałka rzęskowego** wraz z **wyrostkami rzęskowymi**.

Naczyniówka

Naczyniówka składa się z trzech warstw: **naczyniówki właściwej**, **naczyniówki włosowatej** oraz **blaszki podstawnej**. **Naczyniówkę właściwą** budują duże naczynia krwionośne, zarówno tętnicze, jak i żylne. Charakterystyczne dla tej warstwy są żyły wirowate naczyniówki. Przestrzeń pomiędzy naczyniami wypełnia tkanka łączna z licznymi włóknami kolagenowymi i elastycznymi. Pomiędzy włóknami występują komórki barwnikowe. Pod naczyniówką właściwą leży **naczyniówka włosowata** zbudowana z tkanki łącznej włóknistej luźnej z licznymi naczyniami włosowatymi. Najbardziej wewnętrzną warstwą naczyniówki jest **blaszka podstawna (błona Brucha)**, która jest błoną podstawną kapilar naczyniówki i nabłonka barwnikowego siatkówki. We wszystkich warstwach naczyniówki występują makrofagi, limfocyty oraz komórki plazmatyczne.

Ciałko rzęskowe

Jest zgrubieniem błony naczyniowej i jej przedłużeniem ku przodowi gałki ocznej. Ma kształt pierścienia leżącego wzdłuż brzegu soczewki. Składa się z **wieńca rzęskowego**, 70 **wyrostków rzęskowych** oraz **obrączki wieńcowej**. Główną masę ciałka rzęskowego tworzy mięsień rzęskowy odpowiadający za akomodację, zbudowany z miocytów, które mają przebieg południkowy w części podtwardówkowej, promienisty w części pośredniej oraz skośny w części powierzchniowej. Ponad miocytami znajduje się tkanka łączna z dużą ilością włókien sprężystych. Ciałko rzęskowe pokryte jest **siatkówką niereceptorową** składającą się z dwóch jednowarstwowych nabłonków przylegających do siebie. Ta część siatkówki – w odróżnieniu od części wzrokowej – nie zawiera neuronów i nie uczestniczy w odbieraniu bodźców wzrokowych, dlatego zwana jest częścią ślepą siatkówki.

Nabłonek jednowarstwowy walcowaty bezbarwnikowy znajduje się na powierzchni, pod nim **jednowarstwowy sześcienny barwnikowy siatkówki** (którego komórki transportują jony, pompują Na^+ do tylnej komory oka, wytwarzając płyn komór oka).

Wyrostki rzęskowe zbudowane są z tkanki łącznej włóknistej luźnej, pokryte częścią ślepą siatkówki. Ich rola polega najprawdopodobniej na wydzielaniu cieczy wodnistej do komory tylnej gałki ocznej. Ciecz wodnista jest równocześnie reabsorbowana do **kanału Schlemma**. Równowaga pomiędzy produkcją a resorpcją cieczy wodnistej warunkuje prawidłowe ciśnienie wewnątrz gałki ocznej.

Tęczówka

Jest przedłużeniem naczyniówki, ma kształt płaskiego pierścienia ze **źrenicą** w środku. Jest najbardziej przednim odcinkiem błony naczyniowej oka. Powierzchnia przednia tęczówki posiada liczne fałdy, natomiast tylna jest gładka. Na przekroju poprzecznym widoczny jest **nabłonek przedni tęczówki** utworzony przez nabłonek jednowarstwowy płaski, który u podstawy przechodzi w nabłonek tylny tęczówki. **Warstwa graniczna zewnętrzna** zbudowana jest z tkanki łącznej zawierającej włókna kolagenowe oraz fibroblasty. Zrąb tęczówki buduje tkanka łączna włóknista luźna, włókna kolagenowe ułożone promieniście, fibroblasty oraz melanocyty zawierające ziarenka pigmentu. Liczba melanocytów i zawartość w nich pigmentu warunkują kolor oczu (osoby o oczach niebieskich posiadają znacznie mniej pigmentu w tej warstwie). Zrąb tęczówki zawiera również dwa mięśnie: zwieracz i rozwieracz źrenicy. Zwieracz budują miocyty unerwiane przez włókna przywspółczulne, rozwieracz zbudowany jest z komórek mioepitelialnych i unerwiany jest przez włókna współczulne. Zrąb tęczówki zawiera bogatą sieć naczyń krwionośnych. **Tylna**

powierzchnia tęczówki pokryta jest dwoma nabłonkami jednowarstwowymi sześciennymi, których komórki zawierają ziarna barwnika, tworząc rodzaj nabłonka barwnikowego. Nabłonki przylegają do siebie i są przedłużeniem nabłonków pokrywających ciało rzęskowe.

Soczewka

To przezroczysta, dwuwypukła struktura leżąca za źrenicą. Średnica soczewki wynosi około 10 mm, a jej wskaźnik refrakcji to 1,36. Soczewka otoczona jest bezkomórkową torebką składającą się z błon zbudowanych z włókien kolagenowych (kolagenu typu IV) oraz glikoprotein. Wnętrze soczewki zbudowane jest ze swoistych wydłużonych komórek pozbawionych jąder, zwanych włóknami soczewki, powstających z nabłonka. Komórki są długie, kształtu litery V, biegną od krawędzi soczewki ku równikowi, zaginają się i wracają do krawędzi soczewki. Ich cytoplazma wypełniona jest **krystaliną**, białkiem syntetyzowanym w życiu zarodkowym. Pomiędzy przednią powierzchnią soczewki a torebką występuje nabłonek jednowarstwowy sześcienny, którego komórki (które mogą odnawiać uszkodzenia) w okolicy równika soczewki ulegają wydłużeniu i przechodzą we włókna soczewki. Tylna powierzchnia soczewki nie posiada nabłonka. W okolicy równika soczewka połączona jest z ciałkiem rzęskowym za pośrednictwem włókien zbudowanych z elastyny (trawionych elastazą). Włókienka wytwarzają obwódkę rzęskową, czyli **więzadełko soczewkowe**. Stan czynnościowy mięśnia rzęskowego wpływa na kształt soczewki, a więc na akomodację.

Ciałko szkliste

Położone jest pomiędzy soczewką a siatkówką, wypełniając komorę szklistą gałki ocznej. Jest przejrzystą, galaretowatą substancją składającą się głównie z wody (99%). Zrąb stanowią włókna kolagenowe i glikozaminoglikany, kwas hialuronowy oraz nieliczne komórki tkanki łącznej (hialocyty, makrofagi). Na obwodzie ciałka szklistego włókna kolagenowe ulegają zagęszczeniu. Ciałko szkliste jest ważnym ośrodkiem optycznym oka (wskaźnik refrakcji 1,334), bierze także udział w odżywianiu siatkówki oraz soczewki. Wypełniając tylną komorę oka, wpływa w znaczący sposób na utrzymanie kształtu i napięcia gałki ocznej. Od tylnej powierzchni soczewki do nerwu wzrokowego biegnie **kanał ciała szklistego Cloqeta** wypełniony płynem wodnym.

Siatkówka

To najbardziej wewnętrzna błona gałki ocznej, składająca się z części **receptorowej (wzrokowej)** i **niereceptorowej**: **rzęskowej** i **tęczówkowej**. Granica między tymi częściami przebiega wzdłuż **rąbka zębatego**.

Siatkówka niereceptorowa

Pokrywa tylną powierzchnię ciała rzęskowego i tęczówki. Składa się z dwóch warstw komórek: bezbarwnikowego wewnętrznego nabłonka sześciennego (**komórki Müllera)**, którego funkcją jest wytwarzanie płynu komór oka, oraz jednowarstwowego walcowatego barwnikowego (leżącego niżej – zewnętrznego). Nabłonek jednowarstwowy walcowaty ma cechy komórek pompujących jony Na^+. Ta część siatkówki nie zawiera neuronów i nie uczestniczy w odbieraniu bodźców wzrokowych

Siatkówka receptorowa

Część wzrokowa siatkówki różni się od części rzęskowej i tęczówkowej tym, że oprócz elementów nabłonkowych zawiera komórki nerwowe. Zbudowana jest z komórek wyspecjalizowanych w odbieraniu bodźców świetlnych komórki. Należą do nich:

- **komórki wzrokowe pręcikonośne** i **czopkonośne** (neuron I) stykające się z nabłonkiem barwnikowym,
- **komórki nerwowe dwubiegunowe poziome** i **amakrynowe** (neuron II) leżące w części środkowej siatkówki,
- **komórki nerwowe zwojowe przekaźnikowe** i **receptorowe** (neuron III) leżące w części wewnętrznej.

Prawie na całej szerokości siatkówki występują **komórki podporowe glejowe Müllera** i **astrocyty**. Pomiędzy neuronami tej części siatkówki istnieje skomplikowany system połączeń synaptycznych. W siatkówce leżą trzy pierwsze neurony drogi wzrokowej. Pierwszym neuronem są komórki pręciko-

i czopkonośne, drugim – komórki dwubiegunowe, trzecim – neurony wzrokowo-zwojowe.

Histologicznie część wzrokowa siatkówki podzielona jest na 10 warstw, idąc od zewnątrz (od błony naczyniowej), jest to:

- **warstwa barwnikowa,**
- **warstwa pręcików i czopków**,
- **warstwa graniczna zewnętrzna**,
- **warstwa ziarnista zewnętrzna**,
- **warstwa splotowata zewnętrzna**,
- **warstwa ziarnista wewnętrzna**,
- **warstwa splotowata wewnętrzna**,
- **warstwa komórek zwojowych**,
- **warstwa włókien nerwowych**,
- **warstwa graniczna wewnętrzna**.

Warstwa komórek barwnikowych, które zawierają melaninę, zapobiega odbiciom światła wewnątrz gałki ocznej. Warstwa ta jest stosunkowo słabo połączona z kolejną warstwą, dlatego w tym miejscu dochodzi najczęściej do odklejenia siatkówki. Komórki barwnikowe spoczywają na błonie podstawnej zwanej błoną Brucha. Posiadają one ponadto zdolności do fagocytozy (usuwają zużyte fragmenty fotoreceptorów).

Warstwa fotoreceptorowa zbudowana jest z **pręcików** i **czopków**. Zawiera zewnętrzne i wewnętrzne odcinki komórek pręcikonośnych i czopkonośnych. **Warstwa graniczna zewnętrzna** łączy fotoreceptory z komórkami glejowymi Müllera. **Warstwa ziarnista zewnętrzna** buduje ciała komórek pręcikowych i czopkowych. **Warstwa splotowata zewnętrzna** zawiera aksony komórek pręciko- i czopkonośnych oraz dendryty komórek dwubiegunowych, amakrynowych i poziomych. **Warstwa ziarnista wewnętrzna** zbudowana jest z ciał komórek nerwowych dwubiegunowych amakrynowych i poziomych. W **warstwie splotowatej wewnętrznej** aksony komórek dwubiegunowych łączą się z dendrytami komórek zwojowych. **Warstwa komórek zwojowych** tworzy neurony przekaźnikowe i receptorowe stanowiące trzeci neuron drogi wzrokowej. **Warstwa włókien nerwowych** zawiera aksony neuronów zwojowych. **Błona graniczna wewnętrzna** oddziela siatkówkę od ciała szklistego, zbudowana jest z zakończeń włókien komórek glejowych Müllera.

Graniczną wewnętrzną warstwę obu części siatkówki (receptorowej i niereceptorowej) stanowi **nabłonek barwnikowy** (jednowarstwowy sześcienny) spoczywający na błonie podstawnej naczyniówki (Brucha). Ułożenie ziaren melaniny jest zależne od oświetlenia. W ciemnym oświetleniu ziarna melaniny znajdują się w szczytowych częściach komórek barwnikowych, jednak nie wchodzą do wypustek cytoplazmatycznych otaczających pręciki i czopki. Zwiększa to czułość, natomiast zmniejsza rozdzielczość. W świetle ziarna przemieszczają się do wypustek, zwiększając rozdzielczość, a zmniejszając czułość. Nabłonek stale utrzymuje równowagę pomiędzy syntezą i niszczeniem pęcherzyków z melaniną. Heterofagosomy zawierające trawione pęcherzyki to **dyski** pręcików i czopków. Pomiędzy pręcikami i czopkami a nabłonkiem barwnikowym brak wyspecjalizowanych połączeń, dlatego dochodzi do odklejania siatkówki.

Wzrokowe komórki zmysłowe

Siatkówka każdego oka zawiera około 130 mln komórek pręcikowych oraz około 7 mln komórek czopkowych. Komórki pręcikowe są wrażliwe przede wszystkim na nasilenie światła, czopkowe zaś głównie na jego barwę.

Komórki wzrokowe pręcikonośne

Są długimi i cienkimi komórkami (neuronami receptorowymi) odbierającymi monochromatycznie. Występują głównie w obwodowych częściach siatkówki. Posiadają charakterystyczne struktury w postaci pręcików. Pręcik, który jest częścią homologiczną do dendrytu, składa się dwóch odcinków: wewnętrznego i zewnętrznego, oddzielonych przewężeniem. Odcinek zewnętrzny to **pręcik**, zmodyfikowany dendryt zawierający bardzo liczne, gęsto upakowane (600–1000) płaskie pęcherzyki (**dyski**) ułożone warstwowo, poprzecznie do długiej osi pręcika. W ich błonie znajdują się cząsteczki **rodopsyny**, czułego na światło barwnika. Rodopsyna zbudowana jest z białka opsyny i wrażliwego na światło cis-retinalu. Nowe dyski powstają w sposób ciągły, stare są egzocytowane i pochłaniane przez komórki barwnikowe. W segmencie wewnętrznym, który jest odpowiedzialny za syntezę białek budujących błoniaste struktury dysków, występuje jądro, AG oraz liczne mitochondria. Polisomy syntezują **opsynę**, białko składowe **rodopsyny**. Odcinek wewnętrzny kończy się synapsą do komórki **poziomej** lub **dwubiegunowej**. Komórki pręcikowe są wrażliwe na natężenie światła i umożliwiają widzenie o zmierzchu. Pobudzenie pręcika polega na interakcji światła z cząsteczkami rodopsyny, która poprzez

zmianę swej konfiguracji powoduje powstanie impulsu nerwowego. Impuls świetlny po dotarciu do segmentu zewnętrznego komórki fotoreceptorowej powoduje rozpad rodopsyny na opsynę oraz przejście retinalu z formy cis w formę trans. Proces ten generuje łańcuch reakcji prowadzących do powstania impulsu nerwowego.

Komórki czopkonośne

Są krótkie, grube, występują głównie w centrum siatkówki (dołku środkowym), odbierają silne światło i barwy. Zbudowane są podobnie do pręcików, różnią się kilkoma szczegółami. Są krótsze i szersze (odcinek zewnętrzny czopka jest grubszy), dyski są w ciągłości z błoną komórkową, nie zawierają rodopsyny. Barwnik wzrokowy to **jodopsyna**. Istnieją trzy rodzaje czopków zawierające trzy rodzaje barwnika wzrokowego:

- **S** czułe na barwę fioletową i niebieską,
- **M** czułe na barwę zieloną,
- **L** czułe na barwę żółta oraz czerwoną.

Występują w grupach. Jeden czopek tworzy synapsę z jedną komórką dwubiegunową i zwojową. Między komórkami czopko- i pręcikonośnymi występują połączenia typu neksus.

Komórki nerwowe dwubiegunowe

Wytwarzają wiele połączeń z komórkami pręcikonośnymi i jedno z czopkonośną.

Komórki nerwowe amakrynowe

Leżą wśród innych komórek nerwowych. Nie mają aksonów. Oddają wiele dendrytów. Wytwarzają synapsy z innymi komórkami nerwowymi.

Komórki nerwowe poziome

Leżą w pobliżu komórek amakrynowych. Ich aksony biegną poziomo, oddając rozgałęzienia do komórek czopkonośnych, tworząc z nimi synapsy. Dendryty tworzą synapsy z komórkami pręcikonośnymi. Uczestniczą w przenoszeniu potencjału na inne komórki pręcikonośne. Pomiędzy komórkami nerwowymi istnieją połączenia typu neksus.

Komórki zwojowe receptorowe i przekaźnikowe

Jest ich około 1 mln, przekazują impulsy z komórek siatkówki do mózgowia. Około 2% komórek pełni funkcje recepcyjne. Zawierają fotobarwnik **melanopsynę** (odbierają sygnały świetlne w postaci natężenia światła). Komórki przekaźnikowe są duże, mają pęcherzykowate jądra, są zasadochłonne. Ich dendryty tworzą synapsy z aksonami neuronów II. Aksony zbiegają się w **krążku nerwu wzrokowego**, przechodzą przez **blaszkę sitowatą twardówki** i biegną do ciał kolankowatych jako nerw wzrokowy.

Komórki podporowe

Występują jako komórki Müllera. Obecne są tu też astrocyty, mikroglej. Komórki glejowe pełnią funkcję podporową i odżywczą.

Plamka siatkówki

Budowa plamki żółtej różni się od innych części siatkówki wzrokowej bardzo silnym rozwinięciem warstwy komórek zwojowych. Jest to łagodne zagłębienie, bocznie od nerwu wzrokowego, na przecięciu osi optycznej oka z siatkówką. Jej środkowa, najniższa część to **dołek środkowy**. Plamka wykazuje swoiste cechy: większość to komórki czopkonośne; jedna komórka – jeden neuron, impulsy biegną bezpośrednio do mózgu; dołek środkowy składa się tylko z nabłonka barwnikowego i komórek czopkonośnych. Plamka żółta jest fragmentem siatkówki o największej rozdzielczości, gdyż na jeden czopek lub pręcik przypada tylko jedna komórka dwubiegunowa i komórka zwojowa (w pozostałej części siatkówki jedna komórka dwubiegunowa przypada na kilka czopków lub pręcików.

Krążek nerwu wzrokowego

Jest miejscem, w którym zbiegają się aksony komórek zwojowych. **Brak tu siatkówki.** Odzwierciedla się ubytkiem w polu widzenia, czyli istnieniem **plamki ślepej**.

Bariera krew–siatkówka

Ta specyficzna bariera nie pozwala na przechodzenie nawet drobnocząsteczkowych związków chemicznych z siatkówki do krwi i odwrotnie. Składają się na nią: komórki śródbłonka, blaszka podstawna naczyń krwionośnych naczyniówki i siatkówki, nabłonka barwnikowego i warstwy granicznej komórek glejowych.

Powieki

To ruchome fałdy tkanek pokryte zewnętrznie skórą, pod którą zlokalizowana jest tkanka łączna bez tkanki tłuszczowej. Wolny brzeg posiada rzęsy. Szkielet powieki tworzy **tarczka** zbudowana z tkanki łącznej włóknistej zwartej zawierającej włókna sprężyste. W tarczkach znajdują się gruczoły tarczkowe (**łojowe – Meiboma**), których trzon stanowi przewód wyprowadzający. W powiekach umiejscowione są także gruczoły potowe (**Molla**) i łojowe (**Zeissa**) Na krawędzi powieki występuje **linia szara** oddzielająca przednią część (mięsień okrężny oka, skórę) od tylnej (tarczki, dźwigacza powieki górnej, spojówki).

Spojówka

Pokrywa tylną powierzchnię powieki. Wyróżnia się część powiekową i sklepieniową gałki ocznej. Przestrzeń pomiędzy obiema częściami to worek spojówkowy. Zrasta się ściśle z tarczkami, jest rodzajem błony śluzowej zbudowanej z tkanki łącznej i nabłonka. W okolicy brzegu powieki występuje nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący, pozostała powierzchnia to nabłonek wielowarstwowy walcowaty. Nabłonek wydziela defenzynę. W tkance łącznej i nabłonku znajdują się komórki plazmatyczne, limfocyty, gruczoły łzowe. W kąciku nosowym tworzy fałd półksiężycowaty.

Narząd łzowy

Składa się z gruczołów łzowych, kanalików łzowych, woreczka łzowego oraz przewodu nosowo-łzowego. Gruczoł łzowy leży w boczno-górnej części oczodołu i składa się z 6–12 płacików, od których odchodzą przewody wyprowadzające uchodzące w górnym sklepieniu spojówki oka. Jest to gruczoł o budowie pęcherzykowo-cewkowej, a odcinki wydzielnicze zbudowane są z komórek sześciennych otoczonych komórkami mioepitelialnymi. Gruczoły łzowe produkują łzy (przeźroczysty płyn zawierający wodę, NaCl, nieco białek – lizozym oraz defenzyny). Przewody międzyzrazkowe wyścielone są nabłonkiem dwuwarstwowym walcowatym, łączą się w liczbie kilku do kilkunastu i uchodzą w górnej części załamka górnego powieki. Nadmiar łez dostaje się do kanalika łzowego, skąd spływa do woreczka łzowego, przechodząc w przewód nosowo-łzowy uchodzący do jamy nosowej. Przewody łzowe są wyścielone nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, woreczek łzowy i przewód nosowo-łzowy – nabłonkiem wielowarstwowym walcowatym.

Narząd słuchu i równowagi

Narząd słuchu i równowagi, którym jest ucho, umożliwia odbiór fal akustycznych oraz określenie położenia ciała w przestrzeni. Dzięki niemu potrafimy wykrywać i lokalizować dźwięki, rozróżniać ich ton i natężenie oraz rejestrować położenie ciała. Zmysł słuchu pozwala również rejestrować, z której strony napływa dźwięk. Ponieważ mamy dwoje uszu, do każdego z nich dźwięk dochodzi w nieco innym czasie – różnice wynoszą nawet ułamek sekundy. Pozwala to jednak na wychwycenie tej różnicy przez komórki zmysłowe. Mózg przetwarza je w taki sposób, że jesteśmy w stanie stwierdzić, z której strony płynie dźwięk. Ucho ludzkie odbiera dźwięki z zakresu częstotliwości 16–20 kHz (drgań na sekundę), o natężeniu 0–120 dB. W budowie ucha wyróżnia się trzy części: **ucho zewnętrzne**, **ucho środkowe** oraz **ucho zewnętrzne**. Bodźcem, który działa na narząd słuchu, jest fala dźwiękowa. Ucho zewnętrzne kieruje ją na błonę bębenkową. Pod wpływem energii fali akustycznej błona bębenkowa drga. Wibracje przenoszą się na młoteczek przylegający do błony bębenkowej. Dzięki ruchomym połączeniom stawowym między kosteczkami słuchowymi drgania z **młoteczka** przechodzą kolejno na **kowadełko** i **strzemiączko**, które łączy się z uchem wewnętrznym. Drgania strzemiączka wprawiają w ruch płyn w przewodzie ślimakowym. Podrażnione zostają rzęski komórek receptorowych wyścielających wnętrze przewodu ślimakowego, w wyniku czego pojawiają się w nich impulsy elektryczne. Za pośrednictwem nerwu słuchowego tra-

fiają one do ośrodka słuchu w płacie skroniowym kory mózgowej, gdzie są odczytywane i interpretowane.

Ucho zewnętrzne

Składa się z **małżowiny** oraz **przewodu słuchowego zewnętrznego**. **Małżowina uszna** jest częścią ucha zewnętrznego odpowiedzialną za pobieranie bodźców akustycznych ze środowiska zewnętrznego. Pobrane dźwięki przekazuje dalej do przewodu słuchowego zewnętrznego. Jest owalną, powyginaną chrząstką sprężystą pokrytą cienką skórą, w której znajdują się włosy, gruczoły łojowe oraz gruczoły woskowinowe. Tkanka podskórna występuje tylko w okolicy płatka usznego. Charakterystyczny kształt małżowiny służy do wychwytywania jak największej liczby fal dźwiękowych. Drugi element ucha zewnętrznego, **przewód słuchowy zewnętrzny**, jest wygięty w kształcie litery S i jest to część ucha zewnętrznego odpowiedzialna za przekazywanie dźwięków pobranych z otoczenia przez małżowinę uszną. Przewód słuchowy zewnętrzny ochrania błonę bębenkową, a jego budowa i wydzielina jego gruczołów pomaga utrzymać odpowiednią temperaturę i wilgotność, od czego zależy w dużym stopniu sprężystość błony bębenkowej. Wygięcia przewodu przebiegają w płaszczyźnie poziomej i czołowej. Długość przewodu słuchowego zewnętrznego wynosi około 2,5 cm, średnica około 0,5 cm. Rozpoczyna się otworem słuchowym zewnętrznym, a kończy błoną bębenkową (0,1 mm) stanowiącą granicę pomiędzy uchem zewnętrznym a środkowym. Przewód słuchowy składa się z dwóch części: zewnętrznej (chrzęstnej) oraz wewnętrznej (kostnej). Wyścielony jest skórą (o stopniowo malejącej grubości), która ściśle zrasta się z ochrzęstną i okostną. W skórze zlokalizowane są włosy, gruczoły łojowe i woskowinowe.

Ucho środkowe

Zadaniem tej części jest przenoszenie i wzmacnianie fal dźwiękowych. Składa się z **jamy bębenkowej**, **trąbki słuchowej Eustachiusza** oraz **jamek powietrznych**.

Jama bębenkowa

Jest zlokalizowana w kości skroniowej i stanowi szczelinowatą przestrzeń wypełnioną powietrzem. Jest wyścielona nabłonkiem jednowarstwowym płaskim. Jej ścianę zewnętrzną tworzy błona bębenkowa zbudowana z trzech warstw: **warstwy zewnętrznej** pokrytej naskórkiem, **warstwy środkowej włóknistej** zbudowanej z dwóch pokładów włókien kolagenowych oraz **warstwy zewnętrznej** pokrytej nabłonkiem jednowarstwowym płaskim lub sześciennym. Jama bębenkowa zawiera trzy miniaturowe kosteczki słuchowe połączone stawami: **młoteczek**, **kowadełko** i **strzemiączko**. Młoteczek przyrasta do wewnętrznej powierzchni błony bębenkowej, a strzemiączko przylega do ucha wewnętrznego. Kosteczki wzmacniają dźwięk około 30-krotnie. Tworzą łańcuszek pomiędzy błoną bębenkowa a okienkiem owalnym. Okienko owalne leży w ścianie kostnej oddzielającej jamę bębenkową od ucha wewnętrznego. Drugi otwór tej ściany jest zamknięty błoną włóknistą. Funkcja kosteczek słuchowych sprowadza się do przeniesienia drgań błony bębenkowej na drgania płynu w uchu wewnętrznym. Z kosteczkami słuchowymi związane są dwa drobne mięśnie: napinacz błony bębenkowej oraz mięsień strzemiączkowy. Mięśnie te są zbudowane zarówno z włókien szkieletowych poprzecznie prążkowanych, jak i miocytów. Mięsnie mogą ograniczać ruchomość kosteczek słuchowych oraz wpływać na przekazywanie dźwięków o różnej częstotliwości.

Trąbka słuchowa Eustachiusza

Jest przewodem o długości około 3,5–4 cm, łączącym jamę bębenkową z gardłem. Pozwala na utrzymanie jednakowego ciśnienia powietrza po obu stronach błony bębenkowej, co umożliwia drgania błony i zapobiega pęknięciu błony bębenkowej w przypadku dużego ciśnienia akustycznego. Zbudowana jest z części **kostnej** i **chrzęstnej**. Część chrzęstną buduje chrząstka sprężysta, która w okolicy ujścia gardłowego zostaje zastąpiona chrząstką szklistą. Trąbka słuchowa wyścielona jest w odcinku kostnym cienką błoną śluzową pokrytą urzęsionym nabłonkiem dwurzędowym walcowatym z komórkami kubkowymi. W odcinku chrzęstnym błona śluzowa jest grubsza, tworzy fałdy. Zaznacza się tu wieloszeregowość nabłonka.

Jamki powietrzne są przestrzeniami wypełnionymi powietrzem, występującymi w wyrostku sutkowym i kości skalistej. Wyścielone są cienką błoną śluzową pokrytą nabłonkiem jednowarstwowym płaskim.

Ucho środkowe wraz z błoną bębenkową jest najistotniejszą częścią aparatu przewodzącego dźwięki. Fala akustyczna po przejściu przez przewód słuchowy zewnętrzny uderza w błonę bębenkową i wprawia ją w drgania. Za pośrednictwem błony bębenkowej zostaje wprawiony w ruch łańcuszek kosteczek słuchowych. Ostatnia w kolejności z kosteczek, strzemiączko, ma bezpośredni kontakt z przestrzeniami płynowymi ucha wewnętrznego. Ruch strzemiączka powoduje przesuwanie płynów ucha wewnętrznego i w ten sposób pobudzenie narządu Cortiego.

Ucho wewnętrzne

Zadaniem tej części ucha jest przetwarzanie fal dźwiękowych na impulsy nerwowe oraz utrzymywanie równowagi. Składa się z **błędnika kostnego** oraz **błędnika błoniastego**.

Błędnik kostny zbudowany jest z **przedsionka** (część środkowa) oraz **przewodu słuchowego wewnętrznego** (**ślimaka** i trzech **kostnych kanałów półkolistych**). Przedsionek jest zamknięty przez strzemiączko na ścianie bocznej, gdzie znajduje się **okienko ślimaka**. W pobliżu rozpoczynają się kostne **kanały półkoliste**, które zaginają się i kończą w przedsionku. Ściana przyśrodkowa tworzy dno przewodu wewnętrznego i posiada wgłębienia dla łagiewki i woreczka. Z przodu przedsionek łączy się ze ślimakiem, a od tyłu uchodzą pięcioma otworami trzy kanały półkoliste. Kanały półkoliste: **przedni**, **tylny** i **boczny** są ustawione w prostopadłych do siebie trzech płaszczyznach. Przedni ma jedną odnogę, pozostałe – dwie, które wychodzą przez przedsionek i po zatoczeniu koła wracają do niego. Kanał przedni posiada jedną odnogę, ponieważ łączy się ona z taką samą odnogą kanału tylnego. Kanał ślimaka kostnego na całej długości rozdzielony jest kostną **blaszką spiralną** na dwie części: górną i dolną. Górna część tak podzielonego kanału ślimaka jest z rozdzielona **błoną przedsionkową** zbudowaną z nabłonków, przebiegającą skośnie do blaszki spiralnej. Wyróżnia się trzy części kanału ślimaka: **przewód górny** – schody przedsionka, **przewód pośredni** – przewód ślimakowy oraz **przewód dolny** – schody bębenka.

Ślimak

To zwinięty kanał o długości około 3 cm. Ma kształt muszli ślimaka winniczka. Składa się z części chrzęstnej i kostnej, a u jego podstawy kończy się przewód słuchowy wewnętrzny. Oś długą ślimaka tworzy wrzecionko, wokół którego owija się 2,5 zakrętu kanału spiralnego ślimaka. Kanał spiralny jest podzielony na dwie części zwane **schodami (przedsionka i bębenka)** poprzez dwie blaszki: spiralną kostną oraz podstawną. Schody przedsionka i bębenka komunikują się z jamą bębenkową przez **okienko ślimaka**, łączą się ze sobą w obrębie osklepka ślimaka w **szparę osklepka**. Struktury błoniaste zanurzone są w **perylimfie (przychłonce)** (płyn mózgowo-rdzeniowy, wysokie stężenie Na^+, niskie K^+) w przestrzeni będącej przedłużeniem przestrzeni podpajęczynówkowej, a wypełnione **endolimfą (śródchłonką)** (produkowaną w przewodzie ślimaka i łagiewce – wysokie stężenie K^+).

Błędnik błoniasty

Błędnik błoniasty objęty jest przez błędnik kostny. Składa się z **woreczka**, **łagiewki**, **przewodów półkolistych** i **przewodu ślimaka**. Labirynt błoniasty wypełnia **endolimfa**. **Woreczek**, **łagiewka** i **błoniaste przewody półkoliste** tworzą **pozasłuchową część błędnika błoniastego**. W przewodach tych znajdują się ugrupowania zmysłowych **komórek rzęsatych** lub **włoskowych** będących **receptorami zmysłu równowagi**. Zgięcie się rzęsek na powierzchni komórek podczas ruszania głową powoduje wysłanie impulsu do mózgu o zmianie położenia. Nabłonek zmysłowy tworzący te grupy wyścielony jest nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym, zbudowany z dwóch rodzajów komórek: **zmysłowych** i **podporowych**. W rozszerzeniach kanałów półkolistych nabłonek zmysłowy tworzy uwypuklenia zwane **grzebieniami bańkowymi**, które pokrywa gruba warstwa glikoproteinowej, galaretowatej masy tworząca **osklepek wieńczący grzebień bańkowy**. W woreczku i łagiewce komórki nabłonka zmysłowego zlokalizowane są w obrębie **plamek statycznych**. Rzęski komórek zmysłowych pokrywa bezpostaciowa galaretowata masa, na której osadzone są **otolity** – **kamyczki błędnikowe** zbudowane z kryształków węglanu wapnia, zespolone substancją białkową. Zmiana położenia kamyczków podrażnia włoski komórek zmysłowych, wywołując impuls nerwowy przewodzony

do ośrodków równowagi. Ślimak tworzy **słuchową część błędnika błoniastego**. Mieści się tutaj właściwy narząd receptorowy słuchu – **narząd Cortiego**. Przewód ślimaka wypełnia płyn zwany **endolimfą (śródchłonką)**, a spiralny kształt przewodu oraz ślimaka zabezpiecza endolimfę przed przemieszczeniami podczas ruchów głowy. Endolimfa wytwarzana jest przez naczynia w obwodowej ścianie przewodu ślimakowego, przechodzi również do wnętrza woreczka, łagiewki i przewodów półkolistych błoniastych. **Perylimfa (przychłonka)** natomiast wypełnia schody bębenka i przedsionka, pozostając w łączności z płynem mózgowo-rdzeniowym.

Narząd Cortiego

Spoczywa na błonie podstawowej, ma postać listewki biegnącej wewnątrz całego przewodu ślimaka. W jego skład wchodzą

- **komórki podporowe**, które podtrzymują mechanicznie i zapewniają konieczne środowisko jonowe dla działalności drugiego rodzaju komórek,
- **zmysłowe (rzęsate)**.

Komórki podporowe

Jest ich kilka odmian różniących się budową i lokalizacją:

1. **Filary** ułożone w dwóch odsuniętych od siebie równoległych szeregach jako filary zewnętrzne spoczywające na blaszce podstawowej. Filary wewnętrzne leżą na pograniczu rąbka i blaszki podstawowej. Komórki filarowe mają szeroką podstawę, natomiast ich trzony (właściwe filary) zwężają się ku górze, wytwarzają błonę siatkowatą. Filary są usztywnione przez pęczki mikrotubul (o większej niż typowa średnicy) i filamentów aktynowch.
2. **Komórki falangowe dzielą się na zewnętrzne (Deitersa) i wewnętrzne.** Komórki falangowe wewnętrzne leżą przyśrodkowo od filarów wewnętrznych, obejmują prawie całkowicie komórki rzęsate wewnętrzne. Komórki falangowe zewnętrzne są wysokie, walcowate i tworzą 3–4 szeregi ułożone bocznie od filarów zewnętrznych. Ich części szczytowe nie dochodzą do powierzchni, obejmują podstawy rzęsatych komórek słuchowych zewnętrznych leżących powyżej oraz towarzyszące im włókna nerwowe. Od bocznych powierzchni komórek falangowych zewnętrznych odchodzą wypustki, które po osiągnięciu powierzchni tworzą rozszerzenia otaczające szczytowe części komórek rzęsatych. Wypustki i płytki zawierają liczne mikrotubule.
3. **Komórki Hensena, komórki Klaudiusza, komórki Bottchera** – to komórki podporowe, które w miarę oddalania się od komórek falangowych stają się coraz niższe, ze znacznie ograniczonym cytoszkieletem. Przychodzą ku obwodowi w nabłonek sześcienny pokrywający bruzdę spiralną zewnętrzną, a ku środkowi – w nabłonek płaski. Między filarami (wewnętrznymi i zewnętrznymi) występuje przestrzeń zwana tunelem wewnętrznym. Lokalizuje się on między szeregiem komórek falangowych zewnętrznych a szeregiem komórek Hansena. Wypełnia je płyn zwany „trzecią limfą" o składzie jonowym przypominającym perylimfę (wysokie stężenie jonów Na+ i niskie K+; w endolimfie jest odwrotnie). Tunele są zamknięte od góry połączeniami między usztywnionym cytoszkieletem wypustek komórek podporowych oraz między nimi a komórkami zmysłowymi, stabilizując położenie komórek zmysłowych. Ma to znaczenie dla funkcji receptorycznej narządu Cortiego.

Komórki zmysłowe (rzęsate)

Występują w dwóch grupach: jako **komórki rzęsate wewnętrzne** (w liczbie około 3,5 tys.) i **zewnętrzne** (w liczbie około 12 tys.). Komórki zmysłowe są wyspecjalizowane w odbieraniu bodźców o różnych częstotliwościach – odpowiedzialne za słyszenie wysokich częstotliwości znajdują się przy podstawie ślimaka, a im dalej od strzemiączka, tym niższe częstotliwości odbierane są przez te komórki. Pierwsze z nich leżą w jednym szeregu, drugie tworzą 3–4 szeregi, są objęte odpowiednio wewnętrznymi i zewnętrznymi komórkami falangowymi.

Komórki rzęsate wewnętrzne (komórki typu I) są krótkie, kształtu kubka o nieco zwężonej części przyśrodkowej, osadzone na komórkach falangowych wewnętrznych. Tworzą pojedynczy szereg ciągnący się wzdłuż całego narządu Cortiego. Na wolnej powierzchni występują stereocylia (30–70) ułożone w kształcie litery V.

Komórki rzęsate zewnętrzne (komórki typu II) są smuklejsze, walcowate, osadzone na komórkach falangowych zewnętrznych. Na wolnej powierzchni posiadają stereocylia (100–300) ułożone w kształcie litery M. Tworzą potrójny szereg pomiędzy zewnętrznymi ko-

mórkami podporowymi. Długość stereocyliów wzrasta od wewnętrznych do zewnętrznych szeregów oraz od podstawy do wierzchołka przewodu ślimakowego. Stereocylia (włoski) otoczone są błoną komórkową. Ich rdzeń zbudowany jest z filamentów aktynowych przechodzących do cytoplazmy jako korzonki. Na górze filamenty wiążą się z miozyną XV i są zanurzone w białku wirlinie. Powierzchnia boczno-podstawna włoska wzmocniona jest radyksyną, a korzonki włosków – tropomiozyną i spektryną. W błonie z boku włosków są białka kanałowe dla Ca^{2+}.

TRPA1 i włókienka ankirynowo-kadherynowe

Błona stereocyliów na szczycie zawiera kompleksy białkowe kanałowe nazywane receptorami o przejściowym potencjale (TRPA1). Mają kanały dla K^+, Na^+, Ca^{2+}. Kompleksy TRPA1 mają sprężynujące białko **ankirynę** i są związane z **kadheryną 23**. Kadheryna 23 i ankiryna biegną jako włókna od większych do mniejszych włosków i łączą się z nimi dzięki **miozynie Ic**. Tak powstają kolumny włosków długich, krótkich, najkrótszych. Gdy zegniemy któryś włosek, to naprężają się włókna i otwierają kanały TRPA1, K^+ wpływa do stereocyliów, depolaryzując je, a napływ Ca^{2+} do komórki włoskowatej uwalnia neurotransmiter (glutaminian) w synapsie komórka włoskowata–włókno nerwu ślimakowatego i dźwięk idzie do mózgu.

Do podstawno-bocznych powierzchni komórek włoskowatych dochodzą nerwy:

- **dośrodkowe** włókna akustyczne i spiralne: dendryty neuronów dwubiegunowych, akustyczne do wewnętrznych i zewnętrznych komórek włoskowatych, spiralne tylko do zewnętrznych,
- **odśrodkowe** włókna nerwowe: wypustki górnego jądra oliwki, część drogi oliwkowo-ślimakowej,
- **włókna nerwowe współczulne:** pochodzą ze zwoju szyjnego górnego, unerwiają naczynia krwionośne.

Po wewnętrznej stronie komórek falangowych wewnętrznych leżą komórki podporowe zwane **komórkami granicznymi**, przechodzące w nabłonek jednowarstwowy płaski wyścielający przewód ślimaka. Poniżej błony przedsionkowej tkanka łączna z nabłonkiem tworzy zwisającą tkankę spiralną rąbka, która zawiera fibroblasty wydzielające galaretę tworzącą błonę pokrywającą, w której zanurzone są wierzchołki stereocyliów włoskowatych zewnętrznych (ale nie wewnętrznych).

Funkcje ślimaka:

- przekazywanie fal głosowych do perylimfy,
- redukcja stopnia odbicia energii dzięki kosteczkom słuchowym i błonie okienka owalnego,
- wygaszanie wibracji, kiedy dźwięki są zbyt głośne, dzięki kosteczkom słuchowym, które powodują skurcz mięśni młoteczka i kowadełka,
- wibracje błony okienka owalnego mogą być przez perylimfę przekazane komórkom włoskowatym, prowadząc do odkształcenia błony okienka okrągłego; wygaszają wibracje perylimfy, umożliwiają przyjmowanie kolejnych dźwięków,
- wysokie częstotliwości powodują największe drgania błony w pobliżu okienka owalnego (u podstawy przewodu ślimaka), a niskie częstotliwości – w pobliżu wierzchołka ślimaka (**tonotopia**).

Aspekt kliniczny

Niedosłuch to zaburzenie, które utrudnia bądź uniemożliwia prawidłowe słyszenie dźwięków. Może być łagodny (próg słuchowy 20–40 dB), umiarkowany (40–70 dB), ciężki (70–90 dB) lub głęboki (powyżej 90 dB). Niedosłuch może dotyczyć jednego lub obojga uszu. Utrudnia odbiór informacji dźwiękowej, prowadzenie rozmów i interakcji społecznych. W przypadku dzieci ma negatywny wpływ na ich rozwój poznawczy, a w przypadku osób starszych – może przyspieszać postęp otępienia starczego. Niedosłuch może być wrodzony bądź nabyty, trwały lub przejściowy. Do możliwych przyczyn niedosłuchu nabytego zalicza się: czynniki genetyczne, komplikacje przy porodzie, choroby zakaźne, przewlekłe infekcje ucha, ekspozycję na hałas oraz starzenie się.
Tinnitus (szumy uszne) to zjawisko percepcji dźwięku, które nie jest spowodowane bodźcem akustycznym. Często jest on opisywany jako dzwonienie, lecz może również brzmieć jak klikanie, brzęczenie, syk lub ryk. Może być cichy lub głośny, niski lub wysoki i często wydaje się dochodzić z jednego lub obojga uszu, a nawet z samej głowy. U niektórych osób może zakłócać koncentrację, a w rzadkich przypadkach wiąże się z lękiem i depresją. Szumy uszne są zwykle związane z pewnym stopniem utraty słuchu. Występują często – dotykają około 10–15% populacji. Większość jednak dobrze je toleruje. Jest to poważny problem tylko u 1–2% osób. Słowo *tinnitus* pochodzi od łacińskiego tinnire, co oznacza 'dzwonić'. Najczęstszymi przyczynami szumu w uszach są:

uszkodzenie drogi słuchowej i niedosłuch spowodowany hałasem lub związany z wiekiem. Inne przyczyny obejmują infekcje ucha, choroby serca lub naczyń krwionośnych, chorobę Ménière'a, guzy mózgu lub urazy głowy. Czasami szum w uszach jest nagle odczuwany w okresie stresu emocjonalnego. Występuje częściej u osób cierpiących na depresję. Diagnostyka zwykle opiera się na opisie subiektywnych doświadczeń pacjenta. Możliwe jest także zastosowanie metod diagnostycznych audiologii.

UKŁAD KRĄŻENIA

Ogólna budowa i funkcja układu krążenia

Układ krążenia składa się z układu sercowo-naczyniowego, naczyń układu limfatycznego (naczyń limfatycznych włosowatych, naczyń limfatycznych małego i średniego kalibru, przewodów limfatycznych) oraz narządów pomocniczych (szpiku kostnego, węzłów chłonnych, śledziony, grasicy). W skład układu sercowo-naczyniowego wchodzi mięsień serca (tłoczy krew do krążenia płucnego i systemowego) oraz system naczyń krwionośnych (tętnice, naczynia włosowate, żyły). Serce pompuje krew dzięki regularnym skurczom. Tętnice są systemem naczyń, których średnica ulega zmniejszeniu wraz z kolejnymi rozgałęzieniami. Włośniczki (kapilary, naczynia włosowate) to sieć cienkich rurek, które anastomozują ze sobą i przez ścianę których następuje wymiana między krwią a tkankami. Żyły natomiast stanowią system naczyń, który powstaje poprzez połączenia włośniczek przenoszących produkty metabolizmu (CO_2) w kierunku serca.

Układ krążenia jest szlakiem transportowym i do głównych jego funkcji należy: transport tlenu, wody, składników odżywczych do różnych obszarów ciała, zbieranie produktów przemiany materii z całego organizmu, przenoszenie ich do narządów wydalniczych. Utrzymuje krew w ruchu, a poprzez transport hormonów (endotelina, czynnik natriuretyczny) pośredniczy m.in. w regulacji czynności poszczególnych narządów i całego organizmu, reguluje wymianę substancji między tkankami. Transportuje składniki układu immunologicznego, produkuje enzymy (reninę – przez zmodyfikowane miocyty tętniczek doprowadzających nerki), utrzymuje temperaturę ciała. Śródbłonek jest miejscem szeregu przemian metabolicznych warunkujących zachowanie homeostazy wewnątrzustrojowej.

Układ krążenia jest miejscem, w którym szczególnie często występują wady wrodzone, różne schorzenia (miażdżyca, nadciśnienie), a powikłania chorób układu naczyniowego są najczęstszą przyczyną zgonów. Układ krwionośny (naczyniowy) wspólnie z układem limfatycznym tworzy zamknięty układ krążenia u ssaków, który wykonuje swoje funkcje za pośrednictwem **krążenia małego** (płucnego), **krążenia dużego** oraz **krążenia wrotnego**. Krążenie wrotne jest po części niezależne od funkcji serca. Jedynie w śledzionie u człowieka i zwierząt dochodzi do otwarcia krwiobiegu. Jedyną żywą częścią ciała, do której nie dopływa krew, jest **rogówka oka**, która odbiera tlen bezpośrednio z powietrza, a odżywia się dzięki dyfuzji przez łzy i ciecz wodnistą gałki ocznej oraz neurotrofinom dostarczanym przez unerwienie rogówki.

Krążenie

Duże prowadzi krew od serca do tkanek i z powrotem. Do krwiobiegu dużego z **lewej komory serca** krew prowadzona jest na obwód **aortą** przechodzącą w mniejsze tętnice, naczynia krwionośne włosowate, a następnie w naczynia żylne zbierające się w **żyły główne**: **górną** i **dolną**, uchodzące **do prawego przedsionka serca**.

Małe (płucne) prowadzi krew od serca do płuc i z powrotem. Rozpoczynają je **tętnice płucne** wychodzące z **prawej komory serca**, które przechodzą w płucach na mniejsze tętnice, a te w naczynia włosowate. Następnie krew zbierana jest do żył uchodzących do **żył płucnych**, a te do **lewego przedsionka serca**.

Wyjątki:

- wątroba: żyły okołopłacikowe – naczynia włosowate żylne typu zatokowego – żyła centralna (sieć dziwna żylno-żylna),
- nerka: tętniczka doprowadzająca – naczynia włosowate tętnicze typu okienkowego – tętniczka odprowadzająca (sieć dziwna tętniczo-tętnicza),
- czasem tętnice – żyły (bez naczyń włosowatych) – anastomozy.

Wytwarzanie naczyń krwionośnych

Układ sercowo-naczyniowy powstaje z **mezodermy**. Między 13. a 15. dniem rozwoju zarodkowego w **mezodermie pozazarodkowej** ściany

pęcherzyka żółtkowego powstają skupienia komórek zwane wyspami krwiotwórczymi, składające się z **hemangioblastów**. Obwodowa część tych wysp zbudowana jest z **angioblastów**, które są pierwotnymi komórkami śródbłonka naczyń, natomiast wewnętrzną warstwę wysp krwiotwórczych budują **hematogonia**, z których powstają elementy morfotyczne krwi. Około 18. dnia rozwoju zarodka angioblasty w procesie **waskulogenezy** regulowanym przez wiele czynników (VEGF, leptynę) tworzą pierwotne naczynia krwionośne. W odróżnieniu od waskulogenezy **angiogenezą** nazywamy tworzenie naczyń po zakończeniu fazy waskulogenezy. Angiogeneza występuje zarówno w stanach fizjologicznych (wzrost liczby naczyń krwionośnych w trenowanym mięśniu sercowym, agregacja płytek krwi, odnowa endometrium macicy w cyklu menstruacyjny, gojenie się ran, regulacja metabolizmu jonów, tzw. **neowaskularyzacja**), jak i patologicznych (tworzenie naczyń w przebiegu rozrostu nowotworów litych). Rozwój serca rozpoczyna się poprzez wytworzenie z komórek mezodermalnych w części głowowej tarczy zarodkowej **parzystych sznurów sercotwórczych**. Około 20. dnia życia płodowego zarodka sznury uzyskują światło, a około 22. dnia – już **cewy nasierdziowe**. Łącząc się ze sobą, tworzą pojedynczą cewę wsierdziową, z której rozwija się serce. Od 22. dnia życia płodowego serce rozpoczyna czynność skurczową.

Serce

Jest silnie umięśnionym narządem (kardiomiocyty) otoczonym łącznotkankowym workiem osierdziowym, wprowadza krew w ruch. Ma wielkość pięści, waży niewiele ponad pół kilograma. Jest pierwszym organem wewnętrznym, który powstaje u człowieka w 2.–3. tygodniu ciąży, a od 21. dnia zaczyna bić. U noworodka serce bije 100–180 razy na minutę, u dorosłych stabilizuje się na poziomie około 70 uderzeń na minutę. Podczas dnia serce kurczy się 100 tys. Razy. Ilość krwi przepływającej przez serce wzrasta 4-krotnie podczas wysiłku fizycznego. W ciągu przeciętnego życia uderza średnio 2,5 mld razy i pompuje około 300 mln litrów krwi. U ssaków serce jest czterodzielne, składa się z dwóch przedsionków (prawego i lewego, podzielonych przegrodą międzyprzedsionkową) oraz dwóch komór (prawej i lewej, podzielonych przegrodą międzykomorową). Leży wewnątrz worka osierdziowego, którego ściana analogicznie do naczyń krwionośnych zbudowana jest z trzech warstw: składa się z dwóch blaszek – **trzewnej** i **ściennej**. Ścianę serca budują trzy warstwy: wsierdzie (*endocardium*), **śródsierdzie** (*myocardium*) i **nasierdzie** (*epicardium*).

Wsierdzie jest odpowiednikiem *tunica intima* naczynia krwionośnego. Od strony jam serca wyścielone jest ciągłym śródbłonkiem wsierdzia (*endocardium endothelium*) spoczywającym na błonie podstawnej. Śródbłonek wsierdzia wykazuje określone różnice morfologiczno-czynnościowe w stosunku do śródbłonka naczyniowego. Pod śródbłonkiem znajduje się niewielka ilość tkanki łącznej włóknistej luźnej z łącznotkankowymi włóknami, pojedynczymi fibroblastami, miocytami, adipocytami, naczyniami włosowatymi, bezmielinowymi zakończeniami nerwowymi pochodzącymi z układu autonomicznego oraz włóknami bodźcoprzewodzącymi Purkiniego. Wsierdzie jest najgrubsze w przedsionkach, natomiast najcieńsze w lewej komorze serca. Fałdami wsierdzia są zastawki serca.

Śródsierdzie stanowi odpowiednik *tunica media* naczynia. Składa się głównie z kardiomiocytów (budowa – tkanka mięśniowa serca). Warstwa ta wytwarza uwypuklenia do jam serca noszące nazwę mięśni brodawkowatych. Wraz z elementami ścięgnistymi stanowią one składnik układu zastawkowego.

Nasierdzie to odpowiednik naczyniowej przydanki, jest jednocześnie blaszką trzewną **osierdzia**. Zbudowane jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej oraz płaskich komórek nabłonka jednowarstwowego płaskiego (*mesothelium*), którego komórki wytwarzają substancję białkowo-fosfolipidową zbliżoną do płucnego surfaktantu, zmniejszającą tarcie pomiędzy dwiema blaszkami osierdzia.

Zastawki serca

Są fałdami wsierdzia pokrytymi śródbłonkiem wsierdzia. Przyczepione są do łącznotkankowego szkieletu serca zbudowanego z tkanki łącznej włóknistej zwartej o utkaniu nieregularnym. Zastawki serca w warunkach prawidłowych są nieunaczynione, a naczynia obserwuje się jedynie u podstawy zastawki. Tlen i składniki odżywcze dyfundują zatem do zastawek z krwi jam serca. Każda zastawka składa się z trzech warstw: **warstwy włóknistej** (części środkowej), która jest przedłużeniem tkanki łącznej zwartej o utkaniu nieregularnym pierścienia zastawki, **warstwy gąbczastej** utworzonej

z tkanki łącznej włóknistej luźnej (luźno rozmieszczone włókna kolagenowe i elastyczne, duża ilości PG) umiejscowionej na powierzchniowej części zastawek od strony przedsionków (funkcją jest amortyzacja wstrząsów powodowanych przepływającą krwią) i **warstwy komorowej** zbudowanej z tkanki łącznej włóknistej zwartej poprzeplatanej warstwami włókien elastycznych. W obrębie zastawek przedsionkowo-komorowych przedłużeniem tej warstwy są struny ścięgniste pokryte, podobnie jak zastawka, śródbłonkiem wsierdzia. Struny ścięgniste przyczepione są do **mięśni brodawkowych** stanowiących uwypuklenia śródsierdzia komór.

Unaczynienie serca

Serce jest zaopatrywane w krew przez układ tętnic wieńcowych składający się pod względem histologicznym z tętnic mięśniowych średniego kalibru. W jego skład wchodzi prawa i lewa tętnica wieńcowa oraz ich odgałęzienia. Obie tętnice wieńcowe odchodzą bezpośrednio od aorty tuż powyżej pierścienia zastawki aortalnej. Tętnice wieńcowe wypełniają się krwią podczas rozkurczu, wykazując w tej fazie największy przepływ krwi; minimalny jest w fazie skurczu serca. W nasierdziu oddają odgałęzienia do poszczególnych warstw serca – najmniej odgałęzień dociera do wsierdzia, przez co jest ono **najsłabiej perfundowane**. Naczynia żylne przebiegają wzdłuż tętnic, uchodząc do zatoki wieńcowej (uchodzi do prawego przedsionka) biegnącej w bruździe wieńcowej na tylnej powierzchni serca.

Unerwienie serca

Nerwy unerwiające serce pochodzą z układu autonomicznego zarówno współczulnego, jak i przywspółczulnego. Włókna układu autonomicznego tworzą dwa sploty: **powierzchniowy** i **głęboki serca**. W warunkach prawidłowych układ przywspółczulny (cholinergiczny) dominuje, oddziałując na węzeł zatokowo-przedsionkowy i przedsionkowo-komorowy.

Aspekt kliniczny

Choroba niedokrwienna serca wynika z ograniczenia przepływu krwi w naczyniach wieńcowych. Przewlekłe niedokrwienie serca może dawać objawy w postaci bólu w klatce piersiowej, który występuje w czasie podejmowania wysiłku. Stan taki nazywany jest dławicą piersiową lub dusznicą bolesną. Całkowite zamknięcie naczynia wieńcowego, najczęściej na skutek pęknięcia blaszki miażdżycowej, prowadzi z kolei do powstania martwicy zaopatrywanego przez to naczynie fragmentu mięśnia sercowego, czyli do **zawału serca** potocznie nazywany atakiem serca (*infarctus myocardii*). Ostry zawał mięśnia sercowego to odcięcie pewnego obszaru mięśnia sercowego od ukrwienia tętnicy wieńcowej doprowadzającej krew do serca na czas tak długi, by doszło do jego martwicy.

Charakterystyka naczyń krwionośnych

Zarówno serce, jak i układ krwionośny cechuje trójwarstwowa budowa dostosowana do pełnionej funkcji. Morfologia naczyń krwionośnych zależy od: odległości od serca, średnicy naczynia, ciśnienia i szybkości przepływającej krwi. Wyróżnia się w nich trzy błony:

- **wewnętrzną** (*tunica intima*),
- **środkową** (*tunica media*),
- **zewnętrzną**, zwaną także **przydanką** (*tunica adventitia*).

Niezależnie od istniejących różnic w budowie i funkcji większość naczyń wykazuje wspólne dla nich cechy budowy histologicznej. Tętnice charakteryzują się grubszą ścianą oraz mniejszym światłem, żyły odwrotnie – posiadają szerokie światło zwykle przy mniejszej grubości ściany. Na przekrojach histologicznych tętnice są okrągłe, a w ich świetle zwykle nie obserwuje się upostaciowionych elementów krwi.

We wszystkich naczyniach **błona wewnętrzna** tworzy wewnętrzną warstwę naczynia, w której skład wchodzi **śródbłonek** (*endothelium*) spoczywający na błonie podstawnej. **Warstwa podśródbłonkowa** (*subendothelium*) zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej, a **blaszki granicznej sprężystej wewnętrznej** (ang. *internal elastic lamina*) – z włókien sprężystych. Tkanka łączna warstwy podśródbłonkowej zawiera pojedyncze miocyty oraz fibroblasty. Blaszka graniczna sprężysta wewnętrzna jest najlepiej rozwinięta w dużych tętnicach typu mięśniowego, ma strukturę okienkową umożliwiającą swobodną dyfuzję substancji do głębszych warstw naczynia. W **błonie środkowej** dominują miocyty lub włókna spręży-

ste, które układają się koncentrycznie wokół światła naczynia, a pomiędzy nimi występują włókna elastyczne, kolagenowe typu III oraz substancja amorficzna. W dużych tętnicach włókna elastyczne tworzą **błony sprężyste** w postaci **błon okienkowych**. Warstwa środkowa jest dominująca w tętnicach, natomiast słabo widoczna w żyłach. Wraz ze zmniejszaniem się światła naczynia ulega ona stopniowemu zanikowi; jest praktycznie nieobecna w małych naczyniach. W związku z brakiem fibroblastów miocyty przejęły w tej warstwie funkcje syntezy składników tkanki łącznej. Niekiedy do warstwy środkowej docierają zakończenia nerwów układu autonomicznego. W skład warstwy środkowej wchodzi słabo uformowana **blaszka graniczna sprężysta zewnętrzna** oddzielająca *tunica media* od *tunica adventitia*. **Błona zewnętrzna** buduje głównie sieć włókien kolagenowych typu I przytwierdzających ścianę naczynia do otaczających tkanek. Warstwa ta jest najlepiej rozwiniętą warstwą ściany żył. W jej obrębie lokalizują się **naczynia naczyń** (*vasa vasorum*), które zaopatrują w krew (głównie warstwę środkową), oraz **nerwy wazomotoryczne** (*nervi vasorum*) będące elementem układu nerwowego autonomicznego sympatycznego oraz parasympatycznego. Bezmielinowe włókna nerwowe sympatyczne uwalniają **norepinefrynę**, przyczyniając się do skurczu ściany naczyń, a włókna parasympatyczne, uwalniając **ACh**, powodują ich rozkurcz.

Elementy komórkowe ściany naczynia

Do elementów składowych ściany naczyń należą: śródbłonek, perycyty, miocyty, tkanka łączna z włóknami kolagenowymi i komórkami – fibroblastami.

Śródbłonek

Wszystkie naczynia krwionośne wyścielone są specjalnym nabłonkiem jednowarstwowym płaskim – **śródbłonkiem** pochodzenia mezenchymatycznego, stanowiącym warstwę wewnętrzną wszystkich naczyń krwionośnych i limfatycznych. Komórki ściśle do siebie przylegają i spoczywają na błonie podstawnej. W większości naczyń komórki śródbłonka mają charakterystyczny spłaszczony kształt średnicy około 10–50 μm. Cytoplazma bogata jest w organelle komórkowe oraz pęcherzyki (wyraz transportu substancji na drodze transcytozy). Jądro jest wydłużone, skierowane długą osią do światła naczynia. W błonie komórkowej występują glikoproteiny w postaci glikokaliksu, za pomocą których leukocyty oraz inne cząsteczki krwi wiążą się przejściowo z ich powierzchnią przez ścianę naczynia (**selektyna E**, **adresyna**). Do światła naczynia wystają pojedyncze, nieregularne mikrokosmki. Struktury cytoplazmy komórek śródbłonka wsierdzia oraz naczyń krwionośnych (tętnic, żył) posiadają pałeczkowate twory otoczone błoną, tzw. **ciałka wielocewkowe (Weibela-Palade'a)**, które zawierają białko von Willebranda. Dzięki nim po uszkodzeniu ściany naczynia płytki krwi przytwierdzają się do kolagenu. Komórki śródbłonka łączą się za pomocą **strefy zamykającej** (rzadziej desmosomów) oraz połączeń **mioendotelialnych** typu neksus z leżącymi poniżej komórkami mięśniowymi. W **strefie zamykającej** śródbłonek jest nieprzepuszczalny. Do wymiany substancji dochodzi na drodze **transcytozy**. W typie połączenia **neksus** ma miejsce swobodne przechodzenie substancji.

Komórki śródbłonka posiadają składniki układu kurczliwego (**aktynę**, **miozynę**, **tropomiozynę**, **α-aktyninę**). Ich funkcją jest tworzenie cytoszkieletu, kurczenie, rozkurczanie, czyli regulowanie przepływu krwi oraz przepuszczalności błon komórkowych dla substancji bezpostaciowych i komórek (głównie fagocytów). Przy skurczu dochodzi do zwiększenia odstępów pomiędzy komórkami, a tym samym do zwiększenia przepuszczalność śródbłonka. Kiedy pojawiają się pory w cytoplazmie, dochodzi do transportu cząsteczek i makrocząsteczek przez fuzję pęcherzyków.

Odmienną budowę wykazuje śródbłonek w zatokach śledziony, żyłkach węzła chłonnego, migdałkach oraz kępkach Peyera (przyjmuje tam charakter nabłonka jednowarstwowego sześciennego). Obok funkcji utrzymania prawidłowego przepływu krwi komórki *endothelium* syntetyzują i uwalniają substancje istoty międzykomórkowej (**kolagen II**, **IV** i **V typu**, **lamininę**, **fibronektynę**), substancje biologicznie czynne regulujące napięcie ściany naczyniowej oraz pobudzające tworzenie nowych naczyń (czynniki krzepnięcia, tlenek azotu, prostacyklinę, cytokiny). Zaangażowane są w procesy immunologiczne, stanowiąc składnik układu siateczkowo-śródbłonkowego. Ponadto regulują transport przez ścianę naczynia: gazów i hydrofobów (dyfuzja swobodna), jonów i hydrofili (transportery błonowe), dużych cząsteczek (transcytoza, kanały pinocy-

totyczne, okienka/szczeliny międzykomórkowe). Ponadto tworzą gładką wyściółkę wewnętrzną naczynia niezbędną do prawidłowego przepływu krwi, której przerwanie ciągłości powoduje zapoczątkowanie procesu krzepnięcia krwi.

Komórki śródbłonka kontrolują proces wymiany substancji chemicznych (odżywczych, regulacyjnych, produktów przemiany materii) pomiędzy krwią a tkankami oraz przechodzenie komórek krwi przez ścianę naczyń. Uczestniczą w regulacji migracji leukocytów (eksponowanie cząsteczek adhezyjnych) oraz w ich fagocytozie. Syntetyzują i uwalniają:

1. **Prostacyklinę (PGI_2)**, która rozszerza naczynia krwionośne, przeciwdziała agregacji płytek krwi. Endoteliny (ET-1, ET-2, ET-3) działają parakrynowo, pobudzają skurcze miocytów gładkich naczyń krwionośnych, są mitogenami – pobudzają komórki do podziałów mitotycznych.
2. **Tlenek azotu (NO)** wytwarzany przez enzym syntazę NO, który deaminuje argininę. Nietrwały, może wiązać się z żelazem hemu i cysteiną hemoglobiny i glutationu. Przenika do miocytów naczyń krwionośnych, indukując syntezę cGMP i prowadząc do zmniejszenie stężenia Ca^{2+} w cytosolu. Przyczynia się do rozkurczu miocytów (obniżania ciśnienia krwi i udrażniania przepływu krwi w naczyniach).
3. **EDHF** – otwiera kanały dla K^+, które wypływając na zewnątrz, powodują **hiperpolaryzację** błony miocytów naczyń i ich rozkurcz.
4. **Elementy substancji międzykomórkowej** (kolagen, PG), cytokiny prozapalne.
5. **Enzym proteolityczny** – syntetyzuje konwertazę angiotensyny (podnosi ciśnienie krwi), przez co konwertuje angiotensynę I do angiotensyny II (inhibitory konwertazy szeroko stosowane w leczeniu nadciśnienia krwi), inaktywuje – konwertuje bradykininę, serotoninę, NA, trombinę w składniki biologicznie nieczynne.

Komórki progenitorowe śródbłonka powstają w szpiku kostnym (z mezenchymy), krążą we krwi i osadzają się w miejscach uszkodzeń śródbłonka lub w rejonach niedokrwienia, uczestniczą w naprawie uszkodzonego śródbłonka lub tworzą nowe kapilary. Ich liczba we krwi krążącej jest ujemnie skorelowana z wiekiem, czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego oraz nasileniem miażdżycy. W badaniach przedklinicznych po transplantacji tych komórek uzyskano obiecujące wyniki w leczeniu zawału serca, zawału mózgu i chorób naczyń obwodowych. U dorosłego człowieka powierzchnia zajmowana przez komórki śródbłonka przekracza powierzchnię sześciu kortów tenisowych. Średni czas życia komórek śródbłonka wynosi około 10 dni.

Perycyty

Komórki towarzyszące komórkom śródbłonka naczyń kapilarnych oraz małych żyłek mają pochodzenie mezenchymatyczne. Są połączone z komórkami śródbłonka za pośrednictwem złącz szczelinowych. Ich cechą charakterystyczną jest obecność własnej błony podstawnej oraz wydłużonych wypustek cytoplazmatycznych (oplatają komórki śródbłonka) ułożonych wzdłuż długiej osi naczynia. W cytoplazmie zawierają niewiele organelli komórkowych, filamenty aktynowe i miozynowe, tropomiozynę, które wykazują właściwości kurczliwe umożliwiające regulację przepływu krwi przez kapilary. Ich błona podstawna zlewa się z błoną podstawną śródbłonka. Wykazują zdolność do fagocytozy oraz plastyczność (w stanach patologicznych mogą różnicować się w fibroblasty, chondroblasty, osteoblasty, adipocyty, miocyty, komórki śródbłonka), pełniąc tym samym funkcje regeneracyjne. Syntetyzują składniki istoty międzykomórkowej (błony podstawnej).

Miocyty

Stanowią podstawowy element kurczliwy naczyń krwionośnych, pełnią główną rolę w utrzymaniu prawidłowego napięcia ściany, w szczególności w tętniczkach decydując o rozdziale krwi do tkanek. Ich aktywność (skurcz–rozkurcz) zależy od jonów wapniowych dostarczanych do komórek z przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Miocyty naczyń różnią się od innych komórek kurczliwych typem białek kurczliwych i włókien pośrednich, zawierają **α-aktynę** oraz **wimentynę**. Regulują światło naczynia, wpływając na ciśnienie krwi i opór naczyniowy. Reagują skurczem lub rozkurczem na sygnały z komórek nerwowych, dokrewnych i śródbłonkowych. Występują we wszystkich naczyniach oprócz włosowatych (najwięcej w tętnicach). Poza funkcją skurczową, produkują i wydzielają składniki substancji międzykomórkowej tkanki łącznej (kolagen, elastynę, fibronektynę, PG), wydzielają hormony, uczestniczą w przewodzeniu

impulsów, fagocytują. Są bardziej aktywne po uszkodzeniu ściany naczynia oraz odgrywają istotną rolę w patogenezie miażdżycy.

Tkanka łączna z włóknami kolagenowymi i komórkami

Najliczniejsze komórki tkanki łącznej to fibroblasty, które wytwarzają włókna kolagenowe oraz składniki substancji bezpostaciowej.

Tętnice

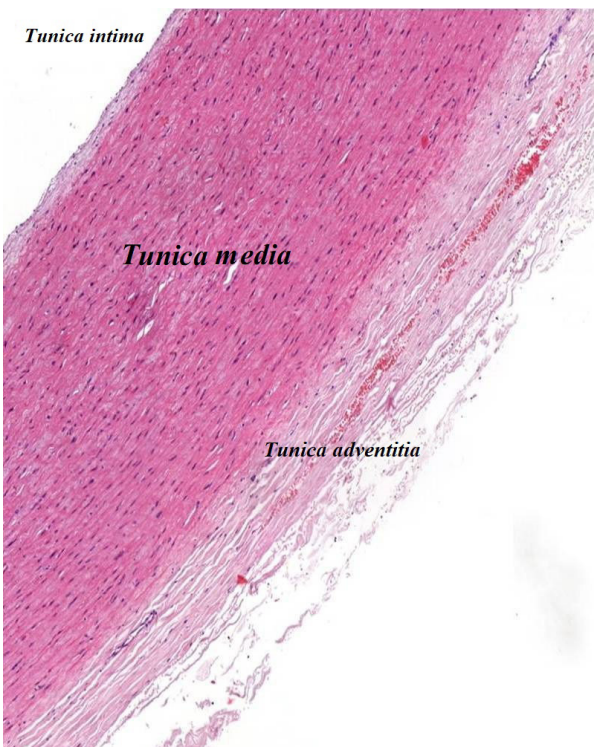
Są systemem naczyń, których średnica ulega zmniejszeniu wraz z kolejnymi rozgałęzieniami. Szybkość przepływu krwi w naczyniach jest bardzo różna i wynosi odpowiednio 0,5 m/s w aorcie i 0,5 mm/s w naczyniach włosowatych. W zależności od miejsca występowania, a tym samym budowy głównie błony środkowej wyróżniono dwa typy tętnic: tętnice sprężyste oraz tętnice mięśniowe. Tętnice sprężyste zapewniają ciągły przepływ krwi niezależnie od wahań ciśnienia tętniczego (dystrybucja krwi jest jednostajna, niepulsacyjna). Kiedy następuje skurcz komór serca, tętnica gromadzi część energii, rozszerzając swoją średnicę. W trakcie rozkurczu serca zmagazynowana energia jest uwalniana w biernym skurczu naczynia. Powoduje to wprawienie krwi w ruch i sprawienie, że krąży po obwodzie. Największą tętnicą jest aorta, drugie miejsce zajmuje tętnica płucna.

Tętnice sprężyste

Tętnice sprężyste (**średnica > 1 cm**) położone są blisko serca i narażone na duże ciśnienie krwi wyrzucanej z serca. Mają największą średnicę i grubą ścianę (aorta [2,5 cm średnicy], **tętnice**: **płucne**, **szyjna wspólna**, **podobojczykowa**, **biodrowa wspólna**, **kręgowa**). Ciśnienie krwi w tętnicach sprężystych w stanie prawidłowym wynosi 120/80 mmHg.

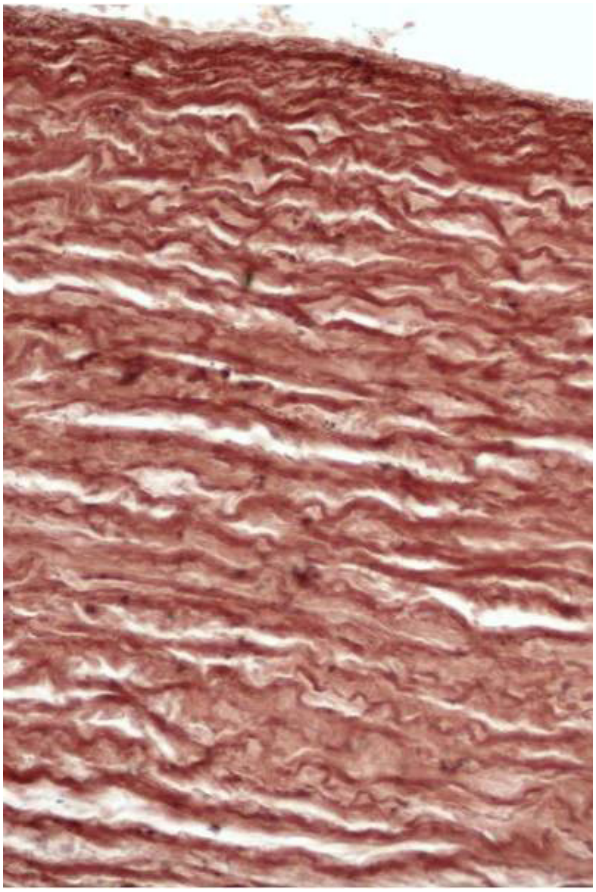
Błona wewnętrzna (*tunica intima*) (około 100 μm grubości) utworzona została ze śródbłonka uczestniczącego w transcytozie substancji odżywczych z krwi do ściany naczynia, położonego na błonie podstawnej. Pod nim znajduje się niewielka ilość tkanki łącznej włóknistej luźnej z pojedynczymi podłużnie przebiegającymi miocytami. Na granicy *tunica intima* i *media* występuje zagęszczenie włókien sprężystych tworzących **blaszkę graniczną sprężystą wewnętrzną**.

Błona środkowa (*tunica media*) to najgrubsza i najlepiej wykształcona błona tętnicy. Występuje w niej bardzo dużo włókien sprężystych tworzących **blaszki sprężyste** grubości 2–3 μm (około 10–70 w aorcie) uformowane na kształt obręczy, formujących **błony okienkowate**, których zadaniem jest zabezpieczenie ściany tętnic przed wybrzuszeniem powodowanym pulsacyjnym wtłaczaniem krwi z serca do tych naczyń. Blaszki sprężyste są od siebie oddalone o 5–15 μm. Pomiędzy włóknami sprężystymi tkanki łącznej występują pojedyncze miocyty (okrężnie lub skośnie). Ponadto lokalizują się tutaj naczynia naczyń (*vasa vasorum*) pełniące funkcje odżywcze oraz zakończenia i włókna nerwowe.



Fot. 88. Tętnica typu sprężystego – aorta (H+E)

Błona zewnętrzna (*tunica adventitia*) – **przydanka** – jest stosunkowo cienka, zbudowana z tkanki łącznej włóknistej luźnej z pojedynczymi włóknami sprężystymi, miocytami *vasa vasorum*, zakończeniami nerwowymi (wolnymi i otorbionymi) oraz włóknami nerwowymi. Na granicy między *tunica media* i *adventitia* **brak blaszki granicznej sprężystej zewnętrznej** (**Fot. 88, 89**).



Fot. 89. Tętnica typu sprężystego – aorta (orceina)

Aspekt kliniczny

Miażdżyca naczyń (potocznie **arteriosklerozа** – *atherosclerosis*, gr. *arteria* – naczynia + *sclerosis* – stwardniały) jest chorobą tętnic typu sprężystego oraz dużych tętnic typu mięśniowego. Szacuje się, że może być odpowiedzialna za prawie połowę wszystkich zgonów w wysoko rozwiniętych krajach świata. Zostaje zapoczątkowana w wyniku uszkodzenia lub dysfunkcji komórek śródbłonka, które zaczynają utleniać LDL w obrębie błony wewnętrznej ściany naczynia. Indukuje to adhezję oraz migrację monocytów makrofagów w celu usunięcia zmodyfikowanych cząsteczek LDL. Następnie dochodzi do nagromadzenia wolnych cząsteczek LDL oraz makrofagów wypełnionych lipidami (komórkami piankowatymi), co w efekcie prowadzi do pojawienia się pasm tłuszczowo-lipidowych – pierwszych patologicznych objawów wczesnej miażdżycy. Wraz z rozwojem choroby pasma te przekształcają się w płytki włóknisto-tłuszczowe (płytki miażdżycowe). Składają się one z mieszanki przypominającej kleik, w której skład wchodzą komórki mięśni gładkich, włókna kolagenowe, limfocyty wraz z obszarami martwiczymi bogatymi w cząsteczki tłuszczu, resztki komórek oraz komórki piankowate. Do czynników ryzyka należą: dyslipidemia oznaczająca stosunek LDL do HDL powyżej 3:1, hiperglikemia w przebiegu cukrzycy, nadciśnienie oraz obecność toksyn powstałych na skutek palenia tytoniu. Nieleczona miażdżyca tętnic typu sprężystego może prowadzić do miejscowych zmian destrukcyjnych naczynia, osłabiając je i powodując uwypuklenia ściany tętnic nazywane tętniakami, które mogą pęknąć. W tętnicach typu mięśniowego, takich jak tętnice wieńcowe, blaszki miażdżycowe zwężając światła naczyń, mogą zamykać dopływ krwi dd tych naczyń, co prowadzi do choroby niedokrwiennej serca.

Nadciśnienie tętnicze, hipertonia, hipertensja, w węższym znaczeniu choroba nadciśnieniowa to schorzenie układu krążenia krwi charakteryzujące się okresowo lub stale podwyższonym ciśnieniem tętniczym, zarówno skurczowym (górnym), jak i rozkurczowym (dolnym). Nadciśnienie jest dolegliwością, dla której charakterystyczne jest wysokie ciśnienie krwi w układzie naczyń – powyżej 140 mmHg w przypadku ciśnienia skurczowego i/lub powyżej 90 mmHg w przypadku ciśnienia rozkurczowego. Ryzyko zachorowania na tę przypadłość wzrasta razem z wiekiem. Podczas mierzenia ciśnienie odczytujemy ciśnienie skurczowe, które podawane jest jako pierwsze, oraz ciśnienie rozkurczowe podawane jako druga wartość. Nieleczona hipertonia może się przyczynić do zawału serca i udaru mózgu.

Tętnice mięśniowe

Tętnice mięśniowe są naczyniami oddalonymi od serca, a ich główną funkcją jest doprowadzanie krwi do narządów dzięki obecności dużej ilości miocytów w błonie środkowej. Nazwane zostały „sercami obwodowymi". Tętnice mięśniowe duże i średnie mają średnicę około 2–10 mm (po odejściu od tętnicy sprężystej do około 0,5 cm), średnica małych wynosi około 0,1–2 mm. Do tętnic mięśniowych należą **tętnice**: **nerkowe**, **krezkowe**, **śledzionowe**, **udowe**, **maciczne**, **wieńcowe serca**. Nie ma ścisłej granicy oddzielającej morfologię tętnicy sprężystej od dużej tętnicy mięśniowej. Generalnie w tętnicach mięśniowych zmniejsza się ilość włókien sprężystych, które tracą swoją okrężną symetrię, oraz wzrasta ilość miocytów w warstwie środkowej naczynia. Główną cechą pozwalającą na stwierdzenie morfologii mięśniowej

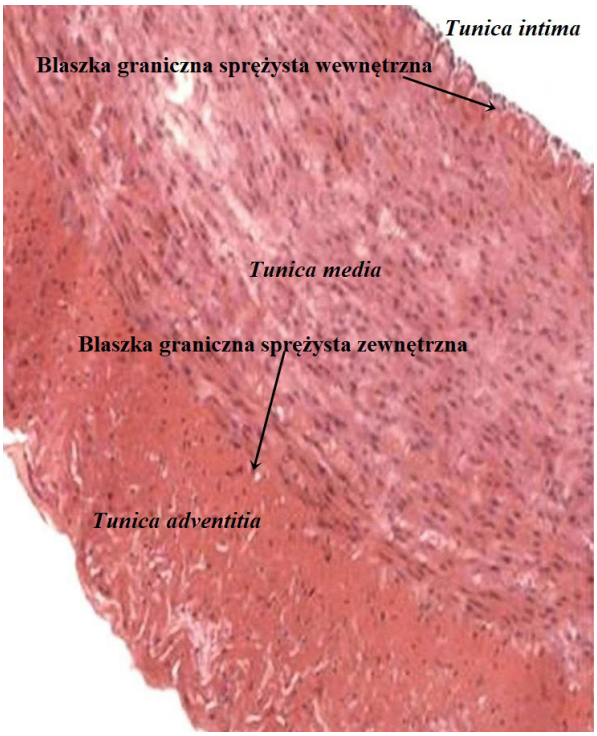
tętnicy dużej jest obecność dwóch warstw włókien sprężystych zwanych **blaszką graniczną sprężystą wewnętrzną** oraz **blaszką graniczną sprężystą zewnętrzną**. Obie te blaszki ograniczają *tunica media* naczynia. Podobnie jak w przypadku tętnicy sprężystej, warstwa środkowa tętnicy mięśniowej nie zawiera fibroblastów, a ich funkcję pełnią miocyty. Przydanka w tętnicach mięśniowych jest grubsza niż w tętnicach sprężystych i zbliżona wymiarami do warstwy środkowej naczynia. W budowie ich ściany zachowana jest trójwarstwowość.

Błona wewnętrzna (*tunica intima*) jest pofałdowana, zbudowana ze śródbłonka spoczywającego na błonie podstawnej oraz tkanki łącznej. Komórki śródbłonka oddają w głąb ściany naczynia długie wypustki dochodzące do miocytów *tunica media*, z którymi tworzą połączenia śródbłonkowo-mięśniowe, dzięki którym doprowadzane są sygnały do skurczu miocytów. Cienka warstwa tkanki łącznej leżąca pod błoną podstawną zaopatrzona jest w pojedyncze miocyty o przebiegu podłużnym. Włókna sprężyste zagęszczają się na granicy *tunica intima* i *media*, tworząc pofałdowaną **blaszkę graniczną sprężystą wewnętrzną** dobrze widoczną przy barwieniu orceiną.

Błona środkowa (*tunica media*) to najlepiej rozwinięta błona utworzona z ciasno upakowanych pokładów miocytów (25–40 warstw) o ułożeniu spiralnym lub okrężnym. Ich skurcz powoduje zmniejszanie światła naczynia, co ma wpływ na regulację dopływu krwi do narządów i tkanek. Pomiędzy miocytami występuje niewielka ilość tkanki łącznej włóknistej luźnej z pojedynczymi włóknami sprężystymi, *vasa vasorum*, zakończeniami i włóknami nerwowymi. Na granicy *tunica media* i *adventitia* występują zagęszczone włókna sprężyste tworzące niewyraźną **blaszkę graniczną sprężystą zewnętrzną**.

Błona zewnętrzna (*tunica adventitia*) – **przydanka** – jest cieńsza od błony środkowej, ale grubsza niż przydanka w tętnicy sprężystej. Zbudowana jest z tkanki łącznej bogatej we włókna sprężyste, pojedyncze miocyty oraz adipocyty, *vasa vasorum*, zakończenia i włókna nerwowe.

Największą zdolność regulacji światła i przepływu krwi mają najmniejsze tętniczki (arteriole), które decydują o tzw. oporze obwodowym (oporze łożyska naczyniowego zmniejszającym przepływ krwi). W przypadku jego nadmiernego wzrostu kompensacyjnie wzrasta ciśnienie krwi (bezpośrednia przyczyna nadciśnienia) (**Fot. 90, 91**).



Fot. 90. Tętnica typu mięśniowego (H+E)



Fot. 91. Porównanie tętnicy typu mięśniowego i sprężystego (H+E)

Tętnice mieszane

Tętnice o budowie przejściowej pomiędzy sprężystymi a mięśniowymi charakteryzują się występowaniem w *tunica media* blaszek sprężystych przeplatanych okrężną mięśniówką. Zalicza się do nich tętnicę **szyjną zewnętrzną** oraz **tętnicę pachową**.

Tętnice małego kalibru – arteriole

Są to naczynia o średnicy od 70–100 μm do 0,3–2 mm. W budowie zachowana została trójwar-

stwowość ściany. Cienką błonę wewnętrzną buduje śródbłonek leżący na błonie podstawnej, który łączy się z miocytami błony środkowej, oraz cienka warstwa tkanki łącznej włóknistej luźnej, blaszki granicznej sprężystej wewnętrznej, składającej się z pojedynczych podłużnych włókien sprężystych. Błona środkowa zbudowana jest z 1–2 warstw okrężnie lub spiralnie przebiegających miocytów przeplatanych włóknami sprężystymi. W naczyniach o średnicy 80 μm znajdują się dwie warstwy mięśniówki, w naczyniach o średnicy 130 μm – 3–4 warstwy, w tętnicy potylicznej – nawet 13 warstw oraz bardzo słabo rozwinięta **blaszka graniczna sprężysta zewnętrzna**. Błonę zewnętrzną buduje cienka warstwa tkanki łącznej włóknistej luźnej.

Tętniczki mają średnicę około 10–130 μm i pomimo niewielkiej średnicy charakteryzują się dużą kurczliwością. Napięcie mięśniówki *tunica media* arterioli jest głównym czynnikiem decydującym o obwodowym oporze łożyska naczyniowego i dzięki temu regulowane jest ciśnienie tętnicze krwi. Skurcz miocytów odbywa się pod wpływem stymulacji autonomicznej lub bodźców chemicznych (adrenalina).

Aspekt kliniczny

Miażdżyca jest procesem toczącym się w *tunica intima* tętnic. Makrofagi i migrujące z *tunica media* miocyty gromadzą lipidy („komórki piankowate"), wzrasta ilość włókien kolagenowych. Przy zaawansowanym procesie powstają ogniska mineralizacji, prowadząc do pogrubienia ściany naczynia, uszkodzenia śródbłonka, powstawania zakrzepów i w ostateczności zamknięcia światła naczynia.

Prekapilary i postkapilary – metaarteriolae

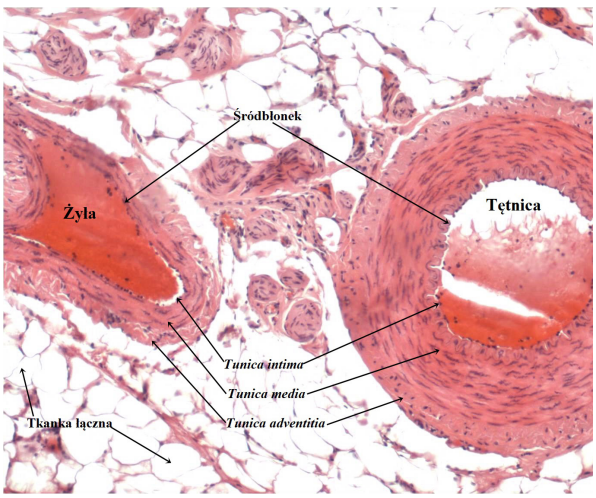
Tętniczki (średnica około 30–400 μm) przechodzą płynnie w naczynia przedwłosowate, które są łącznikiem z naczyniami włosowatymi przewodzącymi. Zbudowane są trzech błon:

- *tunica intima* to śródbłonek, którego komórki zorientowane są wzdłuż osi naczynia,
- *tunica media* utworzona jest przez jeden pokład okrężnie lub spiralnie ułożonych miocytów,
- *tunica adventitia* to skąpa ilość tkanki łącznej.

Im bliżej tętniczek, ilość elementów mięśniowych w ścianie naczynia przedwłosowatego wzrasta.

Żyły

Naczyniom tętniczym towarzyszą równoimienne naczynia żylne doprowadzające krew do serca. Podobnie jak ściany tętnic, zbudowane są trzech warstw (**Fot. 92, Tab. 8**). W związku z wyższym i bardziej zmiennym ciśnieniem krwi w tętnicach niż w żyłach ściany tętnic są grubsze, zawierają więcej elementów sprężystych oraz miocytów regulujących napięcie ściany.



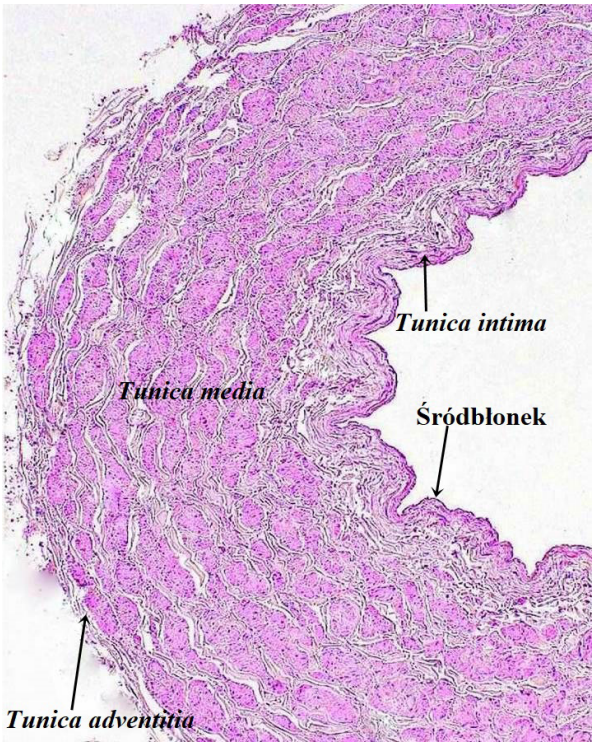
Fot. 92. Tętnica i żyła (H+E)

Zasadniczymi cechami morfologicznymi żył są:

- **stosunkowo cienkie ściany**,
- **zapadnięte światło**,
- **wiotkość** spowodowana skąpą ilością włókien sprężystych i miocytów.

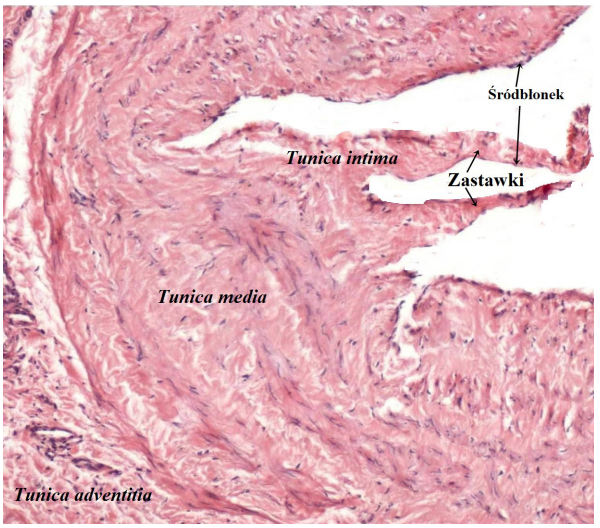
Cechuje je zatarta trójwarstwowa budowa. W tętnicach miocyty zlokalizowane są głównie w *tunica media*, w żyłach występują we wszystkich warstwach. W żyłach najlepiej rozwinięta jest *tunica adventitia* lub równa grubością *tunica media*. Budowa ściany tętnic w mniejszym stopniu zależy od charakteru okolicznych tkanek, przez które przebiegają. W oparciu o średnicę i grubość ściany żyły można podzielić na: żyły dużego kalibru (średnica > 1 cm), żyły średniego kalibru (średnica około 1–10 mm), żyły małego kalibru (średnica około 0,1–1 mm) oraz żyłki (**postkapilarne** i **mięśniowe**) mające średnicę około 10–100 μm. Żyły dużego i średniego kalibru zwykle przebiegają obok analogicznych tętnic. **Duże żyły** w zależności od ich lokalizacji cechuje znaczna różnorodność budowy ściany. Żyły próżne, częściowo przebiegające wewnątrz klatki piersiowej, mają usztywnioną ścianę z licznymi podłużnie ułożonymi pęczkami

miocytów w przydance. Cechą charakterystyczną żyły głównej dolnej są podłużnie ułożone pęczki miocytów, w *tunica adventitia* liczne kardiomiocyty oraz brak zastawek (**Fot. 93**). Powierzchowne żyły kończyn dolnych, narażone na wysokie ciśnienie krwi płynącej wbrew sile ciążenia, mają bardzo grubą i silnie umięśnioną ścianę zbliżoną w budowie do ścian tętnic. W tych żyłach miocyty znajdują się zarówno w grubych *tunica intima*, jak i *media*. **Żyły średnie** posiadają cienką *tunica intima* z pojedynczymi miocytami, w *tunica media* występują miocyty w 2–4 pokładach oraz włókna kolagenowe i niewielka ilość włókien sprężystych, *tunica adventitia* jest gruba.



Fot. 93. Żyła główna dolna (H+E)

Wiele żył średniego i dużego kalibru położonych poniżej serca, gdzie krew płynie wbrew sile ciężkości, posiada **zastawki**, które są wytworem **całej błony wewnętrznej** (**Fot. 94**). Występują w żyłach o średnicy powyżej 2 mm (wyjątek: żyły **główna górna**, **dolna** oraz **trzewne**). Są to zdwojenia w postaci półksiężycowatych kieszonek *tunica intima* żyły. Zbudowane są ze śródbłonka i tkanki łącznej włóknistej luźnej oraz miocytów skupiających się u podstawy. Ich podstawową rolą jest zapobieganie cofaniu krwi. Żyły w niektórych tkankach i narządach, takich jak opona twarda, siatkówka, łożysko czy śledziona, wykazują nietypową budowę ściany.



Fot. 94. Żyła udowa z zastawkami (H+E)

Żyły o szczególnej budowie ściany

Żyły opony twardej i żyły beleczkowe śledziony nie mają własnej ściany: są wyścielonymi śródbłonkiem kanałami przebiegającymi w tkance łącznej. Duże żyły (żyła próżna, żyła wrotna) mają w przydance liczne podłużnie ułożone pęczki miocytów przyczyniające się do zwiększenia sztywności ich ściany.

Żyły kończyn dolnych

Tunica intima wpukla się, tworząc zawsze zastawki. Obecna jest częściowa blaszka graniczna sprężysta wewnętrzna, a dobrze umięśniona ściana przypomina swą budową tętnicę. W *tunica intima* znajdują się mięśnie podłużne, przydanka jest cienka, również umięśniona. U osób starszych spędzających wiele czasu w pozycji stojącej ściany powierzchownych żył nie wytrzymują obciążenia, naczynia poszerzają się, szczególnie nad zastawkami, prowadząc do powstania żylaków.

Postkapilarne (pozawłosowate) żyłki

Odbierają krew z sieci naczyń włosowatych. W większości nie różnią się histologicznie od naczyń kapilarnych/włosowatych. Są obszarem oddziaływania wielu **wazoaktywnych** czynników, takich jak **histamina**, **bradykinina** czy **serotonina**. W rezultacie dochodzi do wzrostu przepuszczalności naczyń dla osocza i elementów morfotycznych krwi. Naczynia te stanowią istotny element reakcji

zapalnej w tkankach. Migruje przez nie większość leukocytów do otaczających tkanek.

Żyłki mięśniowe

Posiadają trójwarstwową ścianę. *Tunica media* składa się z 1–2 warstw miocytów.

Żyły o zredukowanej ścianie

Żyły o zredukowanej ścianie to żyły biegnące w tkance łącznej zwartej tracące wszystko oprócz śródbłonka. Występują w zatokach opony twardej, siatkówce, łożysku, beleczkach śledziony, ciałach jamistych i gąbczastych prącia.

Tab. 8. Różnice w ogólnej budowie ściany tętnicy i żyły

Cecha	Tętnica	Żyła
Grubość ściany	większa	mniejsza
Warstwy ściany	wyraźne	mniej wyraźne
Najgrubsza warstwa	*media*	*adventitia* lub *media*
Miocyty w medii	bardzo liczne	mniej liczne
Blaszki/włókna sprężyste	liczne	nieliczne
Zastawki	brak	niekiedy obecne

Tętnice i żyły krążenia płucnego

Ogólna budowa histologiczna naczyń krążenia małego (płucnego) nie odbiega od budowy naczyń krążenia dużego, jednak niższe ciśnienia w krążeniu płucnym warunkuje obecność szeregu różnic w budowie histologicznej. Światło dużych tętnic płucnych jest większe w stosunku do grubości ściany. *Tunica media* tych tętnic jest wyraźniej ograniczona w porównaniu do tętnic krążenia dużego. Wynika to z lepiej rozwiniętych blaszek granicznych sprężystych w tych naczyniach. Tętnice płucne nawet małych rozmiarów (0,1–1 mm średnicy) nadal wykazują budowę charakterystyczną dla naczyń typu sprężystego. Ściana naczyń żylnych płucnych jest słabiej usystematyzowana w porównaniu do analogicznych naczyń żylnych krążenia dużego, w obrębie żył płucnych brak zastawek. Tętniczki, sieć naczyń włosowatych oraz żyłki tworzą **układ mikrokrążenia** tkankowego, natomiast pozostałe naczynia stanowią składnik **makrokrążenia systemowego**.

Aspekt kliniczny

Zakrzep (skrzeplina – *thrombus*) tworzy się w świetle naczynia, prowadząc do wytworzenia czopu na skutek wykrzepiania krwi lub zlepiania się i osadzania płytek krwi. Tworzenie skrzepliny polega na wrastaniu w nią fibroblastów wytwarzających włókna kolagenowe i otaczaniu jej przez śródbłonek naczynia. Jeżeli powstawaniu podlega skrzeplina przyścienna, zwykle następuje trwałe zwężenie światła naczynia. W przypadku skrzepliny zamykającej naczynie ulega zarośnięciu. Czasami podczas tworzenia skrzepliny zamykającej mogą powstawać kanały, w które wnikają komórki śródbłonka, wyścielając je od środka i tworząc nowe drogi przepływu krwi.

Naczynia krwionośne włosowate

Naczynia włosowate (średnica około 7–15 μm) odpowiadają za wymianę gazów i substancji pomiędzy krwią a tkankami. Ich łączna długość wynosi około 100 tys. km. Odchodzą bezpośrednio od tętniczek końcowych oraz **metaarterioli**. Komórki śródbłonka są krótkie, zawierają duże jądra skierowane do światła naczynia oraz posiadają ścisły kontakt z otaczającymi je miocytami. Naczynia włosowate są najliczniejsze spośród wszystkich naczyń krwionośnych, występują prawie we wszystkich tkankach, przy czym ich ilość jest proporcjonalna do aktywności metabolicznej narządu. Szczególnie dużo naczyń włosowatych występuje w gruczołach dokrewnych, wątrobie, nerce i płucach, natomiast **nabłonki**, **chrząstki**, **tkanki twarde zęba**, **rogówka** i **soczewka oka** są **nieunaczynione**.

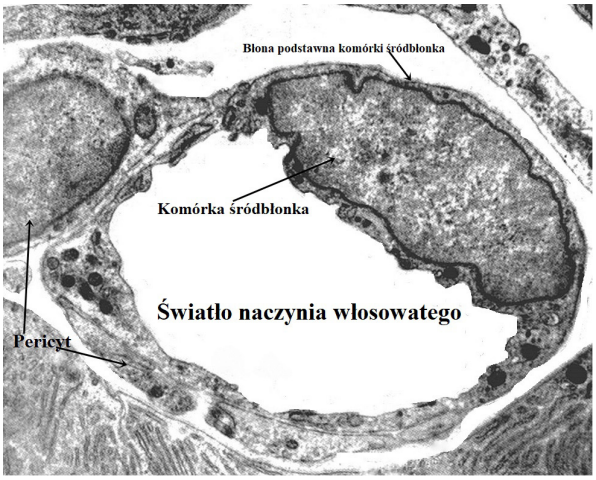
Regulacja przepływu krwi w łożysku naczyń włosowatych jest ułatwiona dzięki obecności w początkowym odcinku włośniczek skupiska miocytów tworzącego zwieracze przedwłosowate. Są one słabo unerwione i podlegają lokalnej regulacji. Przez kapilary krew płynie bardzo powoli, dlatego wspomaga to wymianę substancji w naczyniach włosowatych pomiędzy krwią a płynami tkankowymi na zasadzie dyfuzji, filtracji oraz resorpcji. W części tętniczej włośniczek ciśnienie hydrostatyczne krwi wynosi około 35 mmHg i jest większe niż w części żylnej naczyń (około 15 mmHg), co warunkuje zachodzenie procesu dyfuzji i filtracji odpowiednio w jednej, a resorpcji w drugiej części. Podobnie jak

wszystkie naczynia, wykazują trójwarstwową budowę. Odpowiednikami trzech błon są:
- *tunica intima* – komórki śródbłonka,
- *tunica media* – cienka błona podstawna śródbłonka,
- *tunica adventitia* to komórki przydanki (gwiaździste perycyty).

W zależności od ich budowy wyróżnia się trzy typy naczyń włosowatych:
- **o ścianie ciągłej**,
- **o ścianie okienkowej (fenestrowane)**,
- **o ścianie nieciągłej (zatokowe, sinusoidalne)**.

Naczynia włosowate o ścianie ciągłej

Komórki śródbłonka ma średnicę około 4–10 μm, połączone są ze sobą strefą zwarcia i przylegania. Błona podstawna jest ciągła, w *tunica adventitia* obecne są perycyty. Naczynia tego typu są bardzo szczelne, a transport substancji przez ich ścianę odbywa się głównie poprzez transcytozę, występuje selektywna przepuszczalność. Ten typ naczyń włosowatych jest najbardziej rozpowszechniony w organizmie. Występują one w **mózgu**, **płucach**, **mięśniach**, **skórze**, **OUN**, **siatkówce oka**, **grasicy**, **gruczołach płciowych** (**Fot. 95**).



Fot. 95. Elektronogram naczynia włosowatego typu zróżnicowanego

Naczynia włosowate o ścianie okienkowej (fenestrowane)

Komórki śródbłonka są ściśle ze sobą połączone. Posiadają liczne pory (średnica około 0,07 μm) w cytoplazmie, która poza obszarem zajętym przez jądro jest bardzo cienka (0,05–0,1 μm). Błona podstawna może być ciągła lub porowata, w *tunica adventitia* obecne są perycyty. Ten typ naczyń wykazuje pewną przepuszczalność niektórych substancji. Występuje w: **szpiku kostnym**, **zwojach nerwowych**, **kosmkach jelitowych**, **kłębuszkach naczyniowych ciałek nerkowych**, **gruczołach dokrewnych**, **ciałku rzęskowym**, **splocie naczyniówkowym**, w **życiu zarodkowym**.

Naczynia włosowate o ścianie nieciągłej (zatokowe, sinusoidalne)

Mają dużą średnicę około 30–50 μm, nazywane są także sinusoidami. Ich nieregularne kontury obfitują w zwężenia i rozszerzenia, posiadają bardzo zróżnicowana budowę. Między komórkami śródbłonka występują przerwy, błona podstawna jest nieciągła lub może być jej brak, brak perycytów. Ściana tych naczyń jest łatwo przepuszczalna dla różnych elementów. Z uwagi na własności ściany ten typ naczyń nie tworzy bariery regulującej wymianę substancji pomiędzy krwią a tkankami, ponieważ nawet wysokocząsteczkowe związki mogą swobodnie przechodzić przez otwory i szczeliny w ścianie. Ponadto przez ścianę niektórych zatok odbywa się intensywna migracja komórek (swobodna lub selektywna). Ten typ występuje w: **wątrobie**, **śledzionie**, **szpiku kostnym**, **gruczołach wewnętrznego wydzielania**.

Anastomozy

Układ tętniczy posiada specyficzną formę bezpośrednich połączeń układu tętniczego z żylnym z pominięciem układu sieci naczyń włosowatych. Anastomozy modyfikują przepływ krwi w zależności od zapotrzebowania, wspomagając tym samym układ naczyń włosowatych. Ich otwarcie powoduje spadek przepływu włosowatego, natomiast zamknięcie wywołuje efekt odwrotny. Tętnice i żyły mogą łączyć się anastomozami tętniczo-żylnymi jako tzw. anastomozy proste (standardowe). Odchodzące od tętnicy naczynie, początkowo o charakterze tętniczki (odcinek tętniczy anastomozy), następnie tętniczki z bardzo grubą mięśniówką w *tunica media* (odcinek środkowy regulacyjny), w pobliżu żyły płynnie przechodzi w naczynie żylne (odcinek żylny). Do błony anastomoz dodatko-

wo dochodzi wiele włókien nerwowych z układu współczulnego i przywspółczulnego. Występują przede wszystkim w narządach czynnych okresowo (**gruczołach dokrewnych**, **śliniankach**, **żołądku**, **kosmkach jelitowych**, **nerkach**, **kończynach** oraz w **okolicach naturalnych otworów ciała**), przez które przepływa różna ilość krwi zależnie od zapotrzebowania. Gdy narządy są częściowo lub okresowo nieczynne krew pomija naczynia włosowe. Warstwa mięśniowa anastomozy jest dobrze unerwiona, gdyż reguluje ona przepływ krwi przez całe łożysko naczyń włosowatych. W skórze i błonie śluzowej dróg oddechowych jest to podstawowy mechanizm termoregulacji. Dzięki anastomozom ułatwiona jest praca serca, uczestniczą one w termoregulacji. Anastomozy tętniczo-żylne zabezpieczają również narządy przed nadmiernym wychłodzeniem. W miejscu, gdzie one występują, lokalizuje się mięsień kurczący się, gdy krew wpływa do naczyń włosowatych. W skórze anastomozy tętniczo-żylne to **kłębki tętnicze**: poskręcane tętniczki otoczone torebką łącznotkankową. W jej wnętrzu zlokalizowany jest kłębek zwiniętych anastomoz prostych, bez wewnętrznej blaszki sprężystej, otoczony grubą mięśniówką (przypominającą nabłonek wielowarstwowy) nazywaną komórkami nabłonkowatymi (epitelioidalnymi). Kłębki tętnicze posiadają bardzo liczne zakończenia nerwowe. Skurcz anastomoz przyczynia się do hamowanie przepływu krwi (krew płynie przez naczynia włosowate), natomiast rozkurcz – do przepływu krwi przez nie (pominięcie sieci naczyń włosowatych).

Struktury sensoryczne układu krążenia

W skład tych struktur, które są wyspecjalizowanymi skupiskami komórek odbierających bodźce zarówno chemiczne, jak i mechaniczne, wchodzą **komórki kłębkowe** oraz ściśle do nich przylegające **lemocyty**. Oba typy komórek występują w **kłębkach** szyjnym, aortalnym, płucnym oraz ogonowym. Kłębki szyjne i aortalne mają średnicę około 4–6 mm, leżą w rozwidleniu tętnicy szyjnej wspólnej i łuku aorty, są bogato unaczynione. Występują tu grupy dwóch typów komórek: **komórki kłębkowe (receptoryczne)** z ziarnistościami, do których dochodzą zakończenia nerwowe, oraz **komórki osłonkowe**, którymi są zmodyfikowane lemocyty. Komórki kłębkowe monitorują poziom tlenu i przez włókna nerwowe przesyłają sygnały do OUN. Zakończenia te pełnią funkcje **baroreceptorów** reagujących na rozciągnięcie ściany naczynia spowodowane zmianą ciśnienia tętniczego krwi.

Naczyniowy układ limfatyczny

Układ chłonny (limfatyczny, odpornościowy) jest uchyłkiem układu żylnego, składa się z naczyń chłonnych, które są integralną częścią układu krążenia oraz narządów chłonnych (**Tab. 9**). W skład naczyniowego układu limfatycznego wchodzą: naczynia limfatyczne włosowate, naczynia limfatyczne małego i średniego kalibru oraz przewody limfatyczne. Transportują one chłonkę (limfę), tj. związki, które występują w osoczu pozbawionym białek, oraz dodatkowo związki o dużych cząsteczkach, które ze względu na swą wielkość nie mogą być wchłonięte przez naczynia krwionośne włosowate. Do takich wielkocząsteczkowych związków należą białka oraz chylomikrony wchłonięte w jelicie cienkim. Przepływ limfy w naczyniach zależy głównie od skurczów mięśni szkieletowych i ujemnego ciśnienia w klatce piersiowej. Cofaniu się limfy zapobiegają liczne zastawki.

Początkowy odcinek naczyń limfatycznych stanowią naczynie limfatyczne włosowate (średnica około 100 μm). Są kształtu cewek, około 10 razy większe od naczyń krwionośnych włosowatych, rozpoczynają się ślepo na obwodzie ciała w tkance łącznej. Do naczyń dostaje się osocze krwi oraz płyn tkankowy stanowiące chłonkę. Zarówno śródbłonek, jak i błona podstawna naczyń włosowatych limfatycznych ma budowę nieciągłą, umożliwiając przenikanie przez ścianę dużych cząstek oraz komórek. Naczynia limfatyczne występują szczególnie obficie w skórze, błonach śluzowych, torebkach stawowych i maziowych, gruczołach, kościach, śródsierdziu oraz wokół włókien nerwowych. Brak ich jest w **OUN**, **mięśniach szkieletowych**, **chrząstkach**, **szpiku**, **grasicy**, **łożysku** oraz **powierzchownej warstwie endometrium macicy**, co warunkuje tolerancję immunologiczną na rozwijający się zarodek.

Przedłużeniem naczyń włosowatych są małe naczynia limfatyczne, które łączą się w większe nazywane naczyniami limfatycznymi średnimi. **Naczynia limfatyczne małego i średniego** kalibru są zdecydowanie cieńsze niż analogiczne naczynia żylne. Naczynia średniego kalibru mają typową trój-

warstwową budowę oraz posiadają zastawki, które warunkują jednokierunkowy przepływ limfy. Naczynia włosowate przechodzą w większe naczynia limfatyczne, a te w dwa przewody chłonne: **piersiowy** i **prawy**, zaopatrzone w zastawki. Największym naczyniem chłonnym jest **przewód chłonny piersiowy**, który ma długość około 40 cm i uchodzi do lewego kąta żylnego. Zbiera chłonkę z obu kończyn dolnych, miednicy, jamy brzusznej, lewej części klatki piersiowej, lewej kończyny górnej, lewej strony szyi i głowy. W przeciwieństwie do niego **przewód chłonny prawy** jest bardzo krótki i uchodzi do prawego kąta żylnego. Ma średnio około 1,5 cm i zbiera chłonkę z pozostałej części układu chłonnego (prawej części klatki piersiowej oraz prawej strony szyi i głowy). W miejscu połączenia układu limfatycznego i żylnego występują zastawki zabezpieczające przed wnikaniem krwi do naczyń limfatycznych.

Naczynia limfatyczne dzielą się na naczynia: **aferentne (doprowadzające)**, które zbierają chłonkę i dostarczają ją do węzłów chłonnych, oraz **eferentne (odprowadzające)**, dostarczające ją do krwiobiegu. W odróżnieniu od naczyń krwionośnych, które doprowadzają i odprowadzają krew z tkanek, naczynia limfatyczne jedynie odbierają nadmiar składników krwi z tkanek. Ściana naczyń limfatycznych zbudowana jest z trzech warstw. Granica pomiędzy poszczególnymi warstwami jest niewyraźna. *Tunica intima* składa się ze śródbłonka, słabo rozwiniętej tkanki łącznej podśródbłonkowej oraz blaszki granicznej sprężystej wewnętrznej. Stosunek grubości ściany tętnicy, żyły i naczynia limfatycznego biegnących w sąsiedztwie wynosi 7:2:1. *Tunica media* składa się z kilku pokładów miocytów o przebiegu poprzecznym, okrężnym i podłużnym, pomiędzy którymi występują włókna kolagenowe i sprężyste. *Tunica adventitia* ma zmienną grubość, utworzona jest z tkanki łącznej.

Naczynia limfatyczne odgrywają istotną rolę w procesie zapalnym. Równowaga pomiędzy zwiększoną przepuszczalnością naczyń włosowatych a zdolnością naczyń limfatycznych do odprowadzania wynaczynionego płynu jest prawdopodobnie jednym z najistotniejszych mechanizmów kontrolujących powstawanie obrzęku w stanach zapalnych. Jednym z mediatorów wpływających na czynność naczyń limfatycznych są PGs. **Limfa (chłonka)** to płyn tkankowy wzbogacony o komórki układu odpornościowego oraz przesącz z małych naczyń krwionośnych. Drenowany jest do sieci naczyń limfatycznych, którymi poprzez coraz większe naczynia zbiorcze powraca do krwiobiegu. Ma skład podobny do osocza, zawiera mniej białek, różne sole mineralne, składniki odżywcze (np. witaminy) i przeciwciała. Skład chemiczny chłonki zależy od tkanki, z której jest ona zbierana. Ponieważ odpowiada za transport i wymianę składników pomiędzy krwią i tkankami ciała, w różnych odcinkach układu chłonnego jej skład i wygląd mogą się nieco różnić. Skład limfy zależy od metabolitów danej tkanki, może się czasowo zmieniać pod wpływem różnych czynników. Zazwyczaj limfa jest bezbarwna i przejrzysta, jednak w naczyniach chłonnych jelita, gdzie transportuje tłuszcze, ma kolor mlecznożółty, przez co bywa nazywana mleczem.

Tab. 9. Porównanie układu krwionośnego i limfatycznego

Układ krwionośny	Układ limfatyczny
Układ zamknięty – krew krąży w zamkniętym systemie naczyń	Układ otwarty – naczynia otwierają się do przestrzeni międzykomórkowych
Składa się z serca i naczyń krwionośnych	Składa się z naczyń limfatycznych i narządów chłonnych
W naczyniach krąży krew	W naczyniach krąży limfa
Łączy się z układem limfatycznym	Łączy się z układem krwionośnym
Główną funkcją jest transport substancji	Główną funkcją jest zwalczanie infekcji, obrona przed antygenami

Aspekt kliniczny

Obrzęk limfatyczny jest jednym z najczęstszych schorzeń układu limfatycznego. To przewlekły zastój limfy objawiający się nabrzmieniem rąk lub nóg. Nieprawidłowe krążenie limfy doprowadza do opuchlizny, która początkowo nie jest bolesna. Z czasem limfa twardnieje, a następnie pojawia się słoniowacizna oraz duży obrzęk tkanki i skóry. Znacznie zmniejsza to sprawność kończyny, może także powodować zaburzenia równowagi. Obrzęk limfatyczny wiąże się również z powikłaniami, z których najczęstszym jest zakażenie skóry i tkanki podskórnej. U osób z tym schorzeniem może występować też rzadki nowotwór, tzw. mięsak limfatyczny. Należy dążyć do radykalnego leczenia miejscowego, by uniknąć amputacji kończyn.

UKŁAD CHŁONNY (LIMFATYCZNY)

Ogólna histofizjologia układu limfatycznego

Układ limfatyczny (chłonny, immunologiczny) jest zbiorem ściśle ze sobą połączonych systemów odpornościowych (narządy limfoidalne, naczynie chłonne, komórki uczestniczące w reakcjach immunologicznych, przeciwciała, cytokiny), które umożliwiają organizmowi zwalczanie infekcji, obronę przed antygenami, w tym także przed komórkami nowotworowymi. Rozwój układu chłonnego rozpoczyna się około **5. tygodnia życia płodowego**. W tym czasie z mezenchymy powstają **naczynia chłonne** oraz worki chłonne. Jako pierwszy narząd limfatyczny rozwija się **grasica**, która w przeciwieństwie do innych narządów (powstają z **mezodermy)**, wywodzi się zarówno z **mezodermy**, jak i **endodermy**. Z endodermy (brzuszne zachyłki trzecich kieszonek skrzelowych) powstaje nabłonek stanowiący zrąb grasicy. W trakcie życia płodowego grasica jest zasiedlana przez **omnipotencjalne** komórki macierzyste pochodzące ze szpiku, które w grasicy w wyniku podziałów i dojrzewania przekształcają się w **immunokompetentne limfocyty T**. Pierwsze **węzły chłonne** powstają około **3. miesiąca życia płodowego** – z mezenchymy tworzy się torebka oraz zrąb węzła chłonnego. W końcowym okresie życia płodowego do węzła wnikają limfocyty. **Zawiązek śledziony** pojawia się około **5. tygodniu rozwoju płodowego**, stanowi skupisko mezenchymatycznych komórek znajdujących się pomiędzy blaszkami krezki grzbietowej żołądka. Komórki te, proliferując, tworzą torebkę oraz zrąb narządu.

Układ chłonny składa się z centralnych narządów limfatycznych odgrywających zasadniczą rolę w czynnościowym dojrzewaniu limfocytów: **grasicy** i **szpiku kostnego** oraz obwodowych narządów limfatycznych, do których należą: **śledziona**, **węzły chłonne**, **migdałki**. Narządy chłonne odpowiedzialne są za: wytwarzanie limfocytów i komórek plazmatycznych produkujących przeciwciała, produkcję erytrocytów w pewnych okresach życia, funkcję immunologiczną (obronną) organizmu. Narządy limfoidalne centralne zapewniają mikrośrodowisko niezbędne do prawidłowego dojrzewania limfocytów. Narządy limfoidalne obwodowe wychwytują antygeny z tkanek i stanowią miejsce kontaktu antygenów z komórkami układu odpornościowego – limfocytami. System naczyń limfatycznych i krwionośnych umożliwia krążenie limfocytów i łączy narządy limfatyczne w funkcjonalną całość. Najważniejszymi komórkami układu limfatycznego są **limfocyty** (B, T, NK) oraz **komórki prezentujące antygen (komórki dendrytyczne, makrofagi)**, a najważniejszymi cząstkami są **immunoglobuliny** i **receptory limfocytów T wiążące antygen**. Reakcją na antygen jest **odpowiedź (reakcja) immunologiczna**, w wyniku której dochodzi do stanu gotowości organizmu do unieszkodliwiania antygenów, czyli **odporność**. Odporność jest sumą wszystkich występujących naturalnie mechanizmów obronnych, które chronią ludzi przed chorobami. U podstaw działania układu odpornościowego leży jego zdolność do rozróżniania, które komórki w organizmie są własne, a które obce.

Komórki uczestniczące w rozpoznawaniu antygenów oraz rozwijaniu odporności nazywa się **komórkami immunologicznie kompetentnymi**. **Antygenem** jest najczęściej substancja białkowa rozpoznawana przez organizm jako obca i wywołująca odpowiedź układu immunologicznego, w tym produkcję przeciwciał. O właściwościach antygenu, jego wysokiej swoistości decyduje obecność specjalnych ugrupowań chemicznych zwanych determinantą antygenową (**epitopem**). Antygeny mogą być: **własne** (tolerowane przez układ immunologiczny, antygeny zgodności tkankowej: **MHC I** i **II**) i obce (atakowane przez układ immunologiczny, np. bakteryjne, pasożytnicze, wirusowe, przeszczepu). Mają następujące właściwości: **immunogenność** (zdolność wywoływania przeciw sobie swoistej odpowiedzi immunologicznej) oraz **antygenowość** (zdolność swoistego łączenia się z immunoglobulinami i receptorami limfocytów T). Antygeny mające tylko tę drugą właściwość nazywamy **haptenami**. Immunogenność uzyskują one dopiero po połączeniu z nośnikiem, najczęściej cząsteczką białka.

Główny układ antygenów zgodności tkankowej (MHC, HLA) składa się z różniących się osobniczo glikoprotein stanowiących składnik błon komórkowych. W skład tego układu wchodzą cząstki MHC klasy I występujące na powierzchni wszystkich komórek jądrzastych oraz cząstki MHC klasy II obecne na komórkach układu immunologicznego, przede wszystkim limfocytach B, makrofagach i komórkach dendrytycznych. Zasadniczym elementem, dzięki któremu układ odpornościowy może realizować swoje funkcje, są **przeciwciała (immunoglobuliny, Ig)**, czyli białka (głównie produkowane przez

komórki plazmatyczne) swoiście wiążące epitop. Jako część układu odpornościowego u człowieka i innych kręgowców przeciwciała odgrywają zasadniczą rolę w obronie organizmu przed bakteriami i pasożytami zewnątrzkomórkowymi oraz w znacznie mniejszym stopniu pasożytami i bakteriami wewnątrzkomórkowymi. Przeciwciała skierowane przeciw wielu determinantom antygenowym tego samego antygenu to **przeciwciała poliklonalne**. Przeciwciała produkowane przez jeden klon plazmocytów i skierowane przeciw jednej determinancie antygenowej to **przeciwciała monoklonalne**.

Tab. 10. Typy immunoglobulin ludzkich

Izotyp	Komórki, z którymi wiążą się Ig za pośrednictwem Fc	Główne funkcje
IgG	makrofagi, limfocyty B, komórki NK, neutrofile, eozynofile	Ig wtórnej reakcji immunologicznej; aktywuje dopełniacz
IgM	limfocyty B	Ig pierwotnej reakcji immunologicznej; aktywuje makrofagi; służy jako receptor dla limfocytów B
IgA	limfocyty B	obecna w wydzielinach ustrojowych; hamuje proliferację mikroorganizmów
IgD	limfocyty B	służy jako receptor błonowy limfocytów B
IgE	komórki tuczne, bazofile	stymuluje komórki tuczne do uwalniania histaminy, heparyny, leukotrienów; stymuluje eozynofile do uwalniania czynników chemotaktycznych; odpowiedzialna za reakcje anafilaktyczną

Podstawową strukturą immunoglobuliny są cztery łańcuchy polipeptydowe: dwa lekkie i dwa ciężkie. Fragmenty łańcucha lekkiego i ciężkiego mają miejsca wiązania antygenu (region zmienny Fab) warunkujące swoistość przeciwciała. Pozostałą częścią cząsteczki jest region stały Fc mający m.in. zdolność aktywacji dopełniacza indukującego proces fagocytozy. W zależności od budowy łańcuchów ciężkich wyróżnia się pięć różnych strukturalnie klas immunoglobulin: **IgA** (w niewielkiej ilości w surowicy krwi; jest głównym przeciwciałem wydzielin: śliny, łez, mleka, śluzu), **IgG (**około 75% Ig surowicy krwi; przenika przez barierę krew–łożysko), **IgD** (wspólnie z IgM pojawia się w błonie komórkowej wielu limfocytów B jako jedno z pierwszych przeciwciał w życiu osobniczym), **IgM** (około 10% Ig surowicy krwi; pierwsze przeciwciało w życiu osobniczym, produkowane przez limfocyty B, niepobudzone antygenem), **IgE** (wiąże się z receptorami powierzchni komórek tucznych oraz granulocytów zasadochłonnych, powodując ich degranulację). W **Tab. 10** przedstawiono porównanie typów ludzkich immunoglobulin oraz ich funkcje.

Pamięć immunologiczna

Pamięć immunologiczna polega na zdolności organizmu do przyspieszonej i efektywniejszej reakcji immunologicznej na ponowne wniknięcie do organizmu antygenu. U jej podłoża leży szereg zjawisk. Jednym z nich jest wytworzenie w wyniku pierwszego kontaktu z danym antygenem grupy komórek zwanych klonami, które nie zostaną objęte procesem apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki. Należy tutaj nadmienić, iż większość aktywowanych limfocytów (ponad 90%) po wygaszeniu procesu zapalnego w organizmie podlega naturalnemu zjawisku ich eliminowania drogą apoptozy. Pozostała część stanowi właśnie populację gotową nawet po wielu latach odpowiedzieć wybiórczo na ten sam antygen. Tworzenie się komórek pamięci jest podstawą szczepień.

Odporność organizmu

Odporność to brak podatności organizmu na działanie zarazków chorobotwórczych lub ich toksyn. W obrębie układu odpornościowego występują trzy mechanizmy obrony immunologicznej: **mechanizmy ochrony powierzchniowej** (lizozym, kwaśne środowisko), **układ immunologiczny wrodzony** i związane z nim mechanizmy odporności nieswoistej oraz **układ immunologiczny nabyty** i związane z nim mechanizmy odporności swoistej. Ochrona powierzchniowa oraz odporność nieswoista stanowią pierwszą linię obrony i w jej skład wchodzą zarówno komórki immunologiczne (makrofagi, granulocyty, komórki NK, histiocyty), jak i układ dopełniacza, lizozym i interferon.

Odporność nieswoista (wrodzona)

Jest najprostszym mechanizmem obronnym, występującym bez wcześniejszej ekspozycji do pato-

genu, i wywołuje szybką odpowiedź. Cechą czynnościową odporności wrodzonej jest: **szybka reakcja z patogenami**, bez cech swoistości, oraz **brak pamięci immunologicznej**. W jej skład wchodzą mechanizmy obrony powierzchniowej z kwaśnym środowiskiem skóry oraz substancje immunologicznie aktywne w płynach ustrojowych: lizozym, interferon, układ dopełniacza; powierzchnie nabłonkowe (nabłonek wielowarstwowy płaski, nabłonki błon śluzowych; połączenia zamykające pomiędzy komórkami nabłonków; bariery fizjologiczne: skóra + kwaśne pH). Drugim składnikiem układu nieswoistego są komórki dodatkowe układu immunologicznego (neutrofile, makrofagi z właściwościami fagocytarnymi, komórki NK, liczne białka: cytokiny, białka układu dopełniacza). **Cytokiny** są cząsteczkami białkowymi wpływającymi na wzrost i pobudzenie komórek biorących udział w odpowiedzi odpornościowej oraz komórek hemopoetycznych. Mogą wybiórczo pobudzać odpowiedź komórkową lub humoralną, co w połączeniu z ich ilością (ponad 100 opisanych cytokin i wciąż odkrywane nowe) powoduje, że powstaje niezwykle skuteczny, ale także bardzo skomplikowany i czuły system powiązań pomiędzy komórkami układu odpornościowego.

Odporność swoista (nabyta)

Jeśli układ nieswoisty zawiedzie, dochodzi do aktywacji układu swoistego w następstwie kontaktu komórek głównych układu immunologicznego (komórek prezentujących antygen – APC oraz limfocyty) z patogenem. W konsekwencji rozwija się reakcja immunologiczna ukierunkowana na określony typ antygenu. W następstwie tej reakcji powstaje również pamięć immunologiczna. Mechanizmy odporności swoistej umożliwiają precyzyjną reakcję przeciw określonemu antygenowi. Odporność swoistą zapewniają limfocyty B i T. Należy pamiętać, iż na każdym etapie odpowiedzi immunologicznej oba typy odporności ściśle ze sobą współdziałają. Cechami czynnościowymi takiej odporności są: odpowiedni czas (około 5–7 dni) dla skutecznej reakcji z patogenami, pamięć immunologiczna, restrykcja klonalna receptorów rozpoznających antygen, nieograniczona liczba swoistości dla potencjalnych antygenów, różnorodność swoistości receptorów. Swoistość określa selektywne, czyli wybiórcze, łączenie się przeciwciała lub receptora limfocytu z określonym antygenem (**Tab. 11**).

Tab. 11. Mechanizmy odporności immunologicznej

Mechanizmy odporności nieswoistej (naturalnej)	Mechanizmy odporności swoistej
Fizyczna bariera nabłonków (skóra i błony śluzowe) Obrona chemiczna (niskie pH, lizozym, interferony, fibronektyna) Fagocytoza przez makrofagi i neutrofile Reakcje cytotoksyczne związane z komórkami NK Reakcje cytotoksyczne związane z układem białek dopełniacza	Odporność humoralna: limfocyty B, komórki plazmatyczne Odporność komórkowa: limfocyty T

Ze swoistym układem immunologicznym związane są dwa typy odpowiedzi immunologicznej: **humoralna** oraz **komórkowa**.

Odpowiedź humoralna

Oparta jest na produkcji przez komórki plazmatyczne przeciwciał skierowanych przeciw odpowiednim antygenom (patogenom). Komórka plazmatyczna produkuje tylko jeden typ przeciwciał o wysokim powinowactwie skierowanym przeciwko określonemu antygenowi. Limfocyty B posiadają na powierzchni receptory – cząsteczki immunoglobulin. Każdy limfocyt B może produkować immunoglobuliny przeciwko konkretnemu antygenowi (a dokładniej: epitopowi).

Etapy odpowiedzi humoralnej:

- związanie antygenu z receptorem limfocytu B,
- limfocyt B pochłania, przetwarza i prezentuje antygen wraz z MHC II,
- rozpoznanie kompleksu przez limfocyt Th2,
- limfocyt Th2 wydziela cytokiny aktywujące limfocyt B,
- proliferacja limfocytu B prowadząca do powstania klonów,
- przekształcenie klonów limfocytu B w plazmocyty,
- produkcja przez plazmocyty ogromnej ilości immunoglobulin przeciwko antygenowi, który rozpoczął reakcję,
- eliminacja kompleksów antygen–immunoglobulina przez makrofagi i eozynofile.

Na etapie powstawania klonów niektóre limfocyty B nie przekształcają się w komórki plazmatyczne. Część limfocytów B staje się limfocytami B pamięci.

Odpowiedź komórkowa

Wymaga uprzedniego związania się antygenu z komórką APC (komórka dendrytyczna, makrofag). Kluczową rolę w komórkowej odpowiedzi immunologicznej odgrywają limfocyty T oraz komórki prezentujące antygen.

Etapy odpowiedzi komórkowej:

- rozpoznanie obcego antygenu związanego z komórką przez limfocyt Tc i limfocyt TH1,
- limfocyt TH1 aktywuje limfocyt Tc,
- proliferacja limfocytu Tc,
- kontakt limfocytów Tc z komórkami obcymi antygenowo,
- limfocyty Tc zabijają obce antygenowo komórki, wydzielając specjalne białka: **perforyny** (wbudowują się w błonę komórkową atakowanej komórki i tworzą w niej stale otwarte kanały) i **granzymy** (wnikają do wnętrza atakowanej komórki i indukują proces apoptozy).

Niektóre limfocyty Tc pozostają jako limfocyty T pamięci. Na etapie powstawania klonów część limfocytów Tc staje się limfocytami Tc pamięci (**Tab. 12**).

Tab. 12. Typy odporności immunologicznej

Odporność bierna (w wyniku dostarczania do organizmu przeciwciał)	**Odporność czynna** (w wyniku kontaktu organizmu z antygenem).
Przeciwciała transferowane do płodu drogą łożyska (**odporność naturalna**) Przeciwciała uzyskiwane drogą immunizacji (**surowica odpornościowa** np. przeciwtężcowa, **odporność sztuczna**) Antytoksyny (przeciwciała przeciw toksynom np. błonicy, **odporność sztuczna**)	Dzieli się na: – **naturalną** (przechorowania) – **sztuczną** (szczepionki) – biorą w niej udział następujące komórki: • limfocyty T • limfocyty B • komórki prezentujące antygen (komórki dendrytyczne)

Główne komórki układu limfatycznego

Po opuszczeniu centralnych narządów limfatycznych limfocyty T i B gromadzą się głównie w odpowiednich obszarach obwodowych narządów limfatycznych:

- **limfocyty T w obszarach grasiczozależnych**,
- **limfocyty B w obszarach grasiczoniezależnych**.

Między urodzeniem a 12.–14. rokiem życia zwiększa się wielokrotnie liczba limfocytów i masa narządów limfatycznych, pojawiają się dojrzałe komórki prezentujące antygeny. Pomiędzy 14. a 20. rokiem życia układ immunologiczny podlega dużej inwolucji, która później w mniejszym stopniu zachodzi stopniowo aż do starości. Najważniejszymi komórkami układu limfatycznego są **limfocyty** oraz **komórki APC** (**Tab. 13**).

Tab. 13. Komórki zaangażowane w reakcje immunologiczne

Typ typ komórki	**Marker kliniczny**	**Główne funkcje**
LIMFOCYTY Limfocyty B	CD9, 19, 20 i 24	produkcja przeciwciał, prezentacja antygenu Komórkowe reakcje immunologiczne
Limfocyty T	Antygen CD2 i 3	
– pomocnicze	Antygen CD4	
– cytotoksyczne	Antygen CD8	
Limfocyty NK	Antygen CD94	cytotoksyczna odpowiedź immunologiczna
KOMÓRKI POMOCNICZE Makrofagi (monocyty)	Antygen CD68	odporność nieswoista, prezentacja antygenu
Komórki dendrytyczne	Antygen CD1a	Prezentacja antygenu
KOMÓRKI EFEKTOROWE Makrofagi	Antygen CD68	fagocytoza
Limfocyty T cytotoksyczne	Antygen CD8	reakcja cytotoksyczna
Neutrofile	Antygen CD45	fagocytoza

Limfocyty

Limfocyty T

Wygląd limfocytów T zależy od ich aktywności. We krwi obwodowej wyróżniamy limfocyty małe, stanowiące do 90% wszystkich limfocytów T. Cechują się małym jądrem ze zbitą chromatyną oraz słabo widocznym rąbkiem cytoplazmy. Limfocyty te cyrkulują pomiędzy narządami limfatycznymi a krążeniem systemowym. Drugi typ limfocytów (obejmujący 60% populacji limfocytów) nazywamy limfocytami dużymi (aktywnymi). Posiadają one duże, pofałdowane jądro z jąderkiem. Ten rodzaj limfocytów trafia do krążenia systemowego z tkanek po kontakcie z różnymi antygenami. Pobudzone limfocyty T można wykazać w tkankach, stosując przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko antygenowi (markerowi) powierzchniowemu CD38. Antygen ten należy do kilkuset innych markerów powierzchniowych wcho-

dzących w skład międzynarodowego systemu klasyfikacyjnego pozwalającego na wykazanie obecności na powierzchni komórek różnych antygenów zgrupowanych w systemie **CD** (ang. *cluster of differentiation*). Markery CD przyczyniają się do wzajemnej interakcji i przylegania komórek z następową aktywacją limfocytów T. Limfocyty T wykazują obecność antygenów CD2, CD3, CD7 oraz **TCRs**. Receptory TCR są glikoproteinami, występują w konfiguracji α i β i jest ich około 20 tys. Pod względem obecności na powierzchni plazmalemmy receptorów CD4 i CD8 limfocyty T podzielono na trzy grupy:

1. **Limfocyty T pomocnicze (Th).** W swojej błonie komórkowej oprócz glikoprotein TCR i CD3 posiadają swoistą glikoproteinę **CD4**$^+$. Reagują na antygeny pośrednio przez wydzielanie **cytokin**, **interleukin** oraz **limfokin**. W zależności od wydzielanych przez nie cytokin dzielą się jeszcze na **limfocyty pomocnicze Th1** i **Th2**. **Limfocyty pomocnicze Th1** wzmagają odpowiedź typu komórkowego i wytwarzają cytokiny prozapalne, głównie **interleukinę 2** (IL-2), **interferon γ** (IFN-γ) oraz TNF-β. Cytokiny stymulują fagocytozę i reakcje cytotoksyczne prowadzone przez makrofagi. Ten rodzaj limfocytów cechuje obecność markera powierzchniowego **CD26**. **Limfocyty pomocnicze Th2** produkują **cytokiny**: **IL-4**, **IL-5**, **IL-9**, **IL-10**. Pierwsza z nich stymuluje produkcję przeciwciał skierowanych przeciw pasożytom zewnątrzkomórkowym, druga nasila odpowiedź immunologiczną ze strony eozynofili. Uważa się, że limfocyty Th2 uczestniczą głównie w reakcja alergicznych, wykazują obecność markera powierzchniowego **CD30**.
2. **Limfocyty cytotoksyczne (Tc).** W swojej błonie komórkowej oprócz glikoprotein TCR i CD3 mają też swoistą glikoproteinę **CD8**$^+$. Ich rolą jest eliminowanie innych komórek odbieranych przez organizm jako obce (komórek zainfekowanych, nowotworowych, transplantowanych).
3. **Limfocyty T regulatorowe (Treg) lub supresorowe,** tłumią odpowiedź immunologiczną i na swojej powierzchni mają TCR i **CD4**$^+$ **i CD 25**$^+$**.**

Limfocyty B

Różnią się od limfocytów T zarówno miejscem dojrzewania, jak i funkcją. Są miejscem syntezy i wydzielania przeciwciał zwanych immunoglobulinami **(Ig)**, które odpowiadają za **odporność typu humoralnego**. Limfocyty B obok komórek dendrytycznych są głównymi komórkami prezentującymi antygen. Dojrzałe limfocyty B produkują immunoglobulinę IgM oraz IgD, która przyłącza się do ich powierzchni. Obie te immunoglobuliny związane są z dwiema innymi immunoglobulinami błonowymi: Igα oraz Igβ i tworzą kompleks receptorowy limfocytów B. W odróżnieniu od limfocytów T, limfocyty B rozpoznają antygeny niezwiązane z układem MHC.

Limfocyty NK

Pochodzą od wspólnej komórki progenitorowej limfocytów. Jako jedyne limfocyty nie podlegają dojrzewaniu komórkowemu (limfocyty T w grasicy, a limfocyty B w węzłach chłonnych) i nie wymagają do swojej aktywacji dodatkowych czynników takich jak cytokiny. Stanowią 5–10% całkowitej populacji krążących limfocytów. Dojrzałe limfocyty NK po czasowym krążeniu we krwi osiedlają się w różnych narządach. Relatywnie dużo komórek NK jest w wątrobie, gdzie stanowią 50% populacji limfocytów. Są to komórki mające zdolność do bezpośredniej cytotoksyczności w stosunku do pewnych transformowanych komórek (komórek zainfekowanych, nowotworowych). Głównym ich zadaniem jest uczestnictwo we wczesnych fazach odpowiedzi nieswoistej oraz nadzorze immunologicznym (odpowiedź spontaniczna; bez uczulenia; cytotoksyczna wobec komórek infekowanych lub nowotworowych). Dzieje się tak ze względu na to, że komórki NK podlegają aktywacji, gdy sprawdzana przez nie komórka organizmu nie ma na swojej powierzchni białek MHC klasy I lub gdy ich stężenie jest obniżone. Taka sytuacja jest powszechna przy zakażeniach wirusowych oraz w przypadku komórek nowotworowych. Mechanizm cytotoksycznego oddziaływania na komórki jest podobny do działania limfocytów cytotoksycznych T. Po rozpoznaniu komórki docelowej komórki NK wydzielają **perforyny**, **glikoproteiny** oraz **enzymy proteolityczne granzymy**. W konsekwencji doprowadza to do lizy komórki. Markerami specyficznymi dla komórek NK są głównie antygeny **CD16**, **CD56** oraz **CD94**.

Komórki prezentujące antygen (APC)

1. **„Profesjonalne" (działają spontanicznie):** makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki dendrytyczne w tkance limfoidalnej, komórki

splatające się w tkance limfoidalnej, komórki Langerhansa w naskórku i innych nabłonkach (jama ustna, drogi oddechowe), limfocyty B.
2. **„Nieprofesjonalne" (wymagają stymulacji cytokinami):** komórki nabłonkowe zrębu grasicy, komórki śródbłonka naczyń, fibroblasty, komórki mikrogleju.
3. „Profesjonalne" APC z wyjątkiem limfocytów B mają receptory rozpoznające wzorzec. APC pochłaniają antygen, nadtrawiają go (w lizosomach, niekiedy w proteasomach) i wystawiają jego fragmenty (**epitopy**) na swoją błonę komórkową razem z antygenem MHC II – prezentując w ten sposób antygen limfocytom T.

Makrofagi

Wywodzą się z monocytów, które przeszły z krwi obwodowej do tkanek. W zależności od tkanki przyjmują różną nazwę. W wątrobie noszą nazwę **komórek Browicza-Kupffera**, w kościach – **osteoklastów**, w OUN – **mikrogleju**. Migrują do obszarów zapalenia przyciągane m.in. przez białko C5a układu dopełniacza. Są komórkami fagocytarnymi z dużą ilością lizosomów i fagosomów. Do podstawowych immunologicznych funkcji makrofagów należą: prezentacja antygenów limfocytom T w węzłach chłonnych lub śledzionie oraz produkcja i wydzielanie cytokin, w szczególności IL-1 oraz TNF-α. W odróżnieniu od komórek dendrytycznych i limfocytów B, nie mają pierwotnie cząstek MHC klasy II. Syntetyzują je *de novo* dopiero w wyniku stymulacji przez interferon INF-γ.

Komórki dendrytyczne

Charakteryzują się obecnością długich wypustek cytoplazmatycznych będących w stałym ruchu, dużych stężeń antygenów MHC klasy I i II oraz znacznej liczby markerów powierzchniowych, w tym CD1a oraz CD40. Są pochodzenia szpikowego. Po osiedleniu się w tkankach wychwytują obce antygeny, a następnie drogą naczyń limfatycznych dostarczają je do węzłów lub drogą naczyń krwionośnych do śledziony celem ich prezentacji pomocniczym limfocytom T. Komórki dendrytyczne ze względu na funkcję podzielić można na:
1. **Komórki dendrytyczne niedojrzałe** obecne w narządach nielimfatycznych (skórze, błonach śluzowych), gdzie pełnią funkcję wartowniczą polegającą na wychwycie i transporcie antygenów do węzłów chłonnych lub śledziony. Cechują się zdolnością fagocytarną związaną z obecnością na ich powierzchni receptorów dla Fc immunoglobulin oraz receptorów mannozowych.
2. **Komórki dendrytyczne dojrzałe** osiadłe w narządach limfatycznych tracą zdolności fagocytarne. Ponadto tracą receptory Fc (receptory dla immunoglobulin) oraz receptory mannozowe, natomiast zyskują silną ekspresję cząstek zaangażowanych w aktywację limfocytów T, takich jak B7, ICAM-1 czy IL-12. Główną funkcją dojrzałych komórek dendrytycznych staje się prezentacja antygenów niepobudzonym limfocytom T (ang. *naive T cells*), które przekształcają się w komórki efektorowe (ang. *effector T cells*).

Inny podział dzieli komórki dendrytyczne na:
1. **Komórki dendrytyczne mieloidalne**, które mogą się różnicować pod wpływem czynnika GM-CSF oraz interleukiny 4 wydzielanej przez monocyty. Wydzielają one duże ilości interleukiny 12 i preferencyjnie indukują aktywację limfocytów pomocniczych Th1.
2. **Komórki dendrytyczne limfoidalne** indukujące limfocyty pomocnicze Th2.

Tkanka limfoidalna

Większość limfocytów występuje poza krwią, w tkankach, gdzie tworzą układy o znacznie wyższym stopniu organizacji niż inne komórki pochodzenia szpikowego. Jedynie część limfocytów to komórki swobodnie migrujące. Pozostałe zasiedlają tkankę łączną siateczkowatą i razem z nią tworzą tkankę limfoidalną, która pełni funkcje **obronne**, ponieważ jest podstawowym terenem reakcji immunologicznych. Ogólny schemat jej budowy przypomina tkankę szpikową. Zasadniczą różnicą jest to, że wolnymi komórkami, które się w niej dzielą i różnicują, są prawie wyłącznie limfocyty. Tkanka limfoidalna stanowi zrąb dla narządów limfatycznych. Zbudowana jest z komórek siateczki wzmocnionych włóknami srebrochłonnymi oraz komórek dendrytycznych kształtu gwiaździstego z licznymi długimi wypustkami podobnymi do dendrytów. W oczkach utworzonych przez komórki siateczki występują także makrofagi, komórki plazmatyczne, fibroblasty i powstające limfocyty. Komórki dendrytyczne rozpoznają i wiążą do swojej powierzchni antygeny (np.

bakterie), które prezentują limfocytom. Makrofagi również mają zdolność prezentowania obcych antygenów limfocytom.

Komórki dendrytyczne mogą długo utrzymywać antygeny na swojej powierzchni, dzięki czemu uczestniczą w długotrwałej pamięci immunologicznej oraz prezentacji antygenów limfocytom T i B. Głównym miejscem występowania tkanki limfoidalnej są narządy limfatyczne. Istnieją dwie formy tkanki limfoidalnej: **grudkowa** (głównie limfocyty B), w której limfocyty są zorganizowane w kuliste obszary zwane grudkami chłonnymi, oraz **rozproszona** (limfocyty T i B), w której limfocyty są rozmieszczone bezładnie. Znaczną jej ilość spotykamy w ścianach przewodów stykających się pośrednio ze środowiskiem, zwłaszcza w układzie pokarmowym i drogach oddechowych – tzw. tkanka limfoidalna związana z błonami śluzowymi (ang. *mucosa-associated lymphatic tissue*, MALT, O-MALT, D-MALT). Występuje ona głównie w błonie śluzowej: przewodu pokarmowego (GALT), dróg oddechowych (ang. *bronchus-associated lymphoid tissue*, BALT), nosa (ang. *nose-associated lymphoid tissue*, NALT), krtani (ang. *larynx-associated lymphoid tissue*, LALT), skóry (ang. *skin-associated lymphoid tissue*, SALT), spojówki oka (ang. *conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye*, CALT), układu rozrodczego (ang. *genital organ-associated lymphoid tissues*, GOALT), sromu i pochwy (ang. *vulvo-vaginal-associated lymphoid tissue*, VALT), jąder (ang. *testis-associated lymphoid tissue*, TALT). Koncepcja wspólnego układu odpornościowego dla błon śluzowych powstała w wyniku obserwacji, iż aktywacja limfocytów w jednym obszarze powodowała ogólnoustrojową odporność w błonach śluzowych innych narządów, takich jak płuca czy układ moczowo-płciowy.

Obok grudek można spotkać także pojedyncze limfocyty B, komórki plazmatyczne, limfocyty T oraz limfocyty NK. W błonie surowiczej pokrywającej jamę otrzewnej i opłucnej występują również skupiska komórek, głównie limfocytów i makrofagów. Noszą one nazwę **plamek mlecznych**. Są one szczególnie dobrze rozwinięte u dzieci, zanikając stopniowo u osób dorosłych, będąc źródłem makrofagów i limfocytów jamy opłucnowej i otrzewnej. Szczególną rolę obronną w obrębie tkanki limfatycznej błony śluzowej pełnią **komórki Panetha** występujące w dnach gruczołów jelitowych (kryptach Liberkühna). Komórki te syntetyzują szereg białek, takich jak lizozym, fosfolipaza A2, a także defensyny α. Białka te uwalniane są z komórek Panetha pod wpływem zetknięcia się ich z obcymi patogenami (bakteriami). Podstawową funkcją układu limfatycznego błon śluzowych jest wytwarzanie przez komórki plazmatyczne przeciwciał typu **IgA**. Immunoglobulina ta po wytworzeniu wiąże się z jej receptorem na wewnętrznej powierzchni enterocytu i drogą endo- oraz transcytozy jest uwalniana w mechanizmie egzocytozy do śluzu jelitowego, stanowiąc główny składnik bariery immunologicznej dla patogenów. Innymi składnikami tej bariery są: śluz, kwaśne pH czy naturalna flora bakteryjna.

Aspekt kliniczny

Zespół nabytego niedoboru odporności, **zespół nabytego upośledzenia odporności**, **AIDS** to choroba wywoływana przez wirus **HIV**, prowadząca do postępującego upośledzenia odporności osoby zakażonej i ostatecznie do rozwoju zespołu nabytego niedoboru odporności. W jej przebiegu dochodzi do coraz głębszego upośledzenia mechanizmów odpornościowych i w konsekwencji do występowania infekcji oraz nowotworów oportunistycznych.
U części chorych w ostrej fazie infekcji pojawia się niecharakterystyczna choroba grypopodobna zwana **ostrą chorobą retrowirusową**, jednak u większości mimo replikacji wirusa, spadku limfocytów $CD4^+$ i postępującego upośledzenia funkcji układu immunologicznego AIDS przez pewien okres przebiega bezobjawowo. Faza objawowa, której wyrazem są rozwijające się zakażenia oportunistyczne i nowotwory, jest następstwem znacznego obniżenia odporności. Ostatecznie dochodzi do rozwoju zespołów chorobowych spełniających kliniczne kryteria rozpoznania zespołu nabytego niedoboru odporności. AIDS jest rozpoznawany również przy spadku liczby limfocytów $CD4^+$ poniżej 200 komórek na mikrolitr.

Grudka chłonna

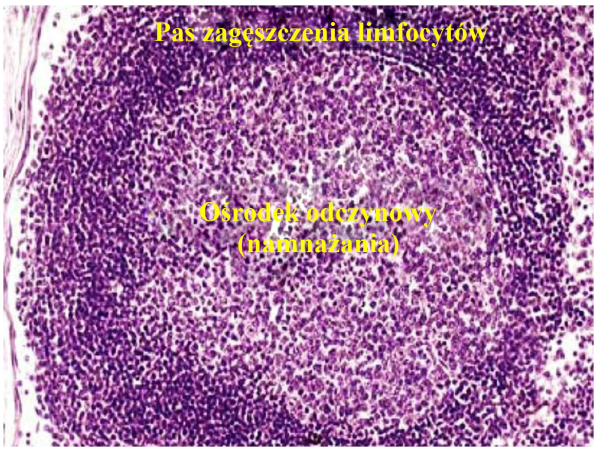
Jednostką strukturalną większości tych narządów z wyjątkiem grasicy są grudki chłonne. Są kształtu owalnego lub kulistego średnicy około 0,2–1 mm, nie posiadają torebki łącznotkankowej, a rusztowanie tej struktury tworzy tkanka limfoidalna. Wewnątrz grudki chłonnej wyróżnia się

ośrodek rozmnażania (namnażania, odczynowy) oraz położony na odwodzie **pas zagęszczenia limfocytów (mankiet)** (**Fot. 96**). Ośrodek rozmnażania barwi się metodą H+E jaśniej, ponieważ występują w nim: komórki macierzyste (pluripotencjalne), limfoblasty, prolimfocyty cechujące się w swojej budowie niewielkim jądrem i znaczną ilością kwasochłonnej cytoplazmy. Nazwano go również ośrodkiem odczynowym, ponieważ zachodzą tutaj reakcje obronne. Ta część grudki posiada trzy obszary: **ciemny (centralnie)**, w którym dochodzi do podziału limfocytów B (centroblastów), **jasny podstawny**, w którym wbudowane są receptory immunoglobulinowe (IgM, IgD), oraz **jasny szczytowy**, w którym dochodzi do przekształcenia w komórki przejściowe pomiędzy limfocytami B a plazmocytami lub w limfocyty B pamięci. Pas zagęszczenia jest ciemniejszy, ponieważ zawiera dojrzałe limfocyty. Produkowane są głównie limfocyty B. Znajdują się tu też komórki plazmatyczne, makrofagi (monocyty) i fibroblasty oraz w niewielkiej ilości limfocyty T. Taką budową cechują się grudki chłonne zwane **wtórnymi**, które zetknęły się z antygenami.

Drugim rodzajem grudek są **pierwotne**, spotykane u płodów i noworodków, których organizm nie zetknął się jeszcze z antygenami. Wykazują jednorodną budowę, występują małe limfocyty B równomiernie rozmieszczone w oczkach tkanki limfoidalnej i pomiędzy wypustkami komórek dendrytycznych. Grudki chłonne występują pojedynczo (**grudki chłonne samotne – w błonie śluzowej i podśluzowej układu pokarmowego**, **układu moczowo-płciowego** i **oddechowego** oraz **gruczołów sutkowych**) lub w skupiskach, grupach od kilku do ponad 20 jako **grudki chłonne skupione** w tkance łącznej włóknistej luźnej, tworząc tzw. MALT.

Ze względu na specyficzną lokalizację i znaczenie w odpowiedzi immunologicznej wśród grudek chłonnych skupionych wyróżniono: **migdałki**, **kępki Peyera** w błonie podśluzowej jelita krętego (naprzeciwko przyczepu krezki, u człowieka do 40 cm długości), **grudki chłonne skupione wyrostka robaczkowego**. Cechą wspólną tych skupisk tkanki chłonnej jest występowanie w otaczającym ich nabłonku tzw. **komórek M**. Komórki te zamiast mikrokosmków mają mikrofałdy pokryte glikokaliksem, stąd też ich nazwa. Drugą ich cechą jest obecność wpukleń błony komórkowej, które tworzą charakterystyczne kieszonki, w których lokalizują się limfocyty T i B (większość to komórki pamięci immunologicznej).

Główną funkcją komórek M jest wychwytywanie patogenów i przenoszenie ich w głąb błony śluzowej, gdzie w wyniku reakcji z komórkami dendrytycznymi dochodzi do uruchomienia odpowiedzi immunologicznej. Kępki Peyera stanowią główny obszar indukcji odpowiedzi immunologicznej w błonach śluzowych. Dochodzi w nich do wytwarzania limfoblastów zwanych IgA(+), które są prekursorami plazmocytów obecnych w błonach śluzowych i wytwarzających immunoglobulinę IgA. Przewlekłe reakcje zapalne powodują pojawienie się grudek chłonnych z ośrodkami rozmnażania w narządach nielimfatycznych. Takie skupiska tkanki limfoidalnej można zaobserwować w tarczycy w przebiegu zapalenia Hashimoto, w maziówce w reumatoidalnym zapaleniu stawów czy w błonie wewnętrznej tętnic objętych miażdżycą. W trakcie zwykle ostrej reakcji zapalnej mogą pojawić się skupiska nacieków komórkowych limfocytarnych. Cechą, która je odróżnia od grudek limfatycznych, jest nieregularny kształt i brak ośrodków rozmnażania.



Fot. 96. Grudka limfatyczna wtórna z migdałka H+E

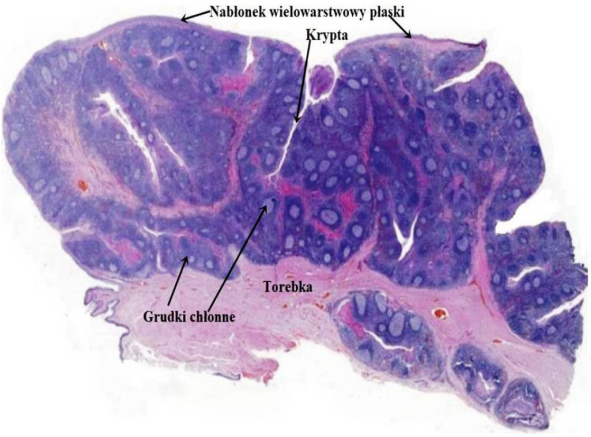
Migdałki

Znajdują się w obrębie jamy nosowo-gardłowej i tworzą tzw. **pierścień Waldeyera**. Od światła jamy nosowej lub gardłowej oddziela je nabłonek, który wnikając w głąb, tworzy krypty (**brak ich w migdałku gardłowym**), wzdłuż których leżą grudki chłonne. Grudki chłonne ułożone są pojedynczo lub w skupiskach pod nabłonkiem w miejscu skrzyżowania odcinka dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Miejsce to jest ważne w aspekcie funkcji obronnych układu immunologicznego czło-

wieka. Wyróżnia się migdałki: **podniebienne**, **językowe** i **gardłowe**.

Migdałki podniebienne

Są to parzyste struktury położone pomiędzy podniebieniem miękkim a łukami podniebienno-gardłowymi, pokryte nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym. Nabłonek, wnikając w głąb tkanki limfatycznej, tworzy 10–20 głębokich **krypt**. Nabłonek krypt w obrębie ich jest nieciągły, obfity w limfocyty. Światło krypt zawiera złuszczone komórki nabłonka, limfocyty, granulocyty i bakterie (**Fot. 97**).



Fot. 97. Migdałek podniebienny (H+E)

Migdałki językowe

Znajdują się u nasady języka, są mniejsze niż inne migdałki i jest ich zazwyczaj kilka. Nabłonek wielowarstwowy płaski tworzy tutaj jedną kryptę, wzdłuż której układają się grudki chłonne.

Migdałek gardłowy

Stanowi pojedynczą strukturę w tylno-górnej części gardła. Dla odmiany jest pokryty nabłonkiem wielorzędowym walcowatym migawkowym oraz tylko częściowo nabłonkiem wielowarstwowym płaskim. W odróżnieniu od dwóch pozostałych migdałków nabłonek nie tworzy krypt. Jego miąższ składa się z grudek chłonnych i licznych limfocytów leżących pomiędzy nimi. Wśród innych migdałków wyróżnić można migdałki nagłośniowe, trąbkowe oraz krtaniowe.

Aspekt kliniczny

Zapalenie migdałków, a właściwie **zapalenie gardła i migdałków**, jest infekcyjną chorobą układu chłonnego gardła. Powstaje ona na skutek namnożenia się bakterii, które naturalnie występują w gardle i zwykle nie doprowadzają do wywołania infekcji. W niektórych przypadkach dochodzi jednak do bardzo gwałtownego wzrostu szkodliwej flory bakteryjnej. Najczęstszą przyczyną schorzenia są wirusy (70–85%), które bezpośrednio atakują gardło (wirus *Epsteina-Barr*, wirus *Herpes simplex*, wirus *Coxackie*).

Węzły chłonne

Są obwodowymi narządami limfatycznymi włączonymi w limfobieg, dzięki czemu chłonka, przepływając przez węzeł, jest oczyszczana i wzbogacana w limfocyty. Węzły chłonne są bardzo wydajnym narządem filtracyjnym. Wprowadzenie do naczyń limfatycznych doprowadzających bakterii, a następnie ocena ilości bakterii, które opuściły węzeł, wykazała, że węzły zatrzymują 99% antygenów. Ta zdolność filtracji ma też negatywne znaczenie. Zatrzymywane w węźle komórki nowotworowe przełamują zwykle reakcje immunologiczne skierowane przeciw nim i często w nim proliferują. Określa się to jako przerzuty nowotworowe do węzłów chłonnych. Ważne jest zatem, aby usunięciu nowotworu towarzyszyło usunięcie okolicznych węzłów chłonnych.

Węzły chłonne są kształtu fasolowatego, wielkości od kilku mm do 2 cm, opasane torebką łącznotkankową zwykle otoczoną tkanką tłuszczową, od której w kierunku rdzenia odchodzą beleczki zbudowane z tkanki łącznej zwartej o utkaniu nieregularnym, zwane **beleczkami promienistymi/łącznotkankowymi**. Torebka, beleczki oraz tkanka łączna limfoidalna tworzą zrąb węzła. W skład tej ostatniej wchodzą wyspecjalizowane fibroblasty zwane komórkami retikularnymi ukierunkowanymi na syntezę włókien kolagenowych III typu (retikulina). Komórki te cechują się licznymi i cienkimi wypustkami cytoplazmatycznymi stykającymi się z pęczkami włókien retikulinowych. Do wypukłej powierzchni węzła dochodzą liczne naczynia chłonne doprowadzające, a we wnęce znajdują się mniej liczne naczynia chłonne odprowadzające. Naczynia w węźle zaopatrzone są w zastawki, których głównym zadaniem jest zapobieganie cofaniu się chłonki oraz porcjowanie odpowiedniej jej ilości wchodzą-

cej do węzła chłonnego. Rusztowaniem dla węzła chłonnego jest tkanka łączna limfoidalna oraz beleczki łącznotkankowe.

U człowieka i większości gatunków zwierząt w narządzie wyróżnia się obwodowo położoną **korę** z licznymi grudkami chłonnymi wytwarzającymi limfocyty B, komórki plazmatyczne, komórki dendrytyczne oraz makrofagi, pooddzielanymi od siebie beleczkami łącznotkankowymi. Grudki chłonne noszą nazwę **strefy grasiczoniezależnej**. Centralnie zlokalizowany jest **rdzeń z pasmami rdzennymi** utworzonymi przez limfocyty B i T. **Strefa podkorowa** (kora głęboka) leżąca poniżej kory zawiera głównie (około 70%) limfocyty pomocnicze T ($CD4^+$). Z tego powodu ta część węzła nosi nazwę **strefy grasiczozależnej**. **Rdzeń** zbudowany jest ze sznurów tkanki limfoidalnej otaczającej liczne mikronaczynia. W części korowej zlokalizowane są skupiska tkanki limfoidalnej zwane **grudkami chłonnymi**. W przypadku dotarcia antygenu do węzła drogą krwi lub chłonki (związanego z komórkami APC lub niezwiązanego) dochodzi do pobudzenia limfocytów $CD4^+$, a następnie limfocytów B grudki. Skutkiem kooperacji: limfocyt B – limfocyt T/$CD4^+$ oraz współdziałania komórek dendrytycznych grudki tworzą się centra rozmnażania. Dochodzi w nich do licznych mitoz zwielokrotniających liczbę pobudzonych limfocytów B. W efekcie ich następowego dojrzewania przekształcają się w komórki plazmatyczne gotowe do produkcji określonego przeciwciała. Komórki plazmatyczne wywędrowują z grudek, przemieszczając się do pasm rdzennych. Część przykorowa jako strefa grasiczozależna zawiera głównie skupiska limfocytów T tworzących tkankę limfoidalną rozproszoną, **komórki dendrytyczne splatające się**, które pochodzą z narządów nielimfatycznych (komórki Langerhansa), a także liczne postkapilarne żyłki z wysokim śródbłonkiem (sześciennym). Główną rolą komórek dendrytycznych splatających się w tej części węzła jest prezentowanie antygenu limfocytom T. Limfocyty z kory i części przykorowej wędrują do **rdzenia**, który stanowi środkową część węzła. Zarówno limfocyty, jak i komórki plazmatyczne, makrofagi oraz fibroblasty układają się w pasma zwane **pasmami (sznurami) rdzennymi**. W tej części narządu znajdują się także liczne postkapilarne żyłki z charakterystycznym sześciennym (wysokim) śródbłonkiem.

Tkanka limfoidalna tworzy w węźle cztery rodzaje **zatoki**: dwa w obrębie kory i dwa w obrębie rdzenia. W **obrębie kory**:

- **zatoki brzeżne (podtorebkowe)** między torebką łącznotkankową a grudkami chłonnymi,
- **zatoki beleczkowe (promieniste)** między beleczkami a grudkami chłonnymi.

W obrębie rdzenia:

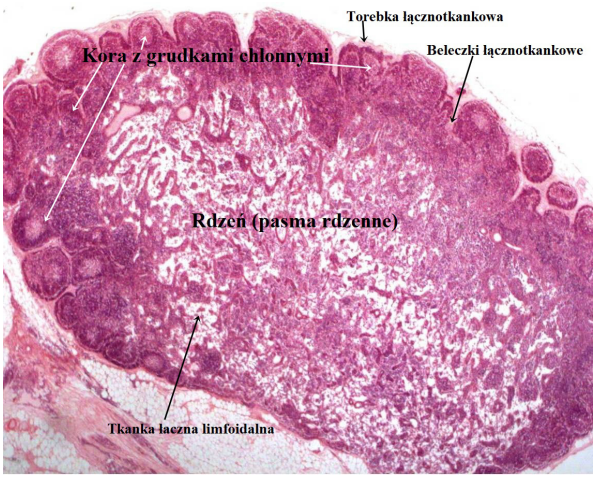
- **zatoki rdzenne (centralne**) między pasmami rdzennymi oraz
- **zatoki wnękowe (końcowe)** przy wnęce węzła.

Naczynia limfatyczne zbiorcze doprowadzające dzięki zastawkom oraz miocytom warunkują jednokierunkowy (do węzła) przepływ limfy przez **zatoki brzeżne (podtorebkowe)**, **promieniste** (**beleczkowe)** w kierunku **zatok rdzennych** otoczonych w obrębie rdzenia przez bogatokomórkowe pasma rdzenne.

Ściany zatok są przestrzeniami wypełnionymi luźnym utkaniem tkanki siateczkowatej. Zbudowane są ze śródbłonka zatokowego. W obrębie przerw nieciągłej błony podstawnej lokalizują się wypustki komórek prezentujących antygen, makrofagi oraz limfocyty. Ma to duże znaczenie dla oczyszczania limfy np. z bakterii. Zatrzymaniu ulegają także komórki nowotworowe stanowiące element obcy dla organizmu. W związku z obecnością „uszczelnień" w postaci sieci włókien kolagenowych, komórek retikularnych oraz wypustek komórek dendrytycznych naczynia zatokowe chłonne węzła różnią się od zatokowych naczyń krwionośnych. To uszczelnienie umożliwia kontrolę przepływu limfy oraz nasila filtrację chłonki, pozbawiając ją różnych patogenów. Limfocyty opuszczają węzły drogą naczyń limfatycznych, które zaopatrzone są w zastawki warunkujące jednokierunkowy przepływ limfy. Po dostaniu się do krwiobiegu ulegają rozprowadzeniu po całym ustroju. Naczynia tętnicze wnikają do węzła przez wnękę i po dotarciu do kory rozgałęziają się w sieć naczyń włosowatych, które następnie przechodząc w żyły, wracają do wnęki. Naczynia krwionośne pełnią m.in. funkcje recyrkulacji limfocytów.

Węzły chłonne są „filtrami" na przebiegu naczyń limfatycznych, monitorują antygeny obecne w chłonce i w razie potrzeby inicjują reakcje immunologiczne. Do zasadniczych funkcji węzła chłonnego zaliczyć można: namnażanie limfocytów B i T, powstawanie limfocytów aktywowanych określonymi antygenami, filtrowanie chłonki i zatrzymywanie antygenów, produkcję przeciwciał. Węzły chłonne mogą być miejscem: procesów zapalnych, tworzenia się przerzutów nowotworowych. Są wówczas powiększone, twarde i/lub bolesne. Dlatego podczas

rutynowego badania pacjenta zawsze należy zbadać dostępne węzły chłonne (**Fot. 98**).



Fot. 98. Węzeł chłonny (H+E)

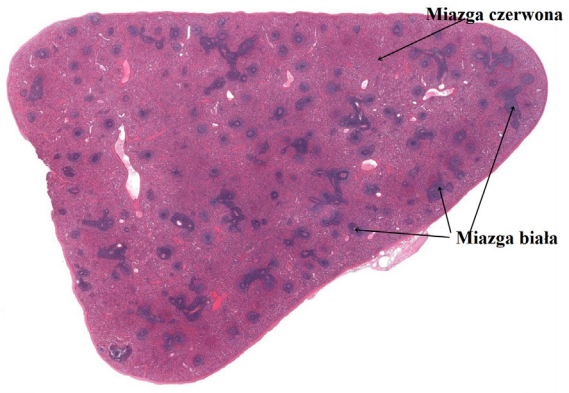
Aspekt kliniczny

Chłoniaki rozwijają się w układzie chłonnym. Pierwszym objawem są powiększone węzły chłonne. Chłoniak jest najczęściej spotykanym nowotworem krwi i trzecim co do częstości występowania nowotworem wieku dziecięcego. Jest nowotworem układu chłonnego, który może się pojawić, gdy w trakcie dojrzewania limfocytów dojdzie do błędu, w wyniku którego powstaną nieprawidłowe komórki, które następnie ulegają nagromadzeniu w różnych częściach organizmu – mogą zajmować węzły chłonne, śledzionę, szpik kostny, krew oraz inne narządy.

Śledziona

Jest największym obwodowym narządem limfatycznym o masie 100–200 g, mieści około 50 ml krwi. Leży na przebiegu naczyń krwionośnych, które w samym narządzie tworzą silnie rozbudowany układ naczyniowy ściśle połączony z komórkami układu limfatycznego, stanowiąc zasadniczy element budowy tego narządu. Stąd też określenie śledziony jako narządu krwio-limfatycznego. Śledziona otoczona jest torebką zbudowaną z tkanki łącznej włóknistej zwartej o utkaniu regularnym, zawierającej liczne jak na torebkę łącznotkankową miocyty. Nie zawiera otoczki tłuszczowej. Od torebki w głąb narządu odchodzą krótkie, silnie się rozgałęziające beleczki łącznotkankowe, a wnętrze wypełnia tkanka łączna limfoidalna. Beleczki łącznotkankowe są szczególnie grube i liczne w okolicy wnęki śledziony. Torebka, beleczki oraz tkanka łączna limfoidalna tworzą zrąb narządu. W gęstej sieci włókien siateczkowatych gromadzą się komórki zrębu, makrofagi, komórki dendrytyczne oraz liczne komórki krwi.

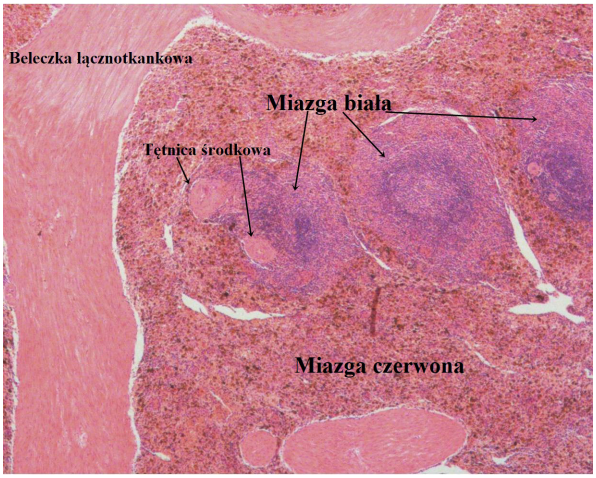
Należy pamiętać, że w śledzionie **nie ma podziału narządu na korę i rdzeń**. Fragment nieutrwalonej śledziony uwidacznia obszary ciemniejsze – **miazga czerwona** i jaśniejsze – **miazga biała** (**Fot. 99**). **Miazga czerwona** przypominająca gąbkę występuje zawsze w przewadze nad miazgą białą i zawiera bogatą **sieć naczyń krwionośnych włosowatych typu zatokowego** wypełnionych elementami morfotycznymi krwi w proporcji zbliżonej do występującej we krwi pełnej. **Miazga czerwona** oprócz wymienionych zatok śledzionowych zawiera ponadto oddzielające je **sznury śledzionowe (sznury Billrotha)**. Składają się one z luźnej sieci włókien siateczkowych tworzących przestrzenie wypełnione wynaczynioną krwią. Włókna siateczkowe otoczone są gwiaździstymi komórkami siateczkowymi izolującymi je od płytek krwi, co zabezpiecza przed procesem wykrzepiania. Główną funkcją miazgi czerwonej jest usuwanie zmienionych (zużytych) erytrocytów, eliminowanie mikroorganizmów z krążenia oraz utrzymywanie puli erytrocytów. Usuwanie bakterii odbywa się za pośrednictwem makrofagów zarówno w wyniku bezpośredniej fagocytozy, jak i po opłaszczeniu patogenu białkami układu dopełniacza oraz immunoglobulinami.



Fot. 99. Śledziona (H+E)

Miazga biała jest chłonną częścią śledziony, u człowieka stanowi około 35% całej masy śledziony (typ obronny). Miazgę białą tworzy suma wszystkich grudek chłonnych śledziony. W każdej grudce chłonnej występuje mimośrodkowo tętnica centralna otoczona pochewką składającą się z limfocytów T

(głównie Th) tworzących strefę garasiczozależną. Do miazgi białej należy strefa brzeżna (około 0,1 mm średnicy), leżąca na obwodzie pochewki i grudki, oddzielająca miazgę białą od miazgi czerwonej. W jej skład wchodzą komórki plazmatyczne, limfocyty B i T, makrofagi oraz komórki dendrytyczne. Obszar ten jest unaczyniony przez włosowate naczynia zatokowe zwane zatokami brzeżnymi dochodzącymi do miazgi czerwonej (**Fot. 100**).



Fot. 100. Śledziona (H+E)

Unaczynienie śledziony

Pod względem czynnościowym ważnym elementem jest wysoko wyspecjalizowane unaczynienie śledziony. Po wniknięciu do wnęki narządu tętnica śledzionowa rozgałęzia się na tętnice torebkowe, których odgałęzienia przebiegają w beleczkach śledzionowych, nosząc nazwę tętnic beleczkowych. Po opuszczeniu beleczek tętnice rozgałęziają się w miazdze czerwonej, tworząc tętnice miazgi otoczone okołonaczyniową **osłonką limfatyczną (PALS)** utworzoną z limfocytów T (strefa grasiczozależna), a następnie przebijają grudki chłonne i przechodzą w tętnice środkowe (centralne) o średnicy około 0,2 mm. Ich charakterystyczną cechą jest luźna organizacja przydanki, która zawiera liczne limfocyty T otaczające tętnicę środkową w postaci cylindrycznej pochewki (strefa grasiczozależna). Często do pochewki przylega grudka chłonna, powodując na przekrojach poprzecznych zepchnięcie tętnicy centralnej na obwód. Tętnica środkowa po wyjściu z grudki pod koniec przebiegu traci pochewkę, rozgałęzia się na 2–6 tętniczek pędzelkowych, które są odcinkiem przedwłosowatym. Końcowe odcinki tych tętniczek otoczone są osłonką Schweiggera-Seidla zbudowaną z koncentrycznie ułożonych makrofagów bezpośrednio przylegających do komórek śródbłonka, od zewnątrz wzmocnionych włóknami retikulinowymi. Odcinek z osłonką przechodzi w kapilary tętnicze dostarczające krew do naczyń włosowatych żylnych zatokowych, zwanych zatokami śledzionowymi. Są to wyjątkowe w organizmie kapilary, które są ślepo zakończone i nie posiadają komórek śródbłonkowych, których miejsce zastępują skupiska makrofagów. Krew po przejściu przez te naczynia włosowate wchodzi do żył miazgi czerwonej Jest to jedyne w organizmie człowieka miejsce, gdzie krew w warunkach fizjologicznych znajduje się poza naczyniem krwionośnym. Dalej krew zbierana jest do żył miazgi, a stąd poprzez żyły beleczkowe przechodzi w żyłę śledzionową uchodzącą do żyły wrotnej wątroby.

W śledzionie jako jedynym narządzie dochodzi do otwarcia krwiobiegu i krew może opuszczać naczynia włosowate, wylewając się do tkanki limfoidalnej. Śledziona może rozkurczać się i kurczyć dzięki miocytom obecnym w torebce i beleczkach łącznotkankowych. Przy skurczu narządu krew wtłaczana jest do naczyń i następuje zamknięcie krwiobiegu.

Funkcja immunologiczna i hemopoetyczna śledziony

W odróżnieniu od pozostałych obwodowych narządów limfatycznych limfocyty śledzionowe są pobudzane antygenami, które dotarły drogą naczyń krwionośnych. Śledziona uczestniczy głównie w odpowiedzi immunologicznej typu humoralnego, czyli wytwarzaniu przeciwciał. Specyfika odpowiedzi immunologicznej w śledzionie wynika z pobudzenia immunologicznego występującego pod wpływem niewielkiej ilości antygenów. W warunkach prawidłowych obce antygeny docierają najpierw do tkanek, a następnie z chłonką do węzłów chłonnych, gdzie zwykle ulegają eliminacji. Dopiero przełamanie odpowiedzi immunologicznej węzłów powoduje, że antygeny dostają się do krwi, a tą drogą do śledziony. Dotarcie obcych antygenów do śledziony powoduje już od drugiego dnia aktywację limfocytów w miazdze białej. Dzięki kooperacji limfocytów T i komórek dendrytycznych w obrębie grudek chłonnych śledziony dochodzi do pobudzenia limfocytów B, które różnicują się w plazmocyty, a następnie przechodzą do miazgi czerwonej, uwalniając znaczną ilość immunoglobulin. Rozpuszczal-

ne antygeny eliminowane są dzięki wytwarzanym przeciw nim przeciwciałom. Bakterie podlegają eliminacji po uprzedniej opsonizacji (odporności nieswoistej) przez makrofagi i leukocyty. Komórki zainfekowane wirusem są eliminowane przez limfocyty cytotoksyczne powstające w pochewkach tętnicy centralnej. Makrofagi eliminują także płytki krwi oraz erytrocyty. Ponieważ stare erytrocyty tracą elastyczność, nie są w stanie penetrować przestrzeni śródbłonka zatokowego, a to staje się sygnałem do ich eliminacji. Czynność limfopoetyczna śledziony powoduje uwalnianie do krwiobiegu znacznej ilości limfocytów, które opuszczają śledzionę żyłą śledzionową. Tylko niewielka ilość limfocytów opuszcza śledzionę drogą naczyń chłonnych. Warto podkreślić, iż w śledzionie występują jedynie naczynia limfatyczne odprowadzające, które są nieliczne i znajdują się przede wszystkim w okolicach wnęki.

Śledziona nie jest niezbędna do życia człowieka. Po jej usunięciu jej funkcję przejmują inne narządy limfatycznie, głównie szpik i węzły chłonne, a eliminację starych erytrocytów przejmują makrofagi w wątrobie. Jednak zaobserwowano, iż osoby z usuniętą śledzioną są bardziej narażone na cięższy przebieg infekcji bakteryjnych.

Funkcja hemopoetyczna śledziony w okresie płodowym polega na wytwarzaniu wszystkich komórkowych składników krwi zarówno szeregu erytrocytarnego, limfocytarnego, jak i płytek krwi. Ta funkcja śledziony w wieku dojrzałym ogranicza się do wytwarzania limfocytów i monocytów. W przypadku niektórych schorzeń, takich jak białaczki, niedokrwistości czy ciężkie schorzenia infekcyjne, miazga czerwona śledziony może ulec tzw. metaplazji szpikowej i podjąć płodową aktywność hemopoetyczą.

Aspekt kliniczny

Splenomegalia jest stanem, w którym dochodzi do powiększenia śledziony. Wyczuwalna jest wtedy pod łukiem żebrowym, a jej wielkość określa się jako odległość śledziony od łuku żebrowego. Czasami splenomegalia współistnieje z powiększeniem wątroby, co określane jest mianem hepatosplenomegalii. Przyczyny powiększenia śledziony są następujące: zakażenia o podłożu bakteryjnym, wirusowym czy pierwotniakowym, schorzenia nowotworowe, schorzenia o podłożu autoimmunologicznym, nadciśnienie wrotne wynikające z marskości wątroby czy niedrożności naczyń wątrobowych/śledzionowych, niedokrwistość hemolityczna, białaczki ostre, choroby spichrzeniowe, pierwotne lub wtórne zmiany nowotworowe w śledzionie oraz ropnie śledziony. U dzieci jednymi z częstszych przyczyn splenomegalii są: mukowiscydoza oraz mononukleoza.
Częściowe lub całkowite usunięcie śledziony to **splenektomia**. Wskazaniami bezwzględnymi do jej wykonania mogą być: uraz lub pęknięcie śledziony, torbiel, ropień, nowotwór, a względnymi m.in. choroby hematologiczne lub niektóre choroby zakaźne.

Grasica

Uważana jest za drugi po szpiku kostnym centralny narząd limfatyczny **pozbawiony grudek chłonnych**. Położona jest w górnym przednim śródpiersiu, szczególnie dobrze rozwinięta jest u młodych osobników. Po osiągnięciu dojrzałości płciowej ulega stopniowemu **zanikowi (inwolucji)**, przekształcając się w **ciało grasiczotłuszczowe**.

Grasica jest otoczona cienką torebką łącznotkankową, pod którą znajdują się częściowo od siebie oddzielone **zraziki**, stąd nazwa **budowa pseudozrazikowa** (**Fot. 101**). Ta część grasicy nosi nazwę części zewnętrznej lub **kory grasicy**, natomiast wspólna dla całego narządu część wewnętrzna nosi nazwę pnia grasicy lub **rdzenia grasicy**. Od kory odchodzą do wnętrza narządu odnogi tkanki łącznej zwane **beleczkami**, które wytyczają granice zrazika. Zarówno kora, jak i beleczki zawierają naczynia krwionośne, efferentne naczynia limfatyczne oraz włókna nerwowe. Grasica jest miejscem, gdzie niedojrzałe limfocyty T pochodzące ze szpiku kostnego przekształcają się w komórki dojrzałe (także pod względem tolerancji na własne antygeny). Jest ona również narządem dokrewnym wytwarzającym hormony (tymozynę, tymopoetynę, grasiczy czynnik surowiczy, grasiczy czynnik X – TFX) regulujące dojrzewanie i różnicowanie limfocytów zarówno w grasicy, jak i narządach obwodowych.

Zrąb grasicy w odróżnieniu od pozostałych narządów limfatycznych nie zawiera grudek chłonnych. W aspekcie histologicznym grasica jest zbudowana z **komórek siateczkowo-nabłonkowych** (ang. *epithelial reticular cells, or epithelioreticular cells*, ERCs) pochodzenia endodermalnego, rozciągniętych na kształt sieci, a w oczkach tej sieci znajdują się limfocyty T (**tymocyty**) **produkujące cytokiny, dzielące płaciki na korę i rdzeń, a w korze uczestniczą w tworzeniu bariery krew–gra-**

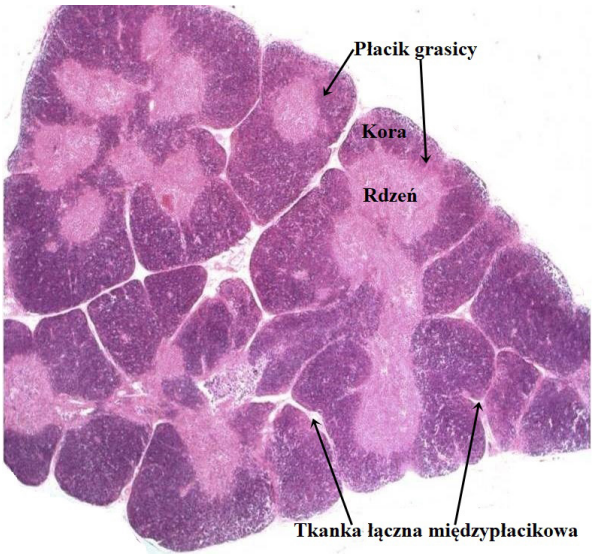
sica. Z tego powodu grasica jest traktowana jako **narząd limfatyczno-nabłonkowy**. Wskaźnik mitotyczny tymocytów jest bardzo wysoki, co świadczy o intensywnej proliferacji tych komórek. Cechą charakterystyczną dla grasicy jest **zjawisko involucji**, tj. stopniowe przekształcanie się z wiekiem grasicy w **ciało tłuszczowe zamostkowe/grasiczo-tłuszczowe**. Zjawisko inwolucji zaczyna się po roku od urodzenia i polega na gromadzeniu się w narządzie tkanki tłuszczowej i obniżaniu zawartości limfocytów. Wzrasta z wiekiem grasicy także wielkość i ilość **ciałek grasiczych**. Mimo inwolucji skupiska komórek nabłonkowych pozostają i produkują hormony grasicze do końca życia.

Płaciki grasicy składają się ze słabo barwiących się komórek nabłonkowych zrębu, pomiędzy którymi znajdują się liczne tymocyty. Ich obecność powoduje, iż cały zrazik barwi się silnie zasadochłonnie. **Komórki ERCs** zrębu grasicy ze względu na ścisły kontakt ich wypustek z tymocytami uzyskały nazwę **komórek opiekuńczych** lub **pielęgnujących**. W części korowej komórki są słabo widoczne w klasycznych barwieniach histochemicznych. Wyliczono, iż komórka opiekuńcza może się kontaktować z około 200 tymocytami. Wyróżnia się sześć typów (**I**, **II**, **III**, **IV**, **V**, **VI**) komórek ERCs grasicy różniących się antygenowo i mających określoną funkcję. **Typy I**, **II** i **III** lokalizuje się w **korze**, natomiast **typy IV**, **V** i **VI** – w **rdzeniu**. Często komórki ERCs nazywane są w korze komórkami korowymi podtorebkowymi i korowymi wewnętrznymi, natomiast w rdzeniu – komórkami rdzennymi ciałek Hassala. Typ I ERCs działa jak bariera, która izoluje rozwijające się komórki T od tkanki łącznej, tworzy ciągłą warstwę przechodzącą do wnętrza narządu, która pokrywa przegrody łącznotkankowe i naczynia. Stanowi barierę oddzielającą różnicujące się limfocyty T od tkanki łącznej torebki, beleczek oraz okołonaczyniowej tkanki łącznej. Typ II i III ERCs, charakteryzujące się gwiaździstą budową, tworzą sieciowy układ z obszernymi przestrzeniami zawierającymi tymocyty. Budują one morfologiczno-czynnościowe przedziały dla różnicujących się limfocytów oraz zaangażowane są w proces dojrzewania limfocytów. W odróżnieniu od komórek podtorebkowych, posiadają antygeny obu klas układu HLA: MHC klasy I i MHC klasy II. Typ II ERCs zlokalizowany w korze uczestniczy w edukacji komórek grasicy. Typ III ERCs lokalizuje się na granicy kory i rdzenia. Pęczki filamentów pośrednich keratynowych (tonofibryle) w cytoplazmie ERCs są dowodem na nabłonkowe pochodzenie tych komórek.

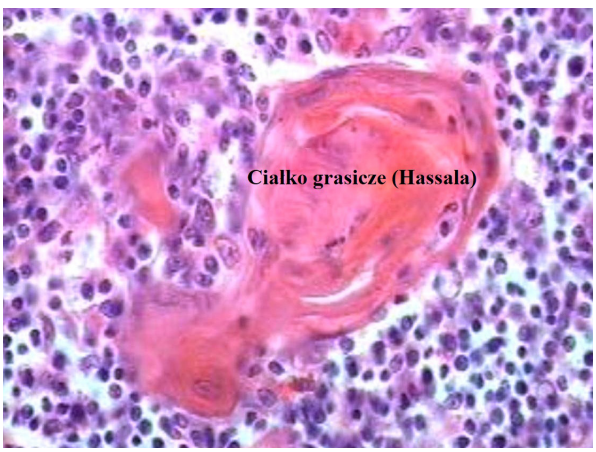
Większość niedojrzałych limfocytów T wytwarzanych w korze umiera w wyniku apoptozy. Makrofagi korowe są odpowiedzialne za fagocytozę nieprawidłowych komórek T. Niewielka ich liczba migruje do rdzenia, przedostaje się do krwiobiegu przez ściany żyłek i gromadzi się w określonych miejscach jako limfocyty T. Rdzeń ma tę samą populację komórek co kora, z przewagą komórek ERCs, tworząc funkcjonalną barierę pomiędzy częścią korową a rdzeniem. Część rdzenna jest wspólna dla wszystkich zraziков. Ze względu na mniejszą zawartość limfocytów T oraz obecność licznych różnokształtnych komórek nabłonkowych barwi się słabiej zasadochłonnie w porównaniu do kory. Typ IV ERCs lokalizuje się pomiędzy korą i rdzeniem w pobliżu ERCs typu III, tworząc z nimi barierę grasicy dzięki połączeniom korowo-rdzennym. Typ V ERCs lokalizuje się w całym rdzeniu. Łącząc się za pomocą desmosomów, zapewnia komórkową strukturę rdzenia. Typ VI ERCs tworzy najbardziej charakterystyczną cechę rdzenia pojawiającą się już w życiu płodowym – **ciałka grasicze (ciałka Hassala)** wielkości około 20–100 μm (**Fot. 102**). **Występują one tylko w rdzeniu narządu.** Są to owalne twory zbudowane z komórek nabłonkowych ciałek Hassala, które zachodzą na siebie dachówkowato. W komórkach tych wykazano obecność ziaren keratohialiny, pęczków włókien pośrednich oraz kropli lipidowych. Ciałka Hassala podlegają różnym procesom degeneracyjnym. Są naciekane przez limfocyty, makrofagi, eozynofile, mogą formować cysty, a także ulegać zwapnieniom. Funkcja ciałek Hassala nie do końca jest wyjaśniona. Uważa się, że produkują one szereg IL, w tym IL-4 i IL-7, uczestniczących w różnicowaniu i dojrzewaniu limfocytów T. Są to struktury wielkości około 20–100 μm.

Grasica nie posiada żadnych naczyń limfatycznych doprowadzających, wszystkie są odprowadzające. Na granicy kory i rdzenia grasicy znajduje się rozbudowana sieć naczyń włosowatych. Na wyróżnienie zasługują zawłosowate żyłki mające sześcienny śródbłonek, zbliżony do wysokiego śródbłonka żyłek w węzłach chłonnych. Obszar ten obfituje w liczne makrofagi biorące udział w niszczeniu około 95% limfocytów grasicy. Do najważniejszych funkcji grasicy należą: tworzenie dojrzałych limfocytów T wykazujących tolerancję immunologiczną na własne antygeny z komórek prekursorowych pochodzących ze szpiku, dostarczanie dojrzałych (immunokompetentnych) limfocytów T do krwiobiegu i tkanek ustroju, synteza i wydzielanie hormo-

nów i cytokin regulujących dojrzewanie, proliferację i funkcję limfocytów T w grasicy i obwodowych narządach limfatycznych.



Fot. 101. Grasica dziecka (H+E)



Fot. 102. Grasica – ciałko grasicze (H+E)

Bariera krew–grasica

Naczynia włosowate grasicy mają specyficzną budowę. Oprócz szczelnego śródbłonka posiadają grubą błonę podstawną, na której leży dodatkowo cienka warstwa tkanki łącznej właściwej, na której spoczywają ściśle do siebie przylegające korowe komórki podtorebkowe. Układ taki zapewnia bardzo dużą szczelność naczyń włosowatych, izolując w pełni dojrzewające czynnościowo i morfologicznie limfocyty T. W przeciwieństwie do obwodowych narządów limfatycznych, grasica nie ułatwia, a wręcz utrudnia kontakt limfocytów z antygenami, które dostały się do krwi lub limfy, w związku z czym wytworzony został mechanizm określony jako **bariera krew–grasica**. W jego skład wchodzą: **ciągły śródbłonek** naczyń włosowatych wnikających do narządu od strony torebki (ma grubą podwójną błonę podstawną składającą się z błony podstawnej śródbłonka i komórek nabłonkowych podtorebkowych), **makrofagi** obecne w tkance łącznej okołonaczyniowej naczyń włosowatych (pełniące rolę strażników fagocytujących cząstki antygenowe, którym udało się opuścić łożysko naczyniowe), **komórki korowe podtorebkowe** spoczywające na błonie podstawnej (otaczają naczynia włosowate, tworząc dodatkową barierę izolującą naczynia od otaczającej tkanki).

Różnicowanie i dojrzewanie limfocytów T

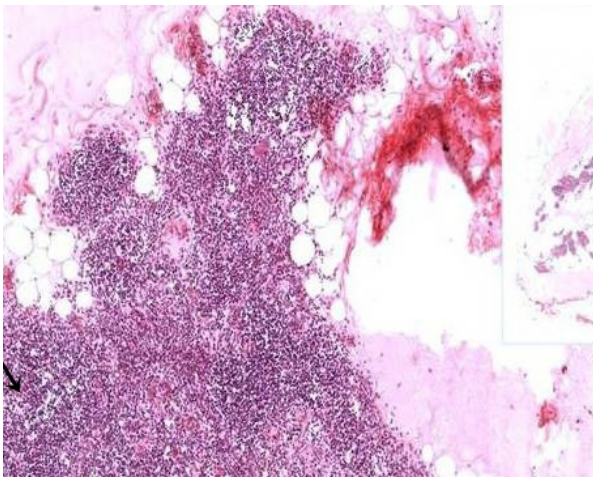
Proces dojrzewania i różnicowania się niedojrzałych komórek macierzystych limfocytów T nosi nazwę **edukacji grasiczej**. Cechuje się sekwencyjnym uzyskiwaniem lub utratą powierzchniowych antygenów CD w trakcie przesuwania się limfocytów z kory do rdzenia. Brak obecności receptorów TCR, CD4 i CD8 na powierzchni limfocytu wskazuje na wczesną, **podwójnie negatywną fazę różnicowania**. Ta faza zostaje zastąpiona kolejną fazą, w której na powierzchni limfocytów pojawiają się antygeny CD1. W następnej fazie komórki uzyskują trzy antygeny powierzchniowe: TCR, CD4 i CD8. Ta faza dojrzewania nosi nazwę **podwójnie dodatniej**, w której limfocyty są prezentowane komórkom nabłonkowym. Jeśli limfocyty „prawidłowo" rozpoznają własne antygeny głównego układu zgodności tkankowej komórek nabłonkowych, przechodzą do dalszej fazy dojrzewania. Jeśli nie, wszystkie giną w mechanizmie apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki, a pozostałości są usuwane przez makrofagi (95% komórek ginie). Po przejściu do rdzenia komórki tracą jeden z antygenów CD (CD4 lub CD8), stając się komórkami dojrzałymi, tj. zawierającymi jeden z tych antygenów (ang. *single-positive stage*). Makrofagi obecne są zarówno w korze, jak i w rdzeniu, natomiast komórki dendrytyczne występują wyłącznie na granicy rdzenia i kory oraz w rdzeniu. Ważne znaczenie dla dojrzewania limfocytów ma fakt, że komórki zrębu grasicy posiadają w dużym stężeniu antygeny HLA. Po opuszczeniu grasicy limfocyty T zasiedlają obszary grasiczozależne narządów limfatycznych, natomiast część krąży w ustroju, stanowiąc około 70% wszystkich limfocytów krwi dorosłego człowieka.

Hormony grasicy

Z grasicy wyizolowano kilkanaście różnych czynników określanych wspólnym mianem **hormonów grasicy**. Należą do nich m.in.: **tymozyna**, **tymopoetyna**, **tymulina**, **tymopentyna**, **tymostymulina**, **grasiczy czynnik surowiczy** oraz **grasiczy czynnik X – TFX**. Wszystkie są wytwarzane przez komórki nabłonkowe, indukują różnicowanie i dojrzewanie czynnościowe limfocytów T. W grasicy wytwarzane są też inne czynniki układu odpornościowego, takie jak: czynniki stymulujące tworzenie kolonii CSF, czynnik martwicy nowotworów TNFα, interleukiny i inne. Najważniejsza dla wewnątrzgrasiczego dojrzewania limfocytów T wydaje się być interleukina 7.

Inwolucja grasicy

W okresie pokwitania w grasicy zanika utkanie limfoidalne, które jest zastępowane tkanką tłuszczową. U osób dorosłych pozostają nieliczne małe wysepki utkania limfoidalnego. W organizmie zmniejsza się liczba nowych „naiwnych" limfocytów T (**Fot. 103**).



Fot. 103. Grasica inwolucyjna (H+E)

Aspekt kliniczny

Grasiczak to rzadki, ale najczęściej występujący inwazyjny (złośliwy) nowotwór grasicy. Wywodzi się tkanki nabłonkowej narządu. Przyjmuje różne postacie, przez co nie zawsze szybko można postawić właściwą diagnozę. GJest nowotworem wywodzącym się z nabłonka, ale jego komórki nie mają cech nieprawidłowej budowy komórkowej (nie mają atypii). Są zbudowane jak prawidłowe komórki grasicy. Wyróżnia się różne typy tego nowotworu. Typ A (grasiczak wrzecionowatokomórkowy lub rdzeniasty) to 4–7% wszystkich grasiczaków. Komórki, z których jest zbudowany, mają owalny lub wrzecionowaty kształt. Jądra tych komórek nie mają cech patologicznych. Typ AB (grasiczak mieszany) występuje w 28–34% przypadków. Guz jest zazwyczaj zbudowany z ognisk grasiczaka rdzeniastego i ognisk bogatych w limfocyty. Typ B1 (grasiczak limfocytowy) stanowi 9–20% przypadków tego nowotworu. W tym przypadku guzy przypominają zdrową grasicę. Typ B2 (grasiczak korowy) dotyczy 20–36% przypadków nowotworu. Guz zwykle jest zbudowany z dużej liczby prawidłowych limfocytów oraz mniej licznych grup nowotworowo zmienionych komórek nabłonkowych, które mają pęcherzykowate jądra. Typ B3 (grasiczak nabłonkowy lub wysoko zróżnicowany rak grasicy) stwierdzany jest w 10–14% przypadków. Jego komórki nabłonkowe są okrągłe lub mają kształt wielokąta. Często nie mają cech charakterystycznych dla atypii. Typ C (rak grasicy) charakteryzuje się jednoznaczną atypią. Sądzi, się że wywodzi się z wcześniej istniejącego grasiczaka. Wyróżnia się raka płaskonabłonkowego, raka grasicy przypominającego nabłoniaka limfatycznego, sarkomatycznego raka grasicy, jasnokomórkowego raka grasicy, raka grasicy śluzowo-naskórkowego oraz niezróżnicowanego raka grasicy.

Szpik kostny

Jest pierwszym, fizjologicznie najważniejszym centralnym narządem limfatycznym. Występuje w jamach szpikowych kości długich, kościach płaskich czaszki i miednicy. Zbudowany jest ze **zrębu** utworzonego przez tkankę łączną siateczkową zawierającą włókna retikulinowe, komórki macierzyste zrębu, komórki macierzyste fibroblastów i komórek osteogennych oraz makrofagi i komórki tuczne. Występują tu **naczynia włosowate typu zatokowego** (średnica około 50–70 μm) o budowie pośredniej pomiędzy typem okienkowym i zatokowym. Ciągły śródbłonek wykazujący aktywność fagocytarną spoczywa na nieciągłej błonie podstawnej. Na zewnętrznej powierzchni śródbłonka leży nieciągła warstwa **komórek przydanki**, które produkują włókna retikulinowe oraz poprzez wydzielanie szeregu cytokin w tym IL-7 stymulują ko-

mórki macierzyste do przejścia w fazę różnicowania się w komórki krwi.

Miąższ szpiku kostnego składa się z pluripotentnych komórek macierzystych oraz komórek krwi w różnej fazie rozwoju. Zarówno zrąb, jak i układ naczyniowy (nieliczne tętnice, liczniejsze żyły oraz szerokie naczynia zatokowe) tworzą tzw. **przedział zrębowy** utworzony przez komórki tłuszczowe, fibroblasty, komórki zrębu, śródbłonek naczyniowy, makrofagi oraz naczynia krwionośne. Komórki śródbłonka, fibroblasty szpikowe oraz komórki zrębu produkują hematopoetyczne czynniki wzrostu oraz cytokiny regulujące hematopoezę. Komórki *endothelium* tworzą barierę dla niedojrzałych komórek, a jednocześnie umożliwiają jednokierunkową migrację komórkom dojrzałym. Adipocyty stanowią źródło składników energetycznych oraz syntetyzują czynniki wzrostu. Makrofagi usuwają komórki apoptotyczne oraz jądra erytroblastów, fagocytują transferynę (białko nośnikowe dla jonów żelaza), będąc rezerwuarem jonów żelazowych. Osteoblasty i osteoklasty modelują otoczenie kostne szpiku kostnego. Transport dojrzałych komórek krwi ma charakter transportu transcellularnego.

Drugi przedział, zwany **przedziałem hemopoetycznym** szpiku, utworzony jest przez tkankę łączną siateczkowatą oraz wolne komórki układu krwiotwórczego. Obok syntezy składników tkanki łącznej komórki macierzyste zrębu mogą przekształcać się w adipocyty, regulując obszar zajęty przez komórki krwiotwórcze. Komórki zrębu tworzą środowisko warunkujące podziały, różnicowanie i dojrzewanie komórek krwi. Zespoły komórek hemopoetycznych układają się w szpiku według określonego schematu. Megakariocyty leżą w bezpośrednim kontakcie z naczyniami zatokowymi, podobnie jak komórki szeregu erytroblastycznego. Komórki szeregu granulocytarnego ze względu na posiadaną zdolność ruchu znajdują się dalej od zatok. **Szpik kostny czerwony** stanowi miejsce hematopoezy. Składa się z gęstej sieci naczyń krwionośnych, tzw. sznurów hemopoetycznych, które lokalizują się pomiędzy naczyniami.

Szpik kostny żółty jest miejscem, w którym dominuje tkanka tłuszczowa, utracił zdolność wytwarzania komórek krwi. W kościach noworodka występuje wyłącznie szpik czerwony, natomiast u osób dorosłych szpik czerwony występuje jedynie w nasadach bliższych kości długich, kręgach, żebrach, kościach biodrowych i mostku. Do celów diagnostycznych pobiera się szpik przede wszystkim z mostka. Do najważniejszych funkcji szpiku kostnego należą: produkcja składników komórkowych krwi, usuwanie z krążenia zużytych erytrocytów, różnicowanie limfocytów B, przechowywanie żelaza związanego z ferrytyną w cytoplazmie makrofagów. Szpik kostny pobiera się przyżyciowo zarówno w celach diagnostycznych, jak i leczniczych. Pobranie wykonuje się metodą aspiracyjną i metodą biopsji cienkoigłowej. Zwykle miejscem pobrania jest mostek, kość piszczelowa u dzieci i grzebień biodrowy miednicy. Ten ostatni służy do wykonywania biopsji cienkoigłowej. Z aspiratu wykonuje się rozmaz szkiełkowy i barwi metodą Wrighta lub May-Grunwald-Giemsy. Celem badania aspiracyjnego szpiku jest ocena stadiów hemopoezy. Biopsja cienkoigłowa jest natomiast przydatna w ocenie zarówno elementów komórkowych, jak i całego zrębu.

UKŁAD POKARMOWY

Ogólna budowa układu pokarmowego

Wywodzi się z endodermy i w jego skład wchodzi **przewód pokarmowy** oraz **duże gruczoły układu pokarmowego**, takie jak: ślinianki (trzy pary dużych gruczołów oraz małe ślinianki rozproszone w śluzówce jamy ustnej), wątroba i trzustka.

W przewodzie pokarmowym można wyróżnić **część górną** i **dolną**. Część górna: **jama ustna**, **gardło**, część dolna przewodu pokarmowego: **przełyk, żołądek właściwy, jelita cienkie** (dwunastnica, jelito czcze, jelito kręte), **jelito grube** (jelito ślepe, okrężnica, odbytnica) oraz kanał odbytniczy. Poszczególne wyspecjalizowane odcinki przewodu pokarmowego pełnią odmienne funkcje, mają inną budowę anatomiczną i histologiczną. Część górna przewodu pokarmowego poza rolą transportującą pełni bardzo ważne funkcje w zapoczątkowaniu procesu trawienia. Jama ustna jest miejscem pobierania i fragmentacji pokarmu. Gardło, przełyk i kanał odbytniczy tworzą odcinki przewodzące pokarm lub jego resztki. Pozostałe narządy począwszy od żołądka stanowią **część trawiącą**. W dolnej części przewodu pokarmowego odbywa się pasaż treści pokarmowej, rozdrabnianie chemiczne i wchłanianie w postaci niskocząsteczkowych związków chemicznych, a następnie wchłanianie wody oraz formowanie kału. Duże gruczoły układu pokarmowego wytwarzają wydzielinę, która dostaje się do światła przewodu po-

karmowego i wspomaga transport, trawienie oraz wchłanianie produktów trawienia do krążącej krwi i chłonki.

Odżywianie polega na pobieraniu pokarmu, jego trawieniu, czyli rozkładaniu substancji pokarmowych na cząsteczki elementarne, a następnie wchłanianiu tych cząstek do krwi i chłonki. Ma na celu zaopatrzenie organizmu w materiał budulcowy potrzebny do wzrostu i odtwarzania zużytych elementów komórkowych lub tkankowych oraz dostarczenie organizmowi materiału energetycznego koniecznego do różnorodnych procesów życiowych. Energia uzyskana ze spalania tego materiału jest niezbędna do podtrzymywania pracy narządów wewnętrznych i utrzymywania stałej temperatury ciała, a przede wszystkim do wykonywania pracy fizycznej. Trawienie to proces biochemicznego rozkładu pokarmu na proste składniki pod wpływem działania enzymów trawiennych prowadzący do jego przetworzenia do postaci przyswajalnej przez ustrój.

Histologiczna budowa układu pokarmowego człowieka ma wiele cech wspólnych:

1. **Ma zachowaną czterowarstwową budowę ściany**. Począwszy od światła wyróżnia się w nim: błonę śluzową (*tunica mucosa*), błonę podśluzową (*tunica submucosa*), błonę mięśniową (*tunica muscularis*), przydankę (*tunica aventitia*) lub błonę surowiczą (*tunica serosa*).
2. Początkowy odcinek przewodu pokarmowego, którego funkcja związana jest głównie z mechaniczną obróbką pobieranego pokarmu, narażony jest na urazy mechaniczne. Pokrywa go nabłonek ochronny, wielowarstwowy płaski (jama ustna, większa część gardła, przełyk, kanał odbytniczy). W pozostałej części przewodu pokarmowego, w której odbywają się procesy trawienia, wchłaniania i usuwania resztek niewykorzystanych składników pożywienia, błona śluzowa pokryta jest nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym.
3. Błona podśluzowa oprócz naczyń krwionośnych i limfatycznych zawiera **sploty nerwowe Meissnera**, skupiska tkanki limfoidalnej w postaci **MALT**.
4. Błona mięśniowa utworzona jest z miocytów w większej części ułożonych w dwie warstwy: wewnętrzną szerszą – okrężną i zewnętrzną węższą – podłużną. Trzy warstwy budują górny i środkowy odcinek przełyku oraz żołądek. W tkance łącznej włóknistej luźnej rozdzielającej obie warstwy mięśni znajdują się **sploty nerwowe Auerbacha**.
5. Błona surowicza i przydanka utworzone są przez tkankę łączną włóknistą luźną. Błona surowicza zakończona jest nabłonkiem surowiczym (*mesothelium*, międzybłonkiem). Narządy położone powyżej przepony otacza przydanka, położone poniżej przepony (wyjątek dwunastnica, okrężnica wstępująca i zstępująca, dalsza część odbytnicy) – błona surowicza.

Jama ustna

Jest pierwszym odcinkiem układu pokarmowego i nie ma zachowanej czterowarstwowej budowy. Służy do pobierania pokarmu, w które zaangażowane są przede wszystkim wargi, język i zęby. Do światła jamy ustnej wydzielana jest ślina produkowana przez gruczoły ślinowe małe i duże. Bierze ona udział w trawieniu, zmiękczaniu oraz połykaniu pokarmu. Pomaga również utrzymywać wilgotność, jest naturalnym lubrykantem, odpowiada za nawilżenie, rozcieńczanie i usuwanie substancji dostających się do jamy ustnej. Działa ochronnie, antybakteryjne, przeciwgrzybiczo i przeciwwirusowo, ponieważ zawiera specjalne związki, takie jak laktoferryny, histatyny, defensyny czy lizozym. Ponadto rozpoczyna proces trawienia skrobi poprzez amylazę ślinową. Komórki surowicze pęcherzyków ślinianek wydzielają białkowe i enzymatyczne składniki śliny, podczas gdy komórki śluzowe pęcherzyków ślinianek wydzielają wodnistą komponentę śliny. Ponadto gruczoły surowicze znajdujące się w języku wydzielają lipazę językową, która miesza się ze śliną i rozpoczyna trawienie tłuszczów. Ślinianka przyuszna wydziela ślinę do przewodu ślinianki przyusznej (przewodu Stensena). Ślinianka podżuchwowa wydziela ślinę za pomocą przewodu ślinianki podżuchwowej (przewodu Whartona), a ślinianka podjęzykowa – za pomocą licznych drobnych przewodów ślinianki podjęzykowej uchodzących w przednio-bocznej części podstawy języka. Kiedy ślina przepływa przez przewody, skład zawartych w niej elektrolitów jest modyfikowany, tak że ślina napływająca do jamy ustnej jest hipotoniczna w stosunku do osocza oraz zawiera wysokie stężenie dwuwęglanów. Jama ustna łączy się ze środowiskiem zewnętrznym poprzez usta otoczone przez wargi.

Funkcje jamy ustnej:

- pobieranie pokarmu i jego mechaniczne rozdrabnianie,
- rozcieranie pokarmu, mieszanie go ze śliną i formowanie kęsów pokarmowych,
- neutralizowanie kwaśnego pH, a dzięki temu ochrona zębów przed próchnicą,
- percepcja smaku dzięki kubkom smakowym,
- trawienie dzięki enzymom zawartym w ślinie,
- udział we wchłanianiu niektórych leków,
- artykulacja mowy, w której ważną rolę odgrywają język i wargi,
- obrona organizmu przed drobnoustrojami,
- transport powietrza oddechowego.

Rozwój jamy ustnej

Powstaje z pierwotnej zatoki ustnej. Około 4.–5. tygodnia życia zarodkowego jama jest ślepo zakończona ektodermą i oddzielona od endodermalnej, dogłowowej części jelita pierwotnego błoną gębowo-gardłową, która następnie tworzy połączenie pomiędzy nimi. W trakcie rozwoju zatoki ustnej pojawiają się cztery pary łuków skrzelowych, a ich powierzchnie wewnętrzne ograniczają pierwotną jamę ustną oraz gardło. Łuki skrzelowe wytwarzają wyniosłości, które dają początek wargom, podniebieniu twardemu i miękkiemu, językowi i policzkom.

W skład jamy ustnej wchodzą dwie części:

- **przedsionek jamy ustnej** ograniczony wargami, policzkami i zewnętrzne powierzchnie zębów oraz dziąseł,
- **jama ustna właściwa** jest wewnętrznie ograniczona przez powierzchnie zębów i dziąseł, od góry przez podniebienie, a od dołu przez dno jamy ustnej i język.

W jamie ustnej wyróżniamy dwa obszary:

- **żucia:** dziąsła, podniebienie twarde, grzbiet języka pokryte nabłonkiem wielowarstwowym płaskim rogowaciejącym (brak w tej części błony podśluzowej),
- **wyścielający:** wewnętrzne powierzchnie warg i policzków, dno jamy ustnej, przedsionek jamy ustnej, spód języka, podniebienie miękkie (pokryty nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym oraz błona podśluzowa).

Histologicznie w budowie ściany jamy ustnej wyróżnia się trzy podstawowe warstwy.

- **błonę śluzową zbudowana z dwóch blaszek – nabłonkowej** i **właściwej**,
- **błonę podśluzową**,
- **błonę mięśniową**.

Błona śluzowa

Blaszka nabłonkowa

Występuje tu nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący lub rogowaciejący pochodzenia ektodermalnego. Nabłonek rogowaciejący jest obecny w okolicach, które narażone są na urazy mechaniczne w trakcie żucia pokarmu (zewnętrzne powierzchnie warg, część grzbietowa języka, dziąsło, podniebienie twarde). Pozostałe okolice jamy ustnej (podniebienie miękkie, policzki, dno jamy ustnej, część dolna języka, wewnętrzna powierzchnia warg) pokrywa nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący. Na wewnętrznej powierzchni podniebienia miękkiego, która jest zwrócona ku jamie nosowej, nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący przechodzi w nabłonek dróg oddechowych. Nabłonek wielowarstwowy płaski rogowaciejący jamy ustnej, podobnie jak naskórek, zbudowany jest z warstwy podstawnej (najgłębiej położonej), kolczystej, ziarnistej i zrogowaciałej. W nabłonku nierogowaciejącym brak warstwy ziarnistej i zrogowaciałej. Budują go warstwy: podstawna, kolczysta i złuszczająca się. W warstwie rogowej nabłonka występują komórki w pełni zrogowaciałe, płaskie, niezawierające jąder komórkowych. Taki stan nazywamy **ortokeratynizacją**. Jeżeli w keratynocytach pojawiają się obkurczone jądra o zbitej chromatynie, to taki stan nazywamy **parakeratynizacją**. Obecność jądrzastych komórek w warstwie zrogowaciałej nabłonka w pewnych rejonach jamy ustnej to stan prawidłowy, podczas gdy **parakeratynizacja** w obrębie nabłonka wielowarstwowego płaskiego jest stanem patologicznym. Nabłonek jamy ustnej podlega stałemu procesowi złuszczania, dlatego komórki jego wierzchniej warstwy można spotkać zarówno w ślinie, jak i w treści żołądka, co wykorzystywane jest w celach diagnostycznych mających na celu rozpoznawanie niektórych chorób jamy ustnej oraz w początkowych stadiach raka. Oprócz keratynocytów w nabłonku jamy ustnej występują komórki nienabłonkowe (melanocyty, komórki dendrytyczne – Langerhansa, limfocyty, komórki Merkla). Nabłonek jamy ustnej ulega szybkiej odnowie w ciągu około 5–8 dni.

Blaszka właściwa

Zbudowana z tkanki łącznej włóknistej luźnej lub tkanki łącznej włóknistej zwartej w podniebieniu twardym oraz dziąsłach. W wielu miejscach wytwarza liczne wyniosłości zwane **brodawkami**, które wpuklają się do nabłonka. Brodawki krótkie i niskie występują w policzkach, podniebieniu miękkim oraz twardym, natomiast wysokie zlokalizowane są w blaszce właściwej błony śluzowej dziąseł. W tej części błony śluzowej są obecne liczne **małe ślinianki**, a ich nazwa związana jest z lokalizacją (wargowe, podniebienne, językowe, migdałkowe, łojowe-kącikowe w kącikach ust). Ponadto w tej części występują liczne naczynia krwionośne, włókna nerwowe oraz zakończenia nerwowe wolne i otorbione, a także skupiska tkanki limfoidalnej tworzące migdałki (parzysty migdałek podniebienny) oraz pojedyncze limfocyty, tworząc barierę ochronną przed antygenami z powietrza i pokarmu.

Błona podśluzowa

Występuje w całej jamie ustnej z wyjątkiem podniebienia twardego, dziąseł oraz grzbietowej powierzchni języka. Zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej, w wielu miejscach brak wyraźnej granicy pomiędzy błoną śluzową. Jej obecność zwiększa ruchomość błony śluzowej względem podłoża. Podobnie jak w błonie śluzowej, występują tu również małe ślinianki (językowe, policzkowe, podniebienne – podniebienie miękkie oraz łojowe podniebienia miękkiego). U nasady języka w tej części znajduje się nagromadzenie tkanki limfoidalnej tworzące migdałek językowy.

Błona mięśniowa

Zbudowana z mięśni szkieletowych odpowiadających za zmiany kształtu i wielkości jamy ustnej oraz przemieszczanie pokarmu.

Warga

Jest fałdem skórno-mięśniowym, który ogranicza wejście do jamy ustnej. Warga górna rozwija się z I i II łuku skrzelowego poprzez połączenie ich wyniosłości szczękowych i czołowo-nosowej, natomiast warga dolna – z wyniosłości żuchwowych I łuku skrzelowego. Mięśnie warg rozwijają się z mezodermy II łuku skrzelowego. W wardze wyróżnia się trzy części: **skórną**, **śluzową** oraz **środkową** (**Fot. 104**).

Część skórna

Skierowana jest do środowiska zewnętrznego, ma typową budowę skóry. Pokryta jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim rogowaciejącym (naskórkiem) grubości około 0,5 mm, pod którym znajduje się skóra właściwa z włosami, gruczołami łojowymi, potowymi, naczyniami krwionośnymi i limfatycznymi, zakończeniami nerwowymi wolnymi i otorbionymi oraz włóknami nerwowymi.

Część śluzowa

Nazywana błoną śluzową, zwrócona jest do przedsionka jamy ustnej, pokryta nabłonkiem wielowarstwowym płaskim (blaszka nabłonkowa). Nabłonek w mniejszym lub większym stopniu rogowacieje, jest szerszy od naskórka i ma bardziej pofałdowaną błonę podstawną. Pod nabłonkiem znajduje się blaszka właściwa zbudowana z unaczynionej i unerwionej tkanki łącznej włóknistej luźnej. Blaszka zawiera gruczoły wargowe (śluzowo-surowicze) z krótkimi przewodami odprowadzającymi wydzielinę na powierzchnię nabłonka. Blaszka właściwa wytwarza rzadkie i niskie brodawki. W tej części brak gruczołów potowych, łojowych przywłośnych i włosów, jedynie pojedyncze gruczoły łojowe występują w kącikach warg jako tzw. plamki Fordyce'a, które są typowymi bezwłośnymi gruczołami łojowymi. Produkują łój skórny, a jego wydzielanie jest holokrynowe. Przewody odprowadzające gruczołów kącikowych warg otwierają się na powierzchnię błony śluzowej. Czasami gruczoły te mogą przemieszczać się również do jamy ustnej.

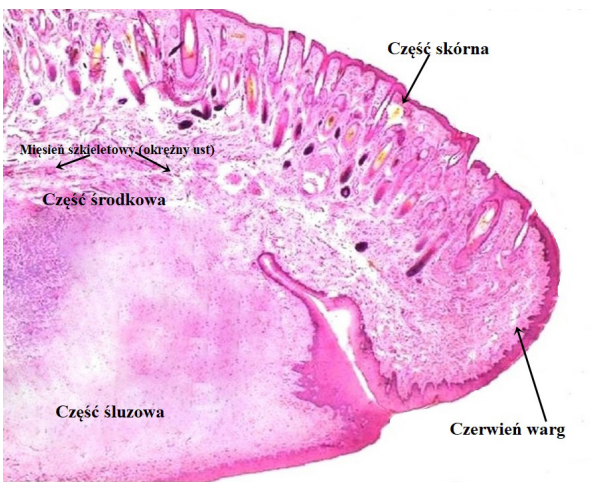
Czerwień wargowa

U człowieka część skórna wargi górnej przechodzi w część śluzową jako tzw. **czerwień wargowa**. Jest częścią przejściową pomiędzy skórą owłosioną a błoną śluzową jamy ustnej i pokryta jest skórą nieowłosioną, nie posiada przydatków

skóry. Nabłonek wielowarstwowy płaski rogowaciejący czerwieni jest cienki i posiada dobrze rozwiniętą warstwą jasną, natomiast warstwa zrogowaciała jest słabo rozwinięta. Przez cienki nabłonek przeświturją liczne naczynia krwionośne nadające tej części warg różowoczerwone zabarwienie, znajdują się w tkance łącznej brodawek skóry właściwej, wpuklających się w ten nabłonek. Występują tu liczne zakończenia nerwowe wrażliwe na bodźce mechaniczne i cieplne.

Część środkowa

Tworzą ją mięśnie poprzecznie prążkowane szkieletowe o przebiegu okrężnym w postaci mięśnia okrężnego warg, w obrębie którego znajdują się anastomozy tętniczo-żylne.



Fot. 104. Warga człowieka (H+E)

Język

Około **3. tygodnia życia zarodkowego** z I łuku skrzelowego powstają zawiązki języka. Nabłonek **trzonu** jest pochodzenia **ektodermalnego**, natomiast nabłonek **nasady** – pochodzenia **endodermalnego**. Początkowo jest to nabłonek jednowarstwowy sześcienny, który około **7. tygodnia** życia zarodkowego przekształca się w nabłonek wielowarstwowy płaski z brodawkami językowymi. Kolejno powstają brodawki: **okolone**, **liściaste**, **grzybowate**, **nitkowate**. W tym samym czasie rozwijają się mięśnie szkieletowe języka, około **2.–3. miesiąca** pojawiają się gruczoły językowe, a w **5. miesiącu** – migdałek językowy.

Język jest narządem służącym do pobieraniu pokarmu, rozdrabnianiu i mieszania ze śliną, odbierania wrażeń smakowych, połykania oraz uczestniczy w fonacji. Położony jest na dnie jamy ustnej, zbudowany głównie z mięśni poprzecznie prążkowanych szkieletowych (**Fot. 105**). Dzięki temu posiada dużą ruchomość niezbędną do przemieszczania pokarmu w jamie ustnej w trakcie jego fragmentacji i przesuwania dalej ku tyłowi jamy ustnej. Tkanka łączna otaczająca grupy mięsni posiada liczne naczynia krwionośne, włókna nerwowe, komórki tłuszczowe, a także odcinki wydzielnicze gruczołów językowych. Anatomicznie język składa się z wierzchołka (części skierowanej do zębów), trzonu (błona śluzowa części grzbietowej wytwarza brodawki językowe) oraz nasady zwróconej do gardła. Nasada pokryta jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym. W blaszce właściwej znajdują się niskie wyniosłości, które są wynikiem podnabłonkowego nagromadzenia tkanki limfoidalnej, które tworzą migdałek językowy wchodzący w skład **pierścienia chłonnego Waldeyera**.

Najbardziej wrażliwym miejscem na dotyk jest wierzchołek języka. Receptory zimna, ciepła i bólu są podobne do analogicznych organów skóry. Odczuwanie wrażeń dotyku, ciepła i zimna odbywa się inaczej w różnych okolicach ciała i podzielono je na trzy strefy:

- **ze zwiększoną wrażliwością:** wierzchołek i brzegi języka, warga dolna, policzek w odcinku przednim, okolica migdałków podniebiennych,
- **z obniżoną wrażliwością:** dziąsło, przednia część podniebienia twardego, tylna część policzków,
- **ze średnią wrażliwością:** pozostałe okolice błony śluzowej jamy ustnej.

W języku wyróżnia się w dwie powierzchnie: grzbietową i brzuszną. 2/3 powierzchni grzbietowej w części przedniej języka stanowi **trzon** języka, a 1/3 długości języka w części tylnej tworzy **nasada** języka. Trzon języka od jego nasady oddziela bruzda graniczna ułożona w kształt litery V, wzdłuż której przebiegają **brodawki okolone**.

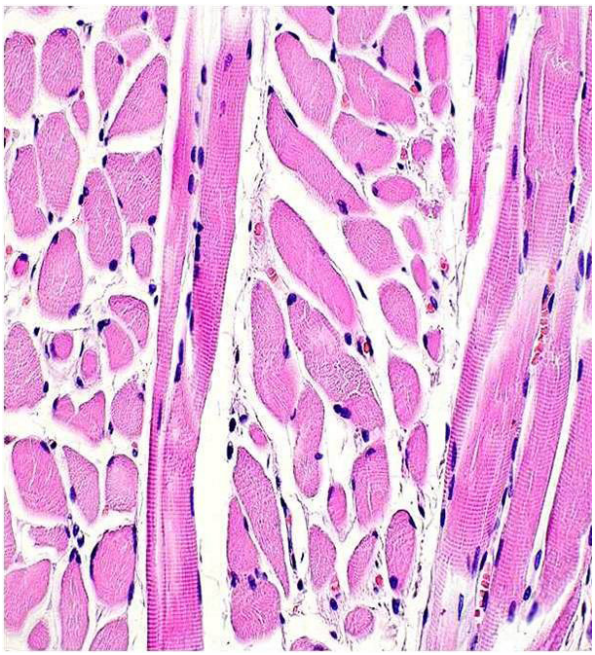
Powierzchnia grzbietowa zawiera:

- błonę śluzową zbudowaną z blaszki nabłonkowej i właściwej,
- błonę mięśniową składającą się z mięśni poziomych oraz pionowych; mięśnie poziome ułożone są **podłużnie** (od nasady do wierzchołka) oraz **poprzeczne** (od przegrody łącz-

notkankowej na boki języka); mięśnie **pionowe** biegną od powierzchni grzbietowej do brzusznej języka.

Powierzchnia grzbietowa pozbawiona jest **błony podśluzowej**, a blaszka właściwa błony śluzowej jest ściśle połączona z mięśniami języka, co powoduje jej nieprzesuwalność.

Powierzchnia brzuszna zawiera **błonę śluzową**, **podśluzową** i **mięśniową**. Na dolnej powierzchni języka występują liczne sploty naczyń, dzięki czemu zachodzi w tym miejscu dobre wchłanianie. Ta część pozbawiona jest brodawek i grudek chłonnych. Błona śluzowa dolnej powierzchni języka u jego podstawy łączy się z dnem jamy ustnej, tworząc fałd zwany **wędzidełkiem języka**.



Fot. 105. Język – mięśnie szkieletowe poprzecznie prążkowane – przekrój poprzeczny i podłużny (H+E)

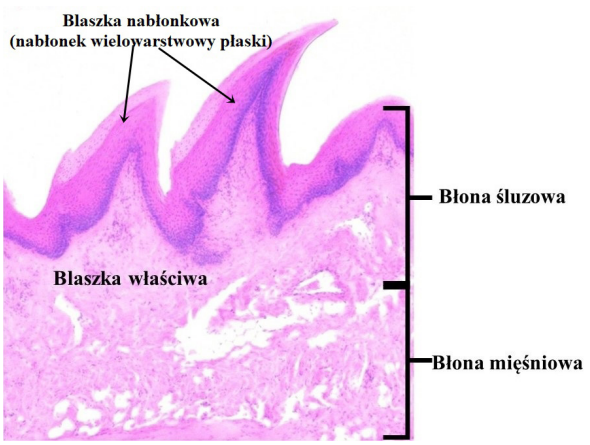
Brodawki języka

Na grzbietowej powierzchni języka **błona śluzowa** (blaszka nabłonkowa – nabłonek wielowarstwowy płaski i blaszka właściwa – tkanka łączna) tworzy wytwory zwane brodawkami. U człowieka wyróżnia się cztery rodzaje brodawek językowych. Są to brodawki: nitkowate, grzybowate, liściaste i okolone. Ze względu na pełnione funkcje brodawki języka dzieli się na:

- **mechaniczne**, do których należą brodawki nitkowate zwiększające powierzchnię języka oraz nadające powierzchni grzbietowej szorstkość, dzięki czemu ułatwione jest formowanie kęsów pokarmowych; są najliczniejsze, pokryte rogowaciejącym nabłonkiem; blaszka właściwa tworzy kilka brodawek wtórnych,
- **zmysłowe (smakowe)**, do których należą brodawki grzybowate (głównie na koniuszku języka), liściaste (na brzegach trzonu języka) i okolone (na granicy trzonu i nasady języka), odbierające bodźce smakowe dzięki obecności w ich nabłonku receptorów smaku w postaci kubków smakowych.

Brodawki nitkowate

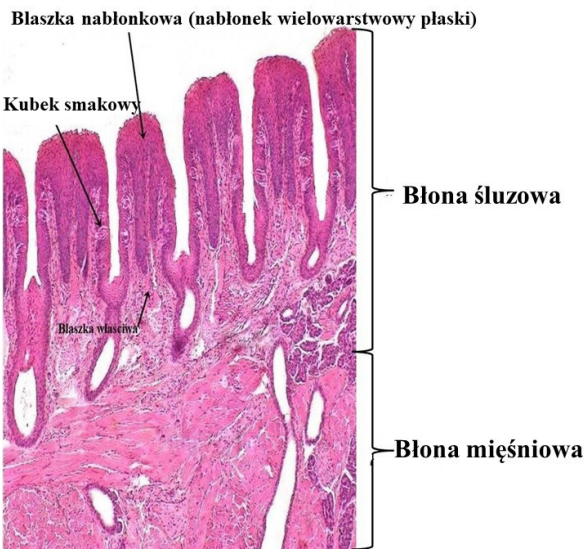
Są wysokości około 3 mm (najwyższe w części środkowej języka, ku brzegom ulegają obniżeniu). To najliczniejsze brodawki (około 90% wszystkich brodawek). Występują w części środkowej języka, zwrócone są w kierunku nasady języka i wystają ponad jego powierzchnię. Pokryte są silnie zrogowaciałym nabłonkiem wielowarstwowym płaskim. Blaszka właściwa błony śluzowej tworzy wpuklenia, tzw. brodawki pierwotne (większe) oraz wtórne w liczbie 5–20. Brodawka nitkowata składa się z trzonu utworzonego przez blaszkę właściwą błony śluzowej oraz z wierzchołka utworzonego przez blaszkę nabłonkową błony śluzowej (zrogowaciały nabłonek wielowarstwowy płaski). Szczególnie dobrze rozwinięte brodawki nitkowate są u kota, zwane „zębami rogowymi". Są rogowym wytworem nabłonka w postaci nitek rogowych. Brodawki te odgrywają rolę mechaniczną przy pobieraniu i rozdrabnianiu pokarmu, posiadają liczne receptory dotyku (**Fot. 106**).



Fot. 106. Brodawka nitkowata – język (H+E)

Brodawki liściaste

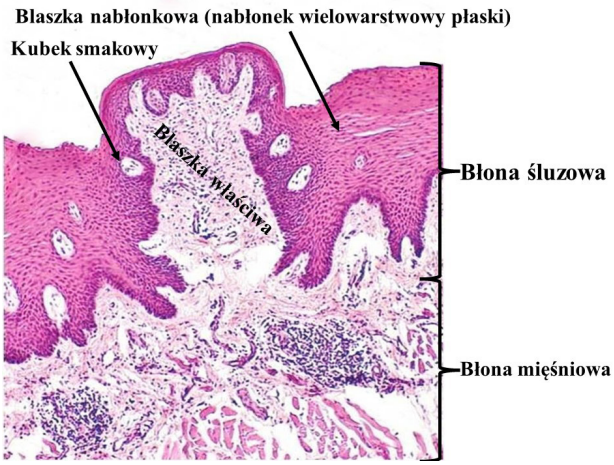
Występują na bocznych brzegach tylnej części języka, tworzą szeregi, wystają ponad jego powierzchnię. Są słabo wykształcone (szczątkowe) u człowieka, natomiast liczne u zwierząt. Na przekrojach mają kształt listków. Są wytworem całej błony śluzowej. W blaszce nabłonkowej występują kubki smakowe. Pokryte są nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, w którym na ich bocznych ścianach znajdują się kubki smakowe. Brodawki te są rozdzielone między sobą wąskimi i głębokimi **rowkami międzybrodawkowymi**, do których uchodzą przewody odprowadzające **gruczołów językowych tylnych Ebnera** o charakterze surowiczym (podobnie jak w brodawkach okolonych). Tkanka łączna blaszki właściwej błony śluzowej wytwarza w każdej brodawce charakterystyczne trzy brodawki wtórne widoczne na preparatach mikroskopowych jako trójzęby, o niższych wyniosłościach bocznych i wyższej wyniosłości środkowej (**Fot. 107**).



Fot. 107. Brodawki liściasta – język (H+E)

Brodawki grzybowate

Są nierównomiernie rozmieszczone na grzbietowej powierzchni trzonu języka, pomiędzy brodawkami nitkowatymi i na bokach języka, wystają ponad powierzchnię języka. Głównie występują w jego przedniej części. Są mniej liczne, szersze i niższe (do 1,8 mm) od brodawek nitkowatych. Jest ich znacznie więcej u dzieci. Są kształtu maczugowatego (grzybowatego) o zwężonej podstawie i rozszerzonej części górnej (stąd ich nazwa). W nabłonku, który pokrywa ich boczne powierzchnie, występują, **kubki smakowe**. Brodawki grzybowate pokryte są nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym. Tkanka łączna blaszki właściwej błony śluzowej wytwarza liczne małe brodawki wtórne. Dzięki występującym w niej licznym naczyniom krwionośnym, które przeświecają przez cienki nabłonek, brodawki te mają żywoczerwony kolor i dlatego można je dostrzec gołym okiem w postaci czerwonych punkcików na powierzchni języka (**Fot. 108**).

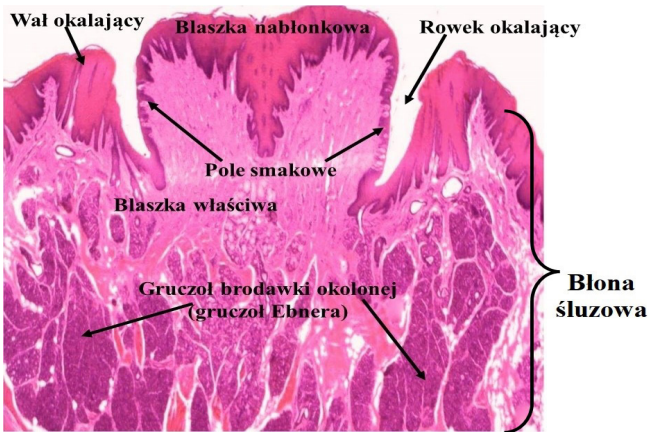


Fot. 108. Brodawka grzybowata – język (H+E)

Brodawki okolone

Są największe (średnica około 2–3 mm), widoczne gołym okiem. Położone w jednym szeregu (układają się w kształt litery V), wzdłuż bruzdy granicznej języka, między trzonem a nasadą języka. Pokryte są nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym, pod którym występuje tkanka łączna tworząca liczne brodawki wtórne kształtu okrągłego. **Jedyne niewystające ponad powierzchnię języka**, a ich liczba jest charakterystyczna dla danego gatunku. U człowieka jest ich 8–15. Trzon brodawki z obydwu stron podcięty jest **rowkiem okalającym** i otoczony **wałem okalającym**. W blaszce właściwej błony śluzowej i poniżej, między pęczkami włókien mięśni szkieletowych języka, leżą odcinki wydzielnicze gruczołów surowiczych Ebnera tworzących gruczoły językowe tylne. Ich przewody wyprowadzające uchodzą do dna rowków okalających. W nabłonku wielowarstwowym płaskim po bokach brodawki przy rowkach okalających znajdują się liczne kubki sma-

kowe tworzące **pola smakowe**. W całej brodawce ich liczba dochodzi do około 250. Wydzielina gruczołów Ebnera zawiera lipazę rozkładającą tłuszcze, opłukuje boczne powierzchnie, usuwając resztki blokujące receptory, rozrzedza treść pokarmową, co ułatwia odbieranie wrażeń smakowych, oraz oczyszcza rowki brodawki okolonej, zapobiegając zaleganiu pokarmu. Ruch wydzieliny gruczołów utrzymują komórki posiadające liczne rzęski, lokalizujące się w nabłonku wielowarstwowym płaskim pomiędzy ujściem gruczołów a położonymi poniżej kubkami smakowymi (**Fot. 109**).



Fot. 109. Brodawka okolona – język (H+E)

Kubki smakowe

Smak jest jednym z podstawowych zmysłów człowieka. To dzięki niemu jesteśmy w stanie delektować się potrawami, ale również wyczuć potencjalnie szkodliwe produkty. Zmysł smaku powiązany jest ze zmysłem węchu i wzroku. Za odbieranie bodźców smakowych odpowiedzialne są komórki znajdujące się w kubkach smakowych. Odczuwany smak pokarmów zależy nie tylko od receptorów smakowych, ale też węchowych. Ludzie mają pięć rodzajów receptorów smakowych odpowiadających z grubsza ważnym grupom substancji chemicznych znajdujących się w pożywieniu. U człowieka kubki smakowe (około 2000–5000) są kształtu jajowatego (40 x 80 μm), położone w blaszce nabłonkowej błony śluzowej. Czas życia komórek kubka to około 10 dni. U noworodków jest ich znacznie więcej, wraz z wiekiem ich liczba się zmniejsza. Każdy kubek smakowy skupia około 150 receptorów. Oprócz brodawek smakowych kubki smakowe występują też w podniebieniu miękkim, językowej części nagłośni i tylnej ścianie ustnej części gardła. W preparatach histologicznych widoczne są jako jasne beczułkowate skupienia komórek leżące wśród ciemno wybarwionych komórek nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Kubek smakowy zajmuje prawie całą grubość nabłonka, opierając się o jego błonę podstawną. Część szczytowa kubka smakowego posiada otwór smakowy leżący w wierzchniej warstwie nabłonka, przez który kontaktuje się on z jamą ustną. Na szczycie otworu smakowego komórki wytwarzają pręciki smakowe. Komórki tworzące kubek smakowy są ułożone pionowo, podobnie jak klepki w beczce, i są zmodyfikowanymi komórkami nabłonka. Określane są jako komórki nabłonkowo-zmysłowe. W skład kubka smakowego wchodzą komórki: **zmysłowe**, czyli **receptorowe (około 30%)**, **podporowe** oraz **podstawne**.

Komórki zmysłowe, kształtu wrzecionowatego z jasną cytoplazmą, zawierają pęcherzyki synaptyczne, których obecność wskazuje na produkcję i wydzielanie na drodze egzocytozy neuroprzekaźników. Na wolnej, szczytowej powierzchni posiadają nieliczne grube mikrokosmki otoczone homogenną substancją. Komórki te wytwarzają liczne synapsy z bezrdzennymi włóknami nerwowymi biegnącymi we wgłębieniach cytoplazmy komórek podporowych i podstawnych.

Komórki podporowe są najliczniejsze, wrzecionowatego kształtu z owalnym jądrem, ciemną cytoplazmą oraz licznymi i wysokimi mikrokosmkami w części szczytowej. W okolicy nadjądrowej cytoplazmy zawierają ziarna wydzielnicze o dużej gęstości, bogate w glikozaminoglikany. Ich zawartość wydostaje się do otworka smakowego i otacza mikrokosmki. Komórki te oddzielają komórki receptorowe od siebie, a także kubek smakowy od otaczających go komórek nabłonka. Poza komórkami kształtu wrzecionowatego w kubku smakowym występuje typ komórek owalnych, blado barwiących się, posiadających na powierzchni szczytowej mikrokosmki.

U podstawy kubka smakowego leżą małe, okrągłe **komórki podstawne**. Są to komórki macierzyste, z których co 10–14 dni zużywane komórki kubka się odnawiają. Kubki smakowe są unerwione przez liczne włókna nerwowe czuciowe. Nerwem smakowym jest IX nerw czaszkowy. Do części przypodstawnej każdego kubka smakowego dochodzi kilkadziesiąt włókien nerwowych tworzących tu gęsty splot, od którego odchodzą do środka kubków

liczne rozgałęzienia tworzące sieć na powierzchni komórek receptorowych. Kubki smakowe dzięki obecności w błonie komórkowej komórek zmysłowych odpowiednich receptorów są odpowiedzialne za odbiór wrażeń smakowych. Zadaniem komórek smakowych znajdujących się w kubkach smakowych jest odbieranie smaków.

Wyróżnia się cztery podstawowe smaki: **słodki**, **słony**, **gorzki** i **kwaśny** oraz **dodatkowy** – **umami**. W 1908 roku zostały odkryte receptory odbierające smak kwasu glutaminowego, a w roku 2000 oficjalnie został uznany piąty smak. Znajduje się on w produktach bogatych w białko, np. w mięsie, potrawach sfermentowanych, sosach rybnych i sojowym, a także w pomidorach, orzechach, brokułach i grzybach. Istnieje również smak Ca^{2+}, czyli tłusty. Naukowcy przypuszczają, że jest to smak lipidów, a odbierany jest przez fragmenty receptorów odpowiedzialnych za odczuwanie słodkiego smaku. Komórki smakowe zostają pobudzone przez substancje rozpuszczone w śluzie pokrywającym błonę śluzową w okolicach kubków smakowych. Pobudzane są one w różnym stopniu, ponadto wrażliwość komórek smakowych znajdujących się w kubkach ulokowanych w błonie śluzowej języka, krtani i gardle nie jest taka sama. Jedna komórka odbiera jeden smak, jeden kubek smakowy wszystkie smaki. Za odczuwanie danego smaku odpowiadają konkretne substancje chemiczne. W przypadku smaku słodkiego są to węglowodany i alkohole, gorzkiego – alkaloidy (często trucizny), słonego – sole sodu i potasu, a kwaśnego – jony wodorowe. Wierzchołek języka najlepiej rozpoznaje smak słodki, boki języka wyczuwają kwaśne substancje, same brzegi – słony smak, a tył/nasada języka najlepiej rozpoznaje gorzkie płyny.

Dorosły człowiek ma około 10 tys. kubków smakowych. Są one wrażliwsze u kobiet w ciąży. Wrażliwość na smaki, przede wszystkim gorzki i słodki, jest różna u każdego człowieka, ponieważ jest to uwarunkowane genetycznie. Liczba kubków smakowych zmniejsza się z wiekiem. Istnieje choroba polegająca na utracie zdolności odczuwania smaku – **aguezja**. Stan obniżenia odczuwaniu smaku nazywa się dysgeuzją. Ageuzja, a zwłaszcza dysgeuzja, może występować w miejscowym zakażeniu, zwłaszcza wirusowym, obejmującym jamę ustną, ale również w chorobach neurologicznych, genetycznych, metabolicznych, takich jak: choroba Alzheimera, udar mózgu, MS, choroby zapalne mózgu, zespół Kallmana, choroba Addisona, choroba Cushinga, niedobór lub awitaminoza witaminy PP lub B_{12}, obwodowe porażenie nerwu twarzowego, choroby wątroby czy borelioza.

Policzki

Ich błona śluzowa pokryta jest grubym (około 0,6 mm) nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym, którego komórki zawierają glikogen. Tempo odnowy nabłonka policzków wynosi 10–14 dni, a czas wędrówki komórek od warstwy podstawnej na powierzchnię – 5–6 dni. Do nabłonka wpuklają się krótkie, spłaszczone i nieregularne brodawki łącznotkankowe blaszki właściwej błony śluzowej. Błona podśluzowa zawiera grube pęczki włókien kolagenowych oraz liczne włókna sprężyste, między którymi lokalizują się skupiska adipocytów oraz gruczoły policzkowe (śluzowo-surowicze) i pojedyncze gruczoły łojowe w postaci plamek Fordyce'a. Włóknisty zrąb błony podśluzowej przechodzi w omięsną pokrywającą mięsień policzkowy. Na poziomie drugiego zęba trzonowego śluzówka policzków uwypukla się, tworząc brodawkę przyuszniczą oraz ujście głównego przewodu wyprowadzającego ślinianki przyusznej (**przewód Stensena**).

Dno jamy ustnej

Błona śluzowa jest tu cieńsza niż na policzkach i wargach, pokryta nabłonkiem nierogowaciejącym. Obecne są gruczoły podjęzykowe mniejsze i gruczoły podjęzykowe większe, otoczone torebką łącznotkankową, która wnikając do każdego gruczołu, i dzieli go na zraziki. Gruczoły te tworzą śliniankę podjęzykową, która uwypukla ku górze błonę śluzową w postaci fałdów podjęzykowych, do których otwierają się przewody wyprowadzające ślinianki podjęzykowej (przewody główne Bartholina) oraz głębiej leżącej ślinianki podżuchwowej.

Podniebienie twarde

Pokryte zrogowaciałym nabłonkiem wielowarstwowym płaskim rogowaciejącym z cechami orto- i parakeratynizacji, pod którym występuje blaszka

właściwa utworzona z tkanki łącznej włóknistej zwartej bogatej w gruczoły podniebienne i naczynia krwionośne. Włókna kolagenowe błony śluzowej i podśluzowej łączą się z okostną kości podniebiennej, tworząc sztywną strukturę. W budowie histologicznej w obrębie podniebienia twardego można wyróżnić cztery strefy: dziąsłową, szew podniebienny, czyli pole środkowe, pole przednio-boczne zwane strefą tłuszczową, pole tylno-boczne zwane strefą gruczołową.

Podniebienie miękkie

To fałd włóknisto-mięśniowy oddzielający tylną część jamy ustnej od gardła. Zasadniczym elementem szkieletu fałdu podniebiennego są mięśnie szkieletowe obustronnie pokryte błoną śluzową. Od strony jamy ustnej błona śluzowa pokryta jest cienkim (0,15 mm) nabłonkiem wielowarstwowym płaskim nierogowaciejącym, który po stronie jamy nosowej przechodzi w nabłonek wielorzędowy migawkowy. Od strony jamy ustnej błona podśluzowa zawiera grubą warstwę gruczołów śluzowych, których wydzielina umożliwia przesuwnie kęsów pokarmowych. Błona śluzowa wykazuje dużą wrażliwość na bodźce bólowe, dotykowe i cieplne, jest bardzo dobrze unaczyniona, zawiera liczne gruczoły ślinowe, śluzowe i surowicze.

Gardło

Rozwija się z przedniego jelita pierwotnego. Z przedniej jego części powstaje część ustna i nosowa gardła, natomiast część krtaniowa gardła powstaje z tylnej części przedniego jelita pierwotnego. Gardło wchodzi w skład przewodu pokarmowego oraz układu oddechowego. Jama gardła łączy się z jamą ustną i przełykiem, do którego gardło przekazuje częściowo rozdrobniony pokarm z jamy ustnej. Łączy się z jamą nosową, krtanią i uchem środkowym (na bocznych ścianach gardła otwierają się trąbki Eustachiusza). Część górna gardła powyżej podniebienia miękkiego pokryta jest nabłonkiem dróg oddechowych, część dolna, położona poniżej, składa się z części ustnej pokrytej nabłonkiem wielowarstwowym płaskim oraz części krtaniowej pokrytej nabłonkiem dróg oddechowych. W miejscu, gdzie w pozostałej części przewodu pokarmowego występuje blaszka mięśniowa błony śluzowej, w ścianie gardła znajdują się liczne włókna elastyczne. W blaszce właściwej błony śluzowej występują limfocyty, grudki chłonne tworzące migdałek gardłowy, przełykowy i trąbkowy oraz małe ślinianki mieszane i śluzowe. Błona podśluzowa jest słabo rozwinięta, błonę mięśniową tworzą mięśnie szkieletowe o przebiegu okrężnym i podłużnym.

Ząb

Jest wytworem błony śluzowej jamy ustnej, pełni rolę mechaniczną w rozdrabnianiu pokarmu. Anatomicznie zęby to struktury kostne znajdujące się w jamie ustnej. W uzębieniu człowieka występują dwa rodzaje zębów: mleczne i stałe. Zęby mleczne w liczbie 20 są obecne u dzieci od 2. do 6. roku życia: 10 zębów znajduje się w szczęce i 10 w żuchwie. Od 6. roku życia zaczynają się wyrzynać pierwsze zęby stałe i w wieku 12–13 lat uzębienie mleczne zostaje zastąpione przez uzębienie stałe. W uzębieniu stałym są 32 zęby.

Anatomicznie zęby zbudowane są z **korony** i **korzenia zęba**. Zarówno zęby mleczne, jak i zęby stałe mają podobną budowę anatomiczną i histologiczną. Twardość (mineralizacja) zębów stałych jest jednak większa, a ich korzenie są znacznie dłuższe w porównaniu z zębami mlecznymi. W prawidłowych warunkach w jamie ustnej widoczne są tylko korony zębów, natomiast korzeń osadzony jest w zębodole przykrytym dziąsłem. Zazwyczaj zęby mają od jednego do 3–4 korzeni, chociaż zdarzają się zęby, które mają ich więcej. Długość korzenia, a w zasadzie jego pole powierzchni, wpływa na stabilność zęba (im dłuższy korzeń i im większa liczba korzeni w zębie, tym jest on silniej utrzymywany w zębodole, czyli specjalnym łożu dla zęba w kości szczęki i żuchwy).

Granica między koroną a korzeniem nosi nawę **szyjki zęba**. Wewnątrz **korony zęba** znajduje się **jama** zwana **komorą zęba**, która w jego części korzeniowej ulega zwężeniu, tworząc cienki **kanał korzeniowy**. Na szczycie korzenia kanał kończy się **otworem wierzchołkowym (szczytowym)**, przez który do miazgi zęba wnikają naczynia krwionośne, chłonne i włókna nerwowe. W zębie wyróżnia się trzy tkanki twarde i dwie miękkie. Do tkanek twardych należy: **zębina** stanowiąca główną masę zęba, ograniczającą jamę zęba w koronie oraz kanał korzenia zęba, **cement** pokrywający zębinę na wysokości korzenia oraz **szkliwo** pokrywające zębinę na

wysokości korony. Na wysokości **szyjki zęba** znajdują się wszystkie tkanki twarde, tj. **zębina**, **szkliwo** i **cement**. Te trzy substancje twarde zęba różnią się między sobą zarówno budową, stopniem mineralizacji, miejscem występowania w zębie, jak i pochodzeniem. Warstwa cementu jest najcieńsza w okolicy szyjki zęba, najgrubsza w okolicy wierzchołka korzenia. Miejsce styku szkliwa i cementu nazywane jest **szyjką anatomiczną zęba**. Najbardziej zmineralizowane jest szkliwo. Zawartość składników nieorganicznych w szkliwie wynosi około 96%, w zębinie – 70%, a w cemencie – około 65%. **Zębina** i **cement** są pochodzenia **mezenchymalnego**, natomiast **szkliwo** – **ektodermalnego**. Zębina i szkliwo nie są unaczynione, a ich odżywianie zachodzi za pośrednictwem płynów tkankowych w kanalikach zębiny. Cement natomiast pobiera substancje odżywcze od ozębnej.

Tkanki miękkie to **miazga** i **ozębna**. **Miazga zęba** obecna w jamie i w kanale korzenia zęba zbudowana jest podobnie jak tkanka łączna galaretowata, bogata w naczynia krwionośne i zakończenia nerwowe wnikające poprzez otwór szczytowy do zęba. Tkanki twarde otaczają miazgę zęba i chronią przed szkodliwymi czynnikami w jamie ustnej. **Ozębna** jako druga tkanka miękka jest rodzajem więzadła, która przymocowuje ząb w zębodole.

Szkliwo

Rozwija się z narządu szkliwotwórczego i jest produktem wyspecjalizowanych komórek nabłonkowych tego narządu zwanych **ameloblastami**. Jest pochodzenia ektodermalnego. Szkliwo pokrywa anatomiczną koronę zęba. Zaliczane jest do najtwardszych substancji w organizmie. W szkliwie brak jest komórek i wypustek komórkowych. Zbudowane jest w około 96–98% z substancji nieorganicznych oraz z około 2–4% substancji organicznych i wody. Zawiera 90% hydroksyapatytów wapnia (związków nieorganicznych) zbudowanych głównie z fosforanów wapnia. Pozostały procent związków nieorganicznych to węglany, jony magnezu, fluorki oraz śladowe ilości jonów sodu, potasu i chloru. Jony fluorkowe mogą wbudowywać się w strukturę kryształów dwuhydroksyapatytu, tworząc **dwuhydroksyfluoroapatyty**, które zwiększają stabilność, wielkość i twardość kryształów, a dzięki temu zwiększa się oporność szkliwa na działanie czynników zewnętrznych. Szacuje się, że 4% stanowi woda i tylko 1% przypada na związki organiczne, w skład których wchodzą glikoproteiny, fosfoproteidy oraz glikozaminoglikany. Pomiędzy kryształami hydroksyapatytów występuje białko **enamelina** (bogate w tyrozynę) oraz produkty degradacji białka **amelogeniny**.

Szkliwo budują pryzmaty, zwane także słupkami lub krążkami szkliwa, oraz substancja międzypryzmatyczna. Pryzmaty szkliwa ułożone są równolegle w stosunku do siebie oraz prostopadle do wolnej powierzchni szkliwa i zębiny, a skośnie w części środkowej. Biegną one przez całą szerokość szkliwa. W zależności od układu pryzmatów wyróżnia się dwa rodzaje szkliwa: **szkliwo proste** o przebiegu prostolinijnym oraz **szkliwo kręte** o przebiegu falistym lub spiralnym, wzmacniające powierzchnię żującą zęba oraz chroniące szkliwo przed pękaniem pomiędzy pryzmatami w momencie ucisku. Występuje głównie w zębach przedtrzonowych i trzonowych. Pryzmaty szkliwa zbudowane są z krążków leżących jeden na drugim w długiej osi pryzmatu. Wysokość krążków jest taka sama i wynosi około 4 μm. Granice pomiędzy krążkami powodują poprzeczne prążkowanie pryzmatów szkliwa, które w tym miejscu jest słabiej zwapniałe. Poprzeczne prążkowanie świadczy o tym, że wapnienie pryzmatów szkliwa odbywa się warstwowo i okresowo. Każdy pryzmat szkliwa zbudowany jest z kryształów hydroksyapatytów ułożonych swoją długą osią wzdłuż długiej osi pryzmatów. Ich zrąb tworzy substancja organiczna. Między pryzmatami znajduje się substancja międzypryzmatyczna zbudowana także z kryształów hydroksyapatytów układających się pod kątem 40° względem długiej osi kryształów pryzmatów oraz bezpostaciowej substancji nieorganicznej.

W szlifie podłużnym zęba w warstwie szkliwa widoczne są dwa rodzaje linii ciemnych. Są to łukowate **linie konturowe Retziusa** oraz **linie Hutnera-Schregera**. Linie Retziusa to linie przyrostowe układające się równolegle do powierzchni szkliwa, są wynikiem zmian w okresowym i warstwowym procesie odkładania oraz wapnienia podczas tworzenia szkliwa. Są miejscem obniżonej wytrzymałości mechanicznej szkliwa i większej podatności na procesy próchnicze. Szczególnie wyraźna i poszerzona linia Retziusa występuje w zębach mlecznych i pierwszych zębach trzonowych, określana jako tzw. linia urodzeniowa (neonatalna). Linie konturowe na powierzchni szkliwa przybierają postać drobnych zagłębień ułożonych okrężnie wokół korony. Są to **perikimata**.

Linie Hutnera-Schregera widoczne są jako linie ciemne i jasne ułożone poprzecznie do długiej osi zęba. Są wynikiem odbicia światła przechodzącego przez pryzmaty szkliwa raz w długiej, a raz krótkiej ich osi. Szkliwo jest wytworem komórek szkliwotwórczych zwanych **ameloblastami**, **adamantoblastami** lub **enameloblastami**, które wchodzą w skład **narządu szkliwotwórczego**. Powierzchnia szkliwa pokryta jest **oszkliwiem**, które jest ostatnim wytworem komórek szkliwotwórczych. Jest to błona oporna na działanie kwasów i zasad, zapobiegająca próchnicy, stanowiąca barierę utrudniającą wnikanie bakterii. Z czasem oszkliwie ulega ścieraniu.

Cement

Stanowi ochronę dla zębiny w obrębie korzenia zęba oraz wiąże ząb za pomocą ozębnej z kością otaczającą zębodół. Cement korzeniowy pokrywa cienką warstwą (50–100 μm) korzeń zęba. Składa się w 65% z hydroksyapatytów wapnia, w 23% ze związków organicznych (głównie włókien kolagenowych) i w 12% z wody. Jego twardość można porównać do twardości kości, a grubość do grubości kartki papieru. Swoją budową przypomina tkankę kostną.

Posiada blaszki kostne tak jak kość blaszkowata. Blaszki kostne cementu układają się równolegle (okrężnie) w stosunku do długiej osi korzenia, a ich liczba jest różna. W dużych i starych zębach cement mogą tworzyć blaszki systemowe układające się w osteony. Blaszki cementu ulegają stałej przebudowie. Ich substancja międzykomórkowa zawiera substancje nieorganiczne, których podstawowym składnikiem są fosforany wapniowe tworzące kryształy hydroksyapatytu (wymiary podobne do hydroksyapatytów w kości). Substancję organiczną cementu stanowią głównie włókna kolagenowe (około 90%) oraz spajająca je substancja podstawowa zbudowana z fosfoprotein, glikoprotein oraz kompleksów proteoglikanów. Pomiędzy blaszkami występują jamki kostne, w których leżą **cementocyty** (komórki kostne cementu) powstające z **cementoblastów** (komórek cementotwórczych).

Cementocyty podobne są do osteocytów, ale mają mniej wypustek i są rzadziej ułożone. Wypustki cementocytów leżą w kanalikach kostnych, najczęściej kierują się ku ozębnej, z której pobierają substancje odżywcze, i łączą się z kanalikami zębiny, dzięki czemu kontaktują się z otoczeniem i komórkami sąsiednimi. Im dalej od szyjki zęba i zębiny, tym liczba jamek kostnych jest większa, natomiast blaszki pokrywające bezpośrednio zębinę nie posiadają jamek z cementocytami. Wyróżnia się dwa rodzaje cementu pokrywającego zębinę: **cement bezkomórkowy** oraz **cement komórkowy**. **Cement bezkomórkowy** to cement pierwotny, powstający przed wyrżnięciem zęba. Występuje w postaci cienkiej warstwy bezpośrednio pokrywającej całą powierzchnię zębiny na wysokości korzenia zęba; w szyjce kontaktuje się ze szkliwem. Jego blaszki otaczają okrężnie korzeń i nie występują między nimi cementocyty. Od ozębnej do cementu wnikają włókna kolagenowe prostopadle do powierzchni zęba, biegnące przez całą warstwę cementu. Są to włókna wnikające cementu bądź włókna Sharpeya. Sprawiają one, że cement bezkomórkowy określany jest mianem **cementu włóknistego**.

Cement komórkowy to cement wtórny odkładany po wyrżnięciu zęba, stanowiący główną masę cementu. Pojawia się na cemencie bezkomórkowym od 1/3 wysokości korzenia. W kierunku wierzchołka zęba jego grubość wzrasta, w obrębie szyjki liczba blaszek jest niewielka i zwiększa się ku wierzchołkowi. Pomiędzy blaszkami cementu wtórnego w jamkach występują cementocyty. Niezależnie od cementocytów w cemencie komórkowym występuje również warstwa **cementoblastów**. Od strony ozębnej cementoblasty leżą na powierzchni cementu w postaci ciągłej i cienkiej warstwy zwanej precementem. Są jedynie poprzerywane w miejscach, gdzie do cementu wnikają pęczki włókien Sharpeya. Cementoblasty wytwarzają nowy cement, który odkładany jest na powierzchni już powstałego wcześniej cementu. Cement jest wytworem **komórek cementotwórczych** pochodzących z tkanki mezenchymatycznej woreczka zębowego.

Zębina

Jest twardą, żółtawą tkanką stanowiącą większość tkanek zęba. Znajduje się pod szkliwem i cementem korzeniowym. W zdrowym zębie nie jest widoczna, można ją dopiero zobaczyć po uszkodzeniu szkliwa przez próchnicę. Stanowi szkielet zęba, na którym opiera się kruche, twarde i nieelastyczne szkliwo tworzące powierzchnię sieczną i żującą zęba. Elastyczność zębiny powoduje większą wytrzymałość zęba na urazy, a dzięki swej sprężystości zębina może chronić ząb przed złamaniem. Jest tkanką twardszą niż cement, ale mniej twardą niż

szkliwo. Ma to swoje znaczenie kliniczne. Budową i właściwościami fizycznymi zębina jest podobna do kości, lecz bardziej od niej zmineralizowana, twardsza, nie posiada jamek kostnych i komórek.

Zębina rozwija się z embrionalnej brodawki zębowej. Jest pochodzenia mezodermalnego. Komórki, które tworzą zębinę, nazywają się **odontoblastami**. Są zlokalizowane w zębie na granicy miazgi i zębiny. Część zęba, w obrębie której szkliwo styka się z cementem korzeniowym, nosi nazwę **szyjki zęba** lub **połączenia szkliwno-cementowego**. Stosunki w obrębie szyjki zęba są różne. W 60% przypadków cement korzeniowy zachodzi nieznacznie na szkliwo, w 30% styka się ze szkliwem, a w 10% pomiędzy szkliwem a cementem pozostaje odkryta zębina. Ma to również znaczenie kliniczne.

Zębinę budują związki organiczne, nieorganiczne oraz woda, jednak stosunek soli mineralnych do związków organicznych zębiny jest inny niż w kości. Sole mineralne stanowią około 70%, związki organiczne – około 17–18%, a około 12–13% – woda. Zębina zbudowana jest podobnie jak tkanki łączne z substancji podstawowej, którą jest głównie **oseomukoid**, oraz z **włókien kolagenowych** zbudowanych z kolagenu typu I **(włókna Ebnera)**, ułożonych równolegle do długiej osi zęba. Pęczki włókien kolagenowych wchodzą w skład części organicznej zębiny, stanowiąc około 90% jej składu. Pozostała część substancji organicznych to białka niekolagenowe – fosfoproteiny, fosforyny, w mniejszej ilości glikoproteiny, sialoproteiny oraz PG. Fosforyny to fosfoproteiny wykazujące zdolność wiązania jonów wapnia, łączące się wiązaniami chemicznymi z kolagenem. Razem z sialoproteinami uczestniczą w mineralizacji zębiny. Ich brak lub niedobór prowadzi do zaburzeń w powstawaniu zębiny.

Część nieorganiczną zębiny tworzą głównie **fosforany wapniowe** w postaci kryształów **dwuhydroksyapatytów**, węglany oraz śladowe ilości jonów sodu, potasu, magnezu, żelaza i chloru. Kryształy dwuhydroksyapatytów układają się równolegle wzdłuż włókien kolagenowych bądź promieniście, tworząc kuliste przestrzenie zwane **kalkosferytami**, łączące się ze sobą w jednolicie zmineralizowaną zębinę. W koronie zęba, najczęściej w pobliżu szkliwa, występują **przestrzenie międzykuliste (interglobularne)** określane jako **zębina międzykulista** lub **międzykulkowa**, czyli miejsca w zębinie, w których **kalkosferytyny** połączyły się ze sobą całkowicie i powstały niezwapniałe części zębiny. Na granicy z cementem w korzeniu zęba przestrzenie te są bardzo małe, tak że w mikroskopie przypominają ziarna. Skupiska takich drobnych przestrzeni międzykulistych tworzących niezmineralizowaną część zębiny korzenia nazywa się **warstwą ziarnistą zębiny korzeniowej (Tomesa)**.

Prezębina (prazębina, predentyna) to cienka warstwa od strony komory i kanału korzeniowego tworząca słabo zwapniałą świeżo powstałą zębinę. Stopniowy przyrost prezębiny oraz mineralizacja warstw zębiny tworzą na przekroju **linie przyrostowe**, tzw. **linie Ebnera**, które często ulegają poszerzeniu i wtedy nazywane są **liniami konturowymi Owena**. Zgodnie z ich przebiegiem ułożone są przestrzenie międzykuliste, które świadczą o nierównomiernym wapnieniu poszczególnych warstw zębiny w czasie jej wzrostu przez apozycję.

W zębinie znajdują się liczne **kanaliki zębiny** biegnące przez całą warstwę zębiny, od komory zęba i kanału korzeniowego w stronę szkliwa oraz cementu. Początkowo są szerokie (około 3–5 μm), potem zwężają się w miarę zbliżania się do szkliwa lub cementu (około 1 μm). W koronie zęba układają się promieniście, natomiast w korzeniu biegną równolegle (prostopadle do cementu), lekko faliście. W pobliżu szkliwa kanaliki zębiny dają liczne boczne odgałęzienia, którymi łączą się z sąsiednimi kanalikami, natomiast w pobliżu cementu końcowe odcinki kanalików tworzą rozszerzenia.

Kanaliki zębiny zawierają **włókna Tomesa** (wypustki **odontoblastów** – **komórki zębinotwórcze)**, bezrdzenne włókna nerwowe oraz płyn tkankowy biorący udział w odżywianiu zębiny. W cytoplazmie włókien Tomesa występują mikrotubule, mikrofilamenty, siateczka śródplazmatyczna gładka, wydłużone mitochondria, liczne pęcherzyki i ziarnistości wydzielnicze. Włókna Tomesa (mogą nie dochodzić do zewnętrznej warstwy zębiny) tworzą liczne boczne odgałęzienia biegnące w odgałęzieniach kanalików zębiny. Wypustki odontoblastów biegnące w kanalikach w warstwie wewnętrznej zębiny (w pobliżu odontoblastów) pokrywa **osłonka Neumana** – cienka warstwa niezmineralizowanej zębiny, zbudowanej z substancji podstawowej i włókien kolagenowych. Do osłonki Neumana przylega **zębina okołokanalikowa** – warstwa silnie zmineralizowanej zębiny wyścielająca ściany kanalików zębiny. Pomiędzy kanalikami (za zębiną okołokanalikową) leży **zębina międzykanalikowa**, która jest mniej zmineralizowaną zębiną. Ponieważ zębina okołokanalikowa ulega ciągłemu wytwarzaniu, dochodzi do zwężania światła kanalika, a nawet do jego

zamknięcia i zaniku włókien Tomesa. Tak powstałą z wiekiem zębinę nazywa się **zębiną miażdżycową (sklerotyczną)**. Od strony miazgi komorę zęba i kanał korzeniowy pokrywa **zębina przymiazgowa**.

Z wiekiem, wskutek odkładania zębiny, komora i kanał korzenia ulegają zwężeniu. Zębina jest wytworem **odontoblastów** (komórek zębinotwórczych), które w trakcie rozwoju zęba różnicują się z komórek brodawki zębowej lub z komórek miazgi zęba leżących na jej powierzchni w dojrzałym zębie.

Miazga

Wypełnia komorę zęba oraz jako tzw. miazga korzeniowa występuje w kanale korzeniowym. Przez otwór wierzchołkowy łączy się z ozębną. Miazgę tworzy tkanka łączna galaretowata dojrzała. W jej skład wchodzą: gwiaździstego kształtu fibroblasty, zasadochłonna substancja podstawowa bogata w PG oraz glikolipidy, cienkie i przebiegające bezładnie włókna kolagenowe, które nie tworzą pęczków, a także nieliczne włókna o średnicy około 15 nm, przypominające budową włókna sprężyste.

Od strony zębiny na powierzchni miazgi leżą ułożone nabłonkowo komórki zębinotwórcze, czyli **odontoblasty**, **łączące się** ze sobą za pomocą desmosomów. W koronie zęba układają się wieloszeregowo (2–3 szeregi), mają kształt walcowaty, natomiast w części korzeniowej mogą być sześcienne lub płaskie, położone w jednym szeregu. Odontoblasty mają dwie główne wypustki. Pierwsza długa (**wypustka zębinowa komórki zębino twórczej**) wnika do kanalików zębiny, stanowiąc włókno zębinowe Tomesa, druga (**wypustka miazgowca**) biegnie w głąb miazgi. Oprócz dwóch zasadniczych wypustek odontoblasty posiadają trzeci rodzaj wypustek – **krótkie wypustki boczne**, za pomocą których łączą się ze sobą. Pomiędzy odontoblastami biegną **włókna spiralne Korffa**, które są grubymi włóknami srebrochłonnymi występującymi w zewnętrznych warstwach miazgi. Biegną one ku zębinie, gdzie się zakotwiczają. W miazdze występują również komórki napływowe (komórki tuczne, plazmatyczne, makrofagi i limfocyty) uczestniczące w reakcjach odpornościowych organizmu. Ich liczba zwiększa się w stanach zapalnych.

Ze względu na nierównomierne rozmieszczenie poszczególnych składników miazgi w jej budowie wyróżnia się dwie warstwy: **zewnętrzną**, bogatą w komórki, oraz **wewnętrzną**, przedzieloną pasem bezkomórkowym. Od powierzchni miazgi graniczącej z zębiną (czyli od zewnątrz) występują kolejno następujące warstwy (pasy): **odontoblastów**; **bezkomórkowa Weila** (pas jasny), ubogokomórkowa warstwa zawierająca pojedyncze fibroblasty, naczynia krwionośne w postaci licznych pętli naczyń włosowatych, włókna nerwowe bezrdzenne oraz włókna spiralne Korffa przechodzące przez tą warstwę; **komórkowa** (miazga właściwa lub pas pośredni) stanowiąca główną masę miazgi zębowej. Jest to miazga bogatokomórkowa z bardzo licznymi fibroblastami i komórkami gwiaździstymi podobnymi do komórek mezenchymalnych. W przypadku uszkodzenia właściwych komórek zębinotwórczych oba rodzaje komórek mogą różnicować się w odontoblasty. Występują w niej także komórki biorące udział w reakcjach odpornościowych.

Miazga zęba jest bardzo silnie unaczyniona i unerwiona. Zarówno naczynia krwionośne, jak i nerwy wnikają do niej przez otwór wierzchołkowy korzenia. Podobnie jak zębina, rozwija się z brodawki zębowej, a jej funkcje są następujące:

- komórki miazgi – **odontoblasty** – stale tworzą nową zębinę (**zębina wtórna**),
- zakończenia nerwowe miazgi reagują bólem na ciepło, zimno, słodycze, uraz, próchnicę,
- naczynia miazgi dostarczają środków odżywczych dla **odontoblastów**,
- miazga może bronić się przed próchnicą lub zranieniem i wytwarzać przez **odontoblasty** nowe warstwy zębiny.

Połączenie zęba z otoczeniem

Ząb łączy się z otoczeniem przez **wklinowanie**, a utrzymywany jest przez **ozębną** i **połączenia nabłonkowo-zębowe**.

Ozębna

Pełni funkcję mechaniczną, umocowując ząb w zębodole, oraz metaboliczną (identycznie jak okostna), biorąc udział w odżywianiu cementu i kości zębodołu. W powstawaniu ozębnej uczestniczą komórki mezenchymalne woreczka zębowego. Ozębną budują dwa rodzaje tkanki łącznej: tkanka łączna włóknista zwarta o utkaniu regularnym oraz tkanka łączna włóknista luźna. Tkanka łączna włóknista zwarta tworzy aparat więzadłowy zęba zbudo-

wany głównie z włókien kolagenowych (**Sharpeya**) ułożonych w sposób uporządkowany, tworzących więzadła, oraz nielicznych włókien sprężystych. Pęczki włókien kolagenowych ozębnej mają przebieg częściowo falisty, a jego kierunek jest różny w różnych odcinkach korzenia, co powoduje, że ząb ma ograniczony ruch w zębodole. Pęczki włókien kolagenowych ozębnej tworzą: więzadło pierścieniowe (więzadło okrężne zęba), więzadło skośne (zawieszające), więzadło wierzchołkowe (szczytowe, wachlarzowate).

Substancja podstawowa tkanki łącznej ozębnej, w której rozmieszczone są włókna kolagenowe, zawiera PG i glikoproteiny. W tkance łącznej włóknistej luźnej pomiędzy pęczkami włókien kolagenowych występują liczne naczynia krwionośne, chłonne i włókna nerwowe. Włókna nerwowe ozębnej, zarówno mielinowe, jak i bezmielinowe, są bardzo liczne i tworzą gęstą sieć. Są one gałązkami nerwów wchodzących do miazgi, nerwów dziąsła i nerwów zębodołu.

Wzdłuż cementu, a w późniejszym wieku także w okolicy kości zębodołu leżą liczne receptory czucia bólu i dotyku. Ponadto występują komórki, do których należą: **cementoblasty** (na powierzchni cementu; odkładają na powierzchni korzenia nowe warstwy cementu), **osteoblasty** i **osteoklasty** (na powierzchni wyrostków zębodołowych; uczestniczą w modelowaniu kości), **fibroblasty** (syntetyzują kolagen, biorą udział w modelowaniu aparatu więzadłowego zęba), **niezróżnicowane komórki mezenchymy**, **komórki tuczne**, **makrofagi**, **limfocyty** i **granulocyty** (udział w reakcjach immunologicznych) oraz występujące nierównomiernie w całej ozębnej **komórki nabłonkowe Malasseza** (pozostałość pochewki nabłonkowej – pochewki Hertwiga; uczestniczą w kształtowaniu korzenia zęba).

Połączenia nabłonkowo-zębowe

Nabłonek dziąsła przechodzi na powierzchnię zęba, tworząc ścisłe i szczelne połączenia. Nabłonek tych połączeń tworzy pochewkę przylegającą do szkliwa lub cementu. Komórki nabłonka mają liczne hemidesmosomy, którymi przytwierdzają się do powierzchni zęba. U dzieci i młodych osobników nabłonek dziąsła leży wyłącznie na szkliwie. Wraz z wiekiem dziąsło się obniża, korona wydłuża, a nabłonek dziąsła przechodzi na cement.

Rozwój zęba (odontogeneza)

Zęby mleczne i stałe rozwijają się z ektodermy, z której powstaje **szkliwo**, inne składniki zęba, oraz mezenchymy, z której wytwarzane są: **zębina**, **cement** i **większość ozębnej**.

Narząd szkliwotwórczy i wytwarzanie szkliwa

Ektodermalne komórki nabłonka (wyścielające pierwotną jamę ustną) rozmnażają się, wnikają w głąb i tworzą listewki zębowe. Listewki zębowe wytwarzają narząd szkliwotwórczy, którego komórki produkują szkliwo, określają kształt korony i korzenia zęba, a także indukują wytwarzanie zębiny. Tworzenie listewek rozpoczyna się około 6.–7. tygodniu życia płodowego: najpierw w miejscach odpowiadających 20 przyszłym zębom mlecznym w 5. miesiącu życia płodowego, później w miejscach odpowiadających 32 zębom stałym. Mezenchyma przylegająca do listewek zębowych przekształca się w brodawki żuchwowe, z których powstaje zębina, cement oraz miazga zęba. Narząd szkliwotwórczy składa się z: **warstwy wewnętrznej** komórek – **ameloblastów (adamantoblastów)** – wysokich komórek, ułożonych w regularny szereg, których zadaniem jest wytworzenie szkliwa; **warstwy pośredniej komórek** sześciennych oraz warstwy komórek gwiaździstych. Zadaniem komórek warstwy pośredniej jest ochrona ameloblastów przez dostarczanie im substancji odżywczych. Trzecią warstwą jest **warstwa zewnętrzna** utworzona przez nabłonek jednowarstwowy spoczywający na błonie podstawnej. Komórki tej warstwy wspólnie z komórkami warstwy wewnętrznej (na wysokości przyszłego korzenia zęba) wytwarzają strukturę modelującą korzeń zęba oraz indukującą wytwarzanie zębiny przez **odontoblasty**, tzw. **pochewkę korzenia (Hertwiga)**.

Szkliwo wytwarzane jest przez ameloblasty, których wysokie komórki posiadają jądra położone przypodstawnie, a na wierzchołku komórek występują pęcherzyki tworzące szkliwo. W cytoplazmie znajdują się dobrze rozwinięte organelle komórkowe (SER, RER, AG i mitochondria). Wytwarzanie szkliwa przez ameloblasty odbywa się w dwóch etapach. W pierwszym syntetyzowane i wydzielane są składniki organiczne, w drugim następuje mineralizacja na podłożu składników organicznych (PG tworzące system równoległych rurek, dwa rodzaje

białek: **amelogenina** i **enamelina**). Cząsteczki proteoglikanowe wyznaczają wielkość oraz położenie powstających kryształów hydroksyaparytów.

Amelogenina wytwarza podłoże ułatwiające i przyspieszające dyfuzję jonów wapniowych oraz fosforanowych w zżelifikowanej istocie podstawowej. Rozpoczyna wytwarzanie kryształów hydroksyapatytów. **Enamelina** opłaszcza powstające kryształy, przyspieszając proces krystalizacji, oraz modeluje ich kształt. Kryształy wyprodukowane w istocie podstawowej wydzielonej przez jeden ameloblast tworzą **pryzmat będący podstawową jednostką strukturalną szkliwa**. Po zakończeniu produkcji szkliwa ameloblasty stają się niższe (komórki płaskie) i wspólnie z innymi komórkami narządu szkliwotwórczego zaczynają wytwarzać **oszkliwie (błonę Nasmytha)** pokrywające szkliwo i zanikające po kilku latach w wyniku ścierania.

Wytwarzanie zębiny i cementu

Zębina wytwarzana jest przez **odontoblasty** powstające z komórek mezenchymy brodawki zębowej (z grzebieni nerwowych). Odontoblasty to wysokie komórki, których jądro leży przy podstawie, a w cytoplazmie posiadają dobrze rozwinięte: SER, RER, AG. Na wierzchołku mają drzewiaste wypustki z pęcherzykami wydzielniczymi. Ich środkowa wypustka przekształca się w wypustkę Tomesa.

W pierwszym etapie odontoblasty syntetyzują i wydzielają **prezębinę** (składniki organiczne istoty międzykomórkowej) leżącą na pograniczu miazga zęba–zębina, natomiast w drugim etapie wytwarzania zębiny następuje mineralizacja prezębiny. W skład prezębiny wchodzą: kolagen, PG oraz białka – fosforyny i OC. Kolagen wchodzi w skład **włókien Korffa** tworzących sieć kryształów hydroksyapatytów. PG zmieniają lepkość istoty międzykomórkowej, modyfikując dyfuzję Ca^{2+} i fosforanów. Fosforyny wiążą się z kolagenem oraz adsorbują Ca^{2+}, które są wykorzystywane w procesie mineralizacji. Mogą również opłaszczać kryształy hydroksyapatytów, ograniczając ich wzrost. **OC** dzięki możliwości wiązania Ca^{2+} dostarcza substratu do produkcji soli wapnia.

W drugim etapie tworzenia zębiny powstają kryształy hydraksyapatytów układające się wzdłuż włókien kolagenowych. Początkowo tworzą się w okrągłych ośrodkach krystalizacji nazywanych **kulkami zębinowymi**, które zlewają się w jednolicie zmineralizowaną zębinę (wyjątek **przestrzenie międzykulkowe**; zębina nie jest tu w pełni zmineralizowana). W czasie wytwarzania zębiny odontoblasty pozostają na jej skraju w miazdze zęba (nie obudowują się zębiną jak osteocyty w kościach). Komórki narządu szkliwotwórczego wytwarzają **pochewkę korzenia** modelującą przyszły korzeń zęba. Najpierw wytwarzana jest w niej zębina korzenia, a po jej wytworzeniu zanika pochewka korzenia, a leżące obok zębiny komórki mezenchymatyczne przekształcają się w osteoblasty nazywane **cementoblastami**. Cementoblasty odkładają na powierzchni zębiny cement (odmianę tkanki kostnej). Taki cement jest bezkomórkowy i występuje w postaci cienkiej warstwy. Po wyrżnięciu się zęba wytwarzanie cementu postępuje dalej. Warstwa cementu staje około 51 razy grubsza i zawiera wewnątrz **cementocyty**.

Aspekt kliniczny

Zapalenie przyzębia (*periodontitis*) jest chorobą, w przebiegu której dochodzi do destrukcji tkanek otaczających ząb, czyli ozębnej, kości oraz dziąsła. Głównym czynnikiem zapalenia przyzębia są bakterie bytujące w płytce nazębnej i kieszonkach przyzębnych. Do czynników ryzyka wystąpienia choroby zalicza się stres, niektóre leki, palenie tytoniu i czynniki genetyczne.

Próchnica jest najbardziej powszechną chorobą zakaźną mającą swoje początki w jamie ustnej. Często jest przez długi czas niezauważalna, ale w konsekwencji powoduje zachwianie naturalnych zdolności obronnych organizmu. Pojawia się wtedy, gdy warstwa szkliwa staje się coraz cieńsza, co skutkuje powstawaniem ubytków. Proces próchnicy wywoływany jest przez kwasy wytwarzane przez bakterie znajdujące się w płytce nazębnej, które uszkadzają strukturę zęba. Płytka nazębna to kleista warstwa, którą tworzą białka znajdujące się w ślinie po przemianie pozostałości słodkich pokarmów w jamie ustnej. Niektóre rodzaje próchnicy można leczyć, wdrażając odpowiednie nawyki pielęgnacyjne i regularnie odwiedzając stomatologa.

Ślinianki

Ślinianki są gruczołami egzokrynowymi pochodzenia ektodermalnego. Jako pierwsze w **6. tygodniu** życia zarodkowego powstają zawiązki ślinianki

przyusznej i podżuchwowej. W **8. tygodniu** powstają zawiązki ślinianki podjęzykowej, a dopiero w **4. miesiącu** życia płodowego – małe gruczoły ślinowe. Zawiązki ślinianek powstają z pasmowatych wpukleń nabłonka jamy ustnej. Pasma te następnie rozgałęziają się drzewkowato, dając przewody wyprowadzające, które w **12. tygodniu** życia płodowego na swych końcach wielokrotnie się dzielą. W **18. tygodniu** z tych końcowych odcinków tworzą się zawiązki pierwotnych pęcherzyków wydzielniczych, pojawiają się pierwotne komórki śluzowe, surowicze i mioepitelialne oraz tworzy się światło pęcherzyków przez degenerację komórek położonych centralnie w pasmach nabłonkowych.

Ślina jest wydzieliną produkowaną przez duże ślinianki (przyuszną, podjęzykową, podżuchwową) oraz małe gruczoły ślinowe: warg (blaszkę właściwą błony śluzowej części śluzowej warg), podniebienia (błonę podśluzową podniebienia miękkiego i blaszkę właściwą błony śluzowej podniebienia twardego), języka (językowe przednie – błonę podśluzową dolnej powierzchni końca języka, językowe tylne – blaszkę właściwą błony śluzowej nasady i gruczoły ślinowe Ebnera w pobliżu brodawek okolonych), gruczoły migdałkowe (blaszkę właściwą błony śluzowej w pobliżu migdałka podniebiennego) i policzków (błonę podśluzową policzków).

Ślina jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na zachowanie homeostazy w jamie ustnej. Zapewnia prawidłowy przebieg wielu procesów warunkujących utrzymanie równowagi mikrobiologicznej w jamie ustnej. Nawilża błonę śluzową jamy ustnej, umożliwiając artykulację, trawienie oraz połykanie. Warunkuje ochronę powierzchni zębów i błon śluzowych przed czynnikami biologicznymi, mechanicznymi i chemicznymi. Współuczestniczy w percepcji bodźców smakowych, temperatury i dotyku. Największy udział w produkcji śliny mają ślinianki podżuchwowe. Wytwarzają one około 65% objętości śliny. Ślinianki przyuszne produkują około 30% śliny, a około 5% – ślinianki podjęzykowe i małe gruczoły jamy ustnej. Gruczoły ślinowe człowieka wydzielają ślinę w ilości około 750–1000 ml na dobę. Pod wpływem bodźców pokarmowych, takich jak zapach, smak, widok pokarmu lub zetknięcie się pokarmu z błoną śluzową jamy ustnej, ma miejsce wydzielanie śliny w większej ilości, głównie przez ślinianki.

Szczególną rolę w regulacji wydzielania śliny przez ślinianki odgrywają włókna przywspółczulne autonomicznego układu nerwowego. Neuroprzekaźnikiem tych włókien jest **ACh**, która uwalniana jest z zakończeń synaptycznych znajdujących się na powierzchni komórek wydzielniczych i mioepitelialnych. Pobudzenie przywspółczulnych włókien autonomicznych wzmaga obfite wydzielanie śliny o dużej zawartości składników nieorganicznych. Pobudzenie włókien współczulnych, których neuromediatorem jest **NA** i **dopamina**, powoduje wydzielanie skąpej ilości gęstej śliny.

Do dużych gruczołów ślinowych zaliczane są:
- ślinianka przyuszna: surowicza,
- ślinianka podjęzykowa: mieszana, śluzowo-surowicza,
- ślinianka podżuchwowa: mieszana, surowiczo-śluzowa.

Funkcja śliny

Ślina pełni wiele funkcji:
1. Ochronną – usuwa szkodliwe produkty metabolizmu bakterii, bakterie, resztki pokarmu z jamy ustnej i powierzchni zębów. Zwilża błonę śluzową i zęby. Utrzymuje integralności błon śluzowych i tkanek przyzębia jamy ustnej. Mucyny ochraniają powierzchnię błon śluzowych przed szkodliwym działaniem substancji drażniących i toksyn zawartych w używkach i pokarmie. Uczestniczy w procesach gojenia błony śluzowej jamy ustnej oraz remineralizacji i hamowaniu demineralizacji.
2. Obronną – ślina wykorzystuje dwa rodzaje mechanizmów obronnych. Swoiste czynniki odpornościowe to immunoglobuliny: IgA, IgG i IgM. Największe znaczenie ma IgA, która wpływa na fagocytozę paciorkowców przez leukocyty. IgA i IgG dzięki histatynie, staterynie czy cystatynie prowadzą do spowalniania procesów osadzania kamienia nazębnego. Drugim rodzajem mechanizmu obronnego są nieswoiste fizykochemiczne czynniki obronne, takie jak mucyny (których głównymi składnikami są glikozaminoglikany i glikoproteiny), peroksydaza ślinowa, czynniki wzrostu: EGF, NGF, węglowodany. Ponadto zawiera nieswoiste fizykochemiczne czynniki obronne, takie jak enzymy i substancje bakteriobójcze – lizozym.
3. Antyoksydacyjną.
4. Buforową – utrzymuje równowagę kwasowo-zasadową. pH śliny wynosi 7,0 w spoczynku, wzrasta do 8,0 przy żuciu, dlatego może buforować kwaśne składniki pokarmowe, np. owoce.

5. Jest materiałem diagnostycznym. Dostępność i nieinwazyjny sposób jej pobrania to ważne zalety śliny jako materiału diagnostycznego. Do testów ślinowych zaliczamy: badanie ilości wydzielanej śliny spoczynkowej i stymulowanej, pH, pojemności buforowej, zawartości drobnoustrojów w ślinie. Wykorzystywana jest do oznaczania stężenia hormonów steroidowych (kortyzolu, progesteronu, estriolu, estradiolu, testosteronu). Wykorzystywana jest też w diagnostyce wybranych chorób ogólnoustrojowych, chorób układu sercowo-naczyniowego, w infekcjach wirusowych, chorobach układu pokarmowego oraz w medycynie sądowej.
6. Pomaga w formowaniu i przeprowadzaniu kęsa pokarmowego do gardła. Wstępnie trawi węglowodany dzięki amylazie, lipazie ślinowej występującej u noworodków, która podobnie jak lipaza żołądkowa rozkłada tłuszcze dobrze zemulgowane w pokarmie, np. z mleka.
7. Wydala mocznik i kwas moczowy przy schorzeniach nerek.

W skład chemiczny śliny wchodzi w 99,5% woda, a pozostałą objętość stanowią związki organiczne i nieorganiczne, które warunkują jej właściwości. Do składników organicznych śliny należą: białka, niebiałkowe substancje azotowe, lipidy oraz hormony.

Składniki organiczne (białka):

- **glikoproteiny** (mucyny): jedne z ważniejszych białek jamy ustnej w niestymulowanej ślinie stanowią 20–30% całkowitej ilości białek,
- **histatyny:** drobne białka zasadowe o małej masie cząsteczkowej zawierające znaczne ilości aminokwasów zasadowych: histydyny, lizyny, argininy,
- **immunoglobuliny** IgA określane jako Ig wydzielnicze w ślinie,
- **lizozym:** enzym działający bakteriobójczo i bakteriostatycznie,
- **stateryny:** białka zawierające duże ilości proliny, tyrozyny i fosfoseryny; uczestniczą w reminaralizacji szkliwa; hamują wytrącanie się hydroksyapatytów i tworzenie kamienia nazębnego,
- **α-amylaza:** bierze udział we wstępnym trawieniu spożytego pokarmu.

Niebiałkowe substancje azotowe:

- **mocznik:** ma znaczenie w działaniu układu buforowego w ślinie – z jego rozkładu pochodzi amoniak, który wiąże nadmiar jonów H^+,
- kwas moczowy, kreatynina, aminokwasy,
- bezazotowe substancje organiczne,
- węglowodany, lipidy, hormony.

Składniki nieorganiczne śliny, których zawartość nie jest stała, pochodzą głównie z krwi (z wyjątkiem HCO_3^-). Występują w postaci jonowej – kationy: Na^+, K^+, Mg^{2+},Ca^{2+} oraz aniony: Cl^-, F^-, I^-, HCO_3^-, PO_4^{3-}, HPO_4^{2-}, $H_2PO_4^-$.

Duże gruczoły ślinowe (ślinianki) położone są w pobliżu jamy ustnej, a ich przewody wyprowadzające uchodzą do niej. Wydzielanie śliny jest procesem ciągłym, a jej wytwarzanie regulowane jest przez autonomiczny układ nerwowy oraz hormony. Przy braku zewnętrznej stymulacji jest to tzw. ślina spoczynkowa i jej ilość waha się w granicach 0,3–0,5 ml/min. Intensywne pobudzanie chemiczno-mechaniczne (np. podczas przyjmowania pokarmów) zwiększa ilość wydzieliny do około 1,5–2,3 ml/min. Podczas 8-godzinnego snu wydzielanie jest najmniejsze i wynosi do 0,05 ml/min. Dziennie dorosły człowiek wytwarza 1–1,5 litra śliny. Duże gruczoły ślinowe mogą wydzielać ślinę surowiczą albo mieszaną.

Ślina pochodząca ze ślinianek przyusznych i językowych, produkowana przez komórki surowicze, jest bardziej wodnista, lekka, przejrzysta. Wydzielina pochodząca ze ślinianek podniebiennych i nasady języka jest gęsta, śluzowa, lepka. Pozostałe ślinianki, tj. podżuchwowe, podjęzykowe, wargowe i policzkowe, wydzielają ślinę surowiczo-śluzową.

Wszystkie ślinianki posiadają podobny model budowy, zaś różnią się od siebie odcinkami wydzielniczymi. Są to gruczoły **egzokrynowe**, **złożone**, **monoptychijne**, wydzielające sposobem **merokrynowym**. Od zewnątrz otoczone są torebką łącznotkankową, od której odchodzą pasma tkanki łącznej, dzieląc je na płaty i płaciki. Zrąb płacików tworzy tkanka łączna włóknista luźna, w której oprócz typowych jej składników występują liczne limfocyty oraz komórki plazmatyczne. W tkance łącznej ślinianki przyusznej występują również liczne komórki tłuszczowe żółte. Tkanka łączna, która otacza odcinki wydzielnicze i pierwsze przewody wyprowadzające, jest bogata w gęstą sieć naczyń włosowatych. Występują tu również zespolenia tętniczo-żylne biorące udział w regulacji wydzielania śliny poprzez mniejsze lub większe ukrwienie pojedynczych odcinków wydzielniczych lub całych zrazików. Miąższ płacików utworzony jest z odcinków wydzielniczych i przewodów wyprowadzających śródpłacikowych.

Wszystkie gruczoły ślinowe, zarówno małe, jak i duże, zbudowane są z dwóch części:

- **odcinków wydzielniczych** (produkujących wydzielinę surowiczą, śluzową bądź mieszaną); proporcje komórek surowiczych i śluzowych w gruczołach ślinowych są zróżnicowane i dlatego też ich odcinki wydzielnicze mają różną budowę,
- **przewodów wyprowadzających**.

Ze względu na budowę odcinków wydzielniczych wszystkie gruczoły ślinowe można podzielić na:

- **surowicze:** ślinianki przyuszne, gruczoły językowe tylne Ebnera (gruczoły smakowe),
- **śluzowe:** gruczoły podniebienne, gruczoły migdałkowe, gruczoły językowe tylne (nasady języka),
- **mieszane:** ślinianki podżuchwowe z przewagą komórek surowiczych (około 80% wszystkich komórek – gruczoły surowiczo-śluzowe), ślinianki podjęzykowe z przewagą komórek śluzowych (około 60% wszystkich komórek gruczołu – gruczoły śluzowo-surowicze), gruczoły wargowe, gruczoły przednie języka, gruczoły policzkowe.

Odcinki wydzielnicze

Do odcinków wydzielniczych ślinianek należą:

- **pęcherzyki surowicze**,
- **cewki śluzowe**,
- **cewki śluzowe z półksiężycami surowiczymi** (półksiężyce Gianuzziego).

Pęcherzyk surowiczy

Pęcherzyki surowicze są małe, owalne lub kuliste, pokryte nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym. Na błonie podstawnej występuje warstwa komórek kształtu ściętego stożka. Światło pęcherzyka surowiczego jest małe i nieregularne, a pomiędzy komórkami pęcherzykowymi znajdują się kanaliki międzykomórkowe z mikrokosmkami zwiększające powierzchnię wydzielniczą. W komórkach kształtu ściętego stożka centralnie leży kuliste jądro komórkowe z wyraźnie widoczną chromatyną, położone w części środkowej komórki. W cytoplazmie znajduje się dobrze rozwinięty AG (położony w części nadjądrowej cytoplazmy), oraz RER, co daje intensywne wybarwienie pęcherzyka na preparacie. Niewidoczne są granice pomiędzy komórkami. W górnej części komórek zlokalizowana jest kwasochłonna prowydzielina zwana zymogenem. Komórki surowicze leżą na błonie podstawnej. Pomiędzy ich błoną komórkową a błoną podstawną występują liczne komórki mięśniowo-nabłonkowe (**mioepitelialne – koszyczki Bolla**). Oplatają odcinki wydzielnicze, łącząc się z komórkami wydzielniczymi desmosomami, z błoną podstawną – półdesmosomami, a dzięki zdolnościom kurczenia się pod wpływem bodźców wydzielniczych usprawniają wydzielanie śliny. Są kształtu gwiaździstego, podobne do miocytów, lecz ich pochodzenie jest ektodermalne. Pęcherzyki produkują ślinę surowiczą, klarowną i wodnistą, bogatą w jony, lizozym, amylazę, nabłonkowy czynnik wzrostu, a także w immunoglobuliny IgA.

Cewka śluzowa

Jest większa od pęcherzyka surowiczego, kształtu owalnego, ma duże światło i bardzo słabo się barwi. Na błonie podstawnej leży jedna warstwa komórek sześciennych z pałeczkowatym, spłaszczonym, nerkowatym jądrem położonym w dolnej części cytoplazmy. Piankowata szczytowa część cytoplazmy jest wynikiem wypłukania w trakcie utrwalania licznych ziaren wydzielniczych zwanych ziarnami mucynogenu. Mucynogen przekształca się w mucynę, czyli śluz. W cewce śluzowej światło jest duże, kanaliki międzykomórkowe oraz komórki mioepitelialne występują bardzo rzadko lub ich brak, często komórki zawierają listewki graniczne. Wyraźne widoczne są granice między komórkami. Cewki produkują gęstą, ciągliwą, lepką ślinę śluzową.

Cewka śluzowa z półksiężycem surowiczym (półksiężyce Gianuzziego)

Jest elementem wydzielniczym zbudowanym z fragmentu cewki śluzowej i pęcherzyka surowiczego. Komórki ich leżą na wspólnej błonie podstawnej i mają wspólne światło. Półksiężyc surowiczy barwi się intensywnie na kolor czerwony, gdyż jest częścią pęcherzyka surowiczego. Swoim wyglądem przypomina czapeczkę. Te odcinki wydzielnicze występują w śliniankach mieszanych.

Przewody wyprowadzające

Przewody wyprowadzające gruczołów ślinowych małych i dużych wyraźnie się różnią. Różnice dotyczą ich długości, ilości oraz typów nabłonków wyścielających je. Przewody wyprowadzające ma-

łych gruczołów jamy ustnej są krótkie i wyścielone nabłonkiem jednowarstwowym lub dwuwarstwowym sześciennym. Przewody wyprowadzające ślinianek są natomiast długie i zróżnicowane. Wyprowadzają wydzielinę z odcinków wydzielniczych do światła jamy ustnej, uchodząc do przedsionka jamy ustnej oraz do jamy ustnej właściwej.

Przewodami wyprowadzającymi dużych ślinianek są:

- **przewody śródzrazikowe**, wśród których wyróżnia się: **wstawki**, **przewody prążkowane**,
- **przewody międzyzrazikowe**,
- **przewody główne**.

Ślinianki podjęzykowe na ogół są pozbawione wstawek.

Wstawki

Są najmniejszymi przewodami odchodzącymi od odcinków wydzielniczych. Wyściela je najczęściej nabłonek jednowarstwowy sześcienny, rzadziej jednowarstwowy płaski. Komórki nabłonka otaczają komórki mioepitelialne, których skurcz przesuwa wydzielinę z ich światła dalej do przewodów prążkowanych. Komórki wstawek produkują laktoferrynę (wiąże żelazo) oraz EGF.

Przewody prążkowane

Jest szerszym przewodem niż wstawka, a jego światło jest nieregularne i wykazuje zmienną średnicę. Przewody prążkowane wyścielone są nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym. Komórki nabłonka mają kwasochłonną cytoplazmę, a ich jądra leżą centralnie. Część przypodstawna komórek cylindrycznych wykazuje charakterystyczne prążkowanie, które jest wynikiem równoległego ułożenia mitochondriów pomiędzy wpukleniami błony komórkowej. Mitochondria i wpuklenia przypodstawnej błony komórkowej są cechami komórek nabłonkowych transportujących jony. Komórki przewodów prążkowanych transportują jony sodu ze światła na zewnątrz do krwi, natomiast jony potasu do światła, dlatego ślina staje się hipotoniczna. Zachodzi tu również wydzielanie do śliny rodanków sodowych i potasowych (mają właściwości bakteriobójcze) oraz jonów metali ciężkich (np. ołowiu). Produkowane tu są także immunoglobuliny klasy IgA, lizozym oraz nabłonkowy czynnik wzrostu.

Przewody międzyzrazikowe

Kolejnymi odcinkami wyprowadzającymi są przewody międzypłacikowe położone w tkance łącznej między płacikami, wyścielone nabłonkiem dwuwarstwowym cylindrycznym, rzadziej jednowarstwowym cylindrycznym. Głównie w nich ma miejsce zagęszczanie wydzieliny wytwarzanej w końcowych odcinkach wydzielniczych ślinianek.

Przewody główne

Wyścielone są nabłonkiem dwuwarstwowym walcowatym lub wielowarstwowym cylindrycznym, w którym warstwę dolną tworzą komórki sześcienne, a warstwa wierzchnia zbudowana jest z komórek walcowatych. Przy ujściu do jamy ustnej nabłonek zmienia się w nabłonek wielowarstwowy płaski.

Różnice w budowie dużych ślinianek

Do dużych gruczołów ślinowych należą:

- **ślinianka przyuszna**, tzw. przyusznica (parzysta),
- **ślinianka podżuchwowa** (parzysta),
- **ślinianka podjęzykowa** (dwa większe i 5–20 mniejszych gruczołów, które leżą oddzielnie i w pobliżu gruczołów większych).

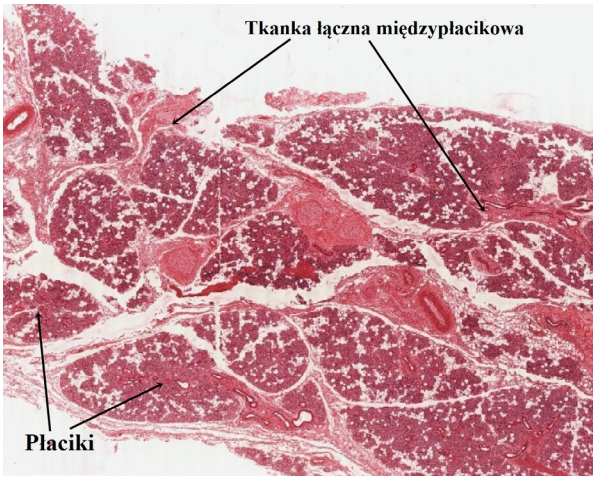
Mimo iż wszystkie trzy rodzaje ślinianek mają ogólny schemat budowy podobny, to jednak w ich budowie histologicznej występują istotne różnice strukturalne. Cechą wspólną ślinianek jest ich budowa zrazikowa, podobna budowa i układ przewodów wyprowadzających, natomiast różnice dotyczą głównie odcinków wydzielniczych, które są wynikiem zróżnicowania wzajemnej proporcji elementów surowiczych i śluzowych, a co za tym idzie – charakteru produkowanej wydzieliny. Różnice dotyczą także długości odcinków wyprowadzających oraz częstości ich występowania.

Ślinianka podjęzykowa i podżuchwowa to ślinianki mieszane.

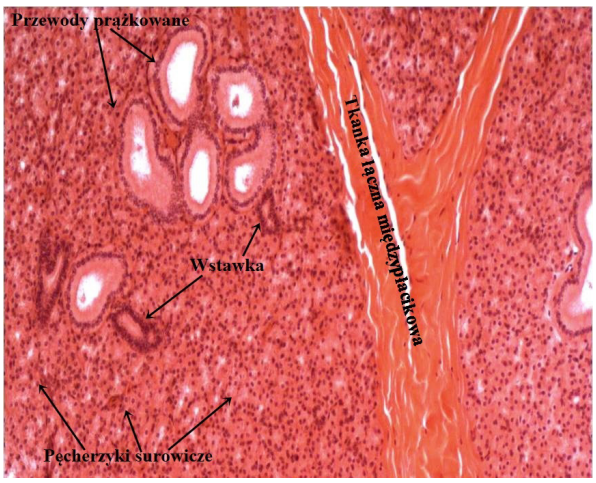
Ślinianka przyuszna

Jest największą ze ślinianek, jej masa waha się od 20 do 30 g i jest typową ślinianką pęcherzykową produkującą ślinę surowiczą. W płacikach (zrazikach) występują jako odcinki wydzielnicze tylko liczne pę-

cherzyki surowicze, które stanowią około 90% masy ślinianki. Pozostałe około 10% narządu zajmują przewody wyprowadzające i zrąb. Wstawki są najdłuższe w porównaniu do pozostałych ślinianek i porozgałęziane. Na preparatach histologicznych barwionych metodą H+E wstawki, przewody prążkowane oraz przewody międzyzrazikowe barwią się intensywnie. Przewód główny (**Stenona**) ślinianki przyusznej uchodzi do przedsionka jamy ustnej na powierzchni błony śluzowej policzka, na wysokości drugiego górnego zęba trzonowego (**Fot. 110, 111**).



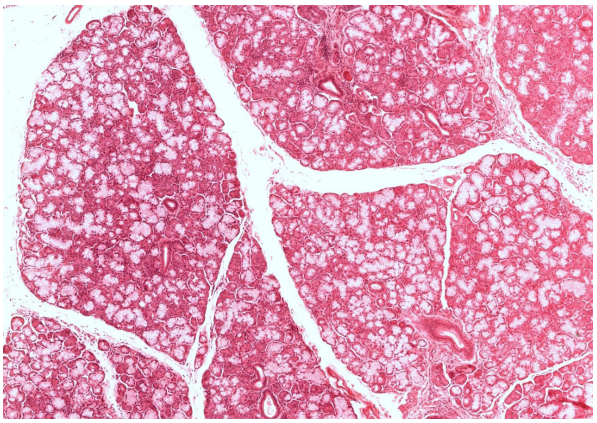
Fot. 110. Ślinianka przyuszna (H+E)



Fot. 111. Ślinianka przyuszna (H+E)

Ślinianka podjęzykowa

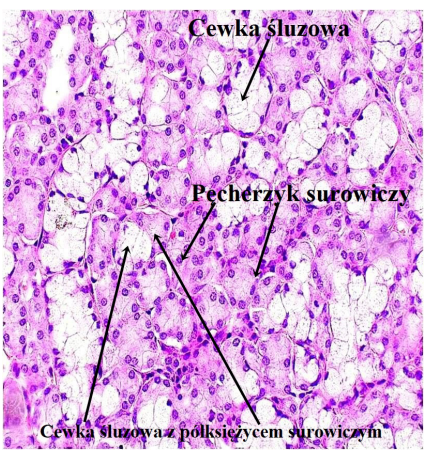
Jest najmniejsza ze wszystkich ślinianek, a w swojej budowie niejednolita. W jej skład wchodzą dwa większe gruczoły oraz gruczoły mniejsze. Jest to ślinianka o charakterze mieszanym, śluzowo-surowiczym, z przewagą cewek śluzowych. Około



Fot. 112. Ślinianka podjęzykowa (H+E)



Fot. 113. Ślinianka podjęzykowa (H+E)



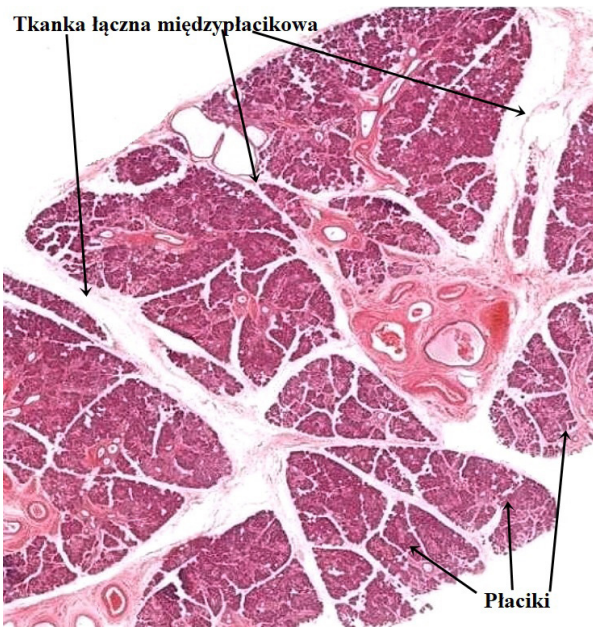
Fot. 114. Ślinianka podjęzykowa (H+E)

60% to cewki śluzowe, natomiast około 30% przypada na pęcherzyki surowicze. W skład ślinianki wchodzą ponadto: łącznotkankowy zrąb i przewody wyprowadzające, podobnie jak w innych śliniankach. W porównaniu do innych ślinianek brak jest wyraźnej torebki łącznotkankowej. W płacikach przeważają odcinki wydzielnicze w postaci cewek śluzowych oraz cewki śluzowe z półksiężycami surowiczymi, natomiast

pęcherzyki surowicze występują rzadko. Ślina z odcinków wydzielniczych dostaje się na ogół do przewodów międzyzrazikowych. Rzadko występują wstawki, najczęściej obserwowane są przewody prążkowane, ale bardzo krótkie. Przewody międzyzrazikowe uchodzą do przewodów głównych (**przewód Bartholina**). Wydzielina ślinianek podjęzykowych jest mieszana, śluzowo-surowicza (**Fot. 112–114**).

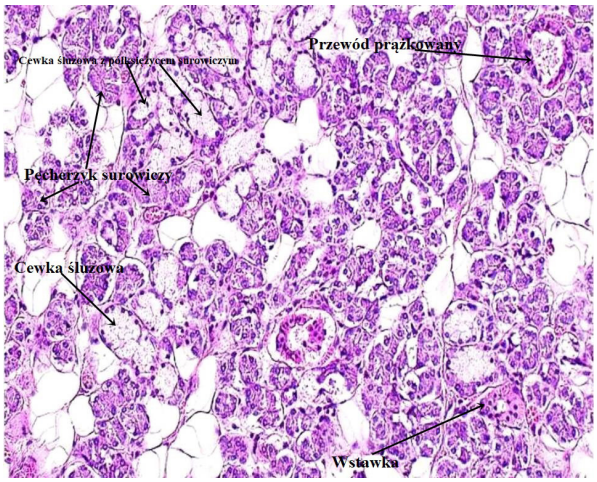
Ślinianka podżuchwowa

Jest mniejszym z dużych gruczołów wydzielających ślinę. Jest gruczołem mieszanym, surowiczo-śluzowym, z przewagą pęcherzyków surowiczych, które występują w ilości około 80% wszystkich komórek. Cewki śluzowe stanowią około 5%, a pozostałą część tworzą, podobnie jak w innych śliniankach, przewody wyprowadzające i łącznotkankowy zrąb. Pęcherzyki surowicze tej ślinianki występują pojedynczo lub łącząc się z cewkami śluzowymi, tworzą półksiężyce surowicze Gianuzziego. Samych cewek



Fot. 115. Ślinianka podżuchwowa (H+E)

śluzowych jest bardzo mało. Wstawki ślinianki podżuchwowej są krótkie, nieporozgałęziane, natomiast przewody prążkowane są najdłuższe ze wszystkich ślinianek. Jej przewód główny (**przewód Whartona**) uchodzi na dnie jamy ustnej, bocznie od wędzidełka języka (za dolnymi siekaczami). Wydzielina ślinianki podżuchwowej jest mieszana – surowiczo-śluzowa **(Fot. 115, 116)**.



Fot. 116. Ślinianka podżuchwowa (H+E)

Aspekt kliniczny

Choroby gruczołów ślinowych (ślinianek) są trudnym zagadnieniem z uwagi na fakt, że objawy mogą być wywołane zarówno przez choroby samych ślinianek (ostre zakażenie bakteryjne i wirusowe, procesy rozrostowe), jak i zaburzenia ogólnoustrojowe wynikające z zaburzonej funkcji gruczołów wydzielania wewnętrznego (np. cukrzycę, mocznicę, nadczynność tarczycy, okres andropauzy i menopauzy), niedożywienia (np. niedoborów białek, alkoholizmu, marskości wątroby, niedoborów witamin) oraz chorób neurologicznych.

Kamica ślinianek jest chorobą, w przebiegu której dochodzi do powstania pojedynczych lub mnogich kamieni w strukturach gruczołów ślinowych. Najczęściej są to kamienie złożone z fosforanów lub węglanu wapnia. Tworzą się w przewodzie ślinianki podżuchwowej (nawet do 90%), ale kamica może dotyczyć wszystkich gruczołów ślinowych. Jest to druga co do częstości po śwince choroba ślinianek i stanowi około 1/3 wszystkich przypadków.

Nowotwory ślinianek występują stosunkowo rzadko i stanowią około 3–6% nowotworów głowy i szyi. Około 80% zmian lokalizuje się w śliniankach przyusznych, a w dalszej kolejności 10–15% w śliniankach podżuchwowych, 5–10% – w śliniankach podjęzykowych i małych gruczołach ślinowych. Jeśli uwzględnimy podział na guzy łagodne i złośliwe, to te pierwsze w śliniance przyusznej stanowią 80%, w podżuchwowej – 50%, w śliniankach zaś podjęzykowych i małych gruczołach proporcja ulega odwróceniu i nowotwory złośliwe stanowią do 80%.

Świnka jest ogólnoustrojową chorobą wywołaną zakażeniem wirusem świnki (paramyksowirusem), przebiegającą z zajęciem narządów gruczołowych (najczęściej ślinianek, niekiedy trzustki, rzadziej układu nerwowego). Źródłem zakażenia jest chory człowiek. Okres wylęgania choroby wynosi 14–24 dni. Zakaźność występuje już przed obrzękiem ślinianek przyusznych (przyusznic) i do 2 tygodni od początku choroby.

Zapalenie ślinianek to cała grupa schorzeń zapalnych gruczołów ślinowych o zróżnicowanej etiologii. Może mieć charakter ostry lub przewlekły. Czynniki wywołujące zapalenie ślinianek mogą być różne, np. infekcje bakteryjne czy wirusowe. Czynnikami predysponującymi do rozwoju zapalenia ślinianek jest zły stan ogólny pacjenta, zła higiena jamy ustnej, ubytki próchnicowe, niedostateczna produkcja śliny, niedobory odpornościowe, choroby nerek, cukrzyca itp.

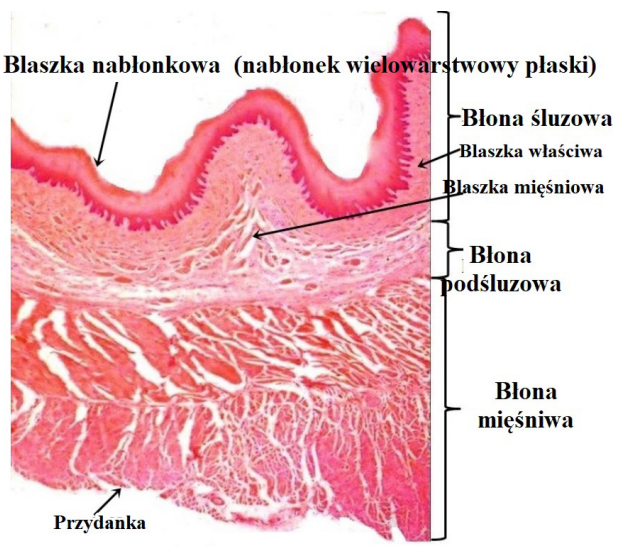
Zespół Sjögrena, inaczej zespół suchości lub choroba Mikulicza-Radeckiego, to przewlekła choroba autoimmunologiczna, w przebiegu której dochodzi do stanu zapalnego w obrębie gruczołów wydzielania zewnętrznego, a co za tym idzie – do ich upośledzenia. Często zmiany zapalne obejmują także wiele narządów wewnętrznych (głównie płuc, nerek, narządów przewodu pokarmowego, tarczycy).

Przełyk

Jest narządem rurowym długości 25–30 cm i średnicy 2–3 cm, odpowiadającym za pasaż treści pokarmowej pomiędzy gardłem i żołądkiem. Kęs pokarmowy uformowany w jamie ustnej przez gardło dostaje się do przełyku, gdzie ruchami perystaltycznymi błony mięśniowej przesuwany jest do żołądka. Ściana przełyku ma typową dla wszystkich odcinków przewodu pokarmowego 4-warstwową budowę. Od wnętrza narządu występują: błona śluzowa (*tunica mucosa*), błona podśluzowa (*tunica submucosa*), błona mięśniowa (*tunica muscularis*) oraz przydanka (*tunica adventitia*) lub błona surowicza (*tunica serosa*). Gdy kęs pokarmowy nie przechodzi przez przełyk, jego światło jest zamknięte, a błona śluzowa i podśluzowa tworzą 7–10 fałdów podłużnych przełykowych.

Błona śluzowa zbudowana jest z trzech blaszek:

1. **Blaszki nabłonkowej** utworzonej przez nierogowaciejący nabłonek wielowarstwowy płaski, którego błona podstawna jest znacznie pofałdowana. Nabłonek chroni ścianę przełyku przed bodźcami termicznymi, chemicznymi i urazami mechanicznymi połykanego pokarmu. W odcinku przywpustowym przełyku występuje nabłonek jednowarstwowy walcowaty.
2. **Blaszki właściwej** utworzonej z unaczynionej i unerwionej tkanki łącznej włóknistej luźnej, która wpukla się w postaci brodawek pod nabłonek. Jedynie u człowieka występują gruczoły wpustowe zlokalizowane w części górnej i dolnej przełyku. Są to gruczoły cewkowe produkujące wydzielinę o charakterze śluzowym, która wydostając się do światła przełyku, usprawnia przesuwanie kęsa pokarmowego i zabezpiecza błonę śluzowa przełyku przed uszkodzeniem. Gruczoły te podobne są w budowie do gruczołów wpustowych żołądka, stąd ich nazwa.
3. **Blaszki mięśniowej** utworzonej przez pęczki miocytów biegnących wzdłuż długiej osi przełyku, nadających jej nieciągły charakter.



Fot. 117. Przełyk człowieka (H+E)

Błona podśluzowa zbudowana jest z unerwionej i unaczynionej tkanki łącznej włóknistej luźnej, w której lokalizują się gruczoły przełykowe właściwe (cewkowe rozgałęzione lub cewkowo-pęcherzykowe). Ich przewody wyprowadzające uchodzą na powierzchnię nabłonka, a ich wydzielina usprawnia przesuwanie kęsa pokarmowego przez przełyk i chroni przed mechanicznym uszkodzeniem błony śluzowej przez kęs pokarmowy.

Błona mięśniowa najczęściej składa się z dwóch pokładów: wewnętrznego, szerszego, o przebiegu okrężnym, i zewnętrznego, węższego, o przebiegu podłużnym. Błona mięśniowa w 1/3 części jest zbudowana z **mięśni poprzecznie prążkowanych**

szkieletowych zależnych od naszej woli, które zostają stopniowo zastępowane przez mięśnie gładkie. W środkowym odcinku, tj. w dolnej 1/3–1/2 przełyku, występują już tylko **miocyty**. Obydwie warstwy błony mięśniowej w dolnej części przełyku zbudowane są wyłącznie z **miocytów**. W miejscu połączenia z żołądkiem mięśniówka przełyku grubieje, wytwarzając dolny zwieracz przełyku.

Przydanka zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej i łączy przełyk z innymi narządami klatki piersiowej. Odcinek przełyku, który leży wewnątrzotrzewnowo (**odcinek podprzeponowy**) pokryty jest **błoną surowiczą (otrzewną)**. Błonę tę od strony jamy otrzewnej pokrywa nabłonek jednowarstwowy płaski (**mezotelium**) (**Fot. 117**).

Aspekt kliniczny

Choroba refluksowa (ang. *gastroesophageal reflux disease*, GERD) to w zasadzie zespół objawów, którego powodem jest zarzucanie treści pokarmowej z żołądka do przełyku. Poprawna nazwa tej przypadłości to „refluks żołądkowo-przełykowy". Najczęstszą przyczyną refluksu jest niedomykanie się dolnego zwieracza żołądka. Znajduje się on na wejściu do żołądka. Schorzenie to wywołane jest zmniejszeniem napięcia dolnego zwieracza przełyku lub wpuklaniem się żołądka do klatki piersiowej poprzez powiększony rozwór przełykowy w przeponie (przepuklina rozworu przełykowego). Podczas przełykania pokarmu mięsień dolnego zwieracza przełyku na kilka sekund się rozluźnia i po tym czasie powinien znowu się zacisnąć. W przeciwnym razie podczas dłuższego braku skurczu zwieracza treść pokarmowa może wracać z żołądka do przełyku. Zawarte w treści żołądkowej kwasy powodują dolegliwości bólowe w jamie brzusznej, niestrawność, wzdęcia, zgagę, zaburzenia połykania itd. Inną przyczyną refluksu może być przepuklina wślizgowa rozworu przełykowego polegająca na przesunięciu części żołądka w kierunku klatki piersiowej przez przełyk. Przewlekłe procesy zapalne w dolnej części przełyku mogą prowadzić do zapalenia przełyku, owrzodzeń lub nawet do zwężenia przełyku. Nieleczona **GERD** powoduje konwersję nabłonka wielowarstwowego płaskiego w nabłonek jednowarstwowy walcowaty wydzielający śluz (**przełyk Barreta**), a później w gruczolakoraka. Leczenie: inhibitory ATP-azy H^+/K^+, blokery receptorów H_2, komórek okładzinowych żołądka. **Przepuklina rozworu przełykowego** polega na wpuklaniu się żołądka przez rozwór przełykowy przepony. Anatomiczne wyróżnia się dwa typy tej przepukliny:

– **przepuklina wślizgowa:** stanowi 95% wszystkich przepuklin rozworu przełykowego,
– **przepuklina okołoprzełykowa:** zazwyczaj dotyczy tylko dna żołądka.

Zgagą nazywamy nieprzyjemne pieczenie w okolicach przełyku i mostka. Jego przyczyną jest refluks żołądkowo-przełykowy, czyli cofanie się soków żołądkowych do przełyku. Bezpośrednią przyczyną powstawania zgagi jest choroba refluksowa. Jest to więc zaburzenie funkcji przełyku, za które odpowiada zwieracz – zaburzenie funkcji zwieracza. Przyczyną zgagi może być także przepełnienie żołądka lub pospieszne, a tym samym niedokładne przeżucie pokarmu.

Rozwój przełyku

Przełyk powstaje z przedniej części jelita pierwotnego w tym miejscu, w którym na jego brzusznej stronie pączkuje zawiązek tchawicy. Nabłonek przełyku jest pochodzenia endodermalnego, natomiast tkanka łączna i mięśnie przełyku – mezodermalnego (z komórek mezenchymalnych mezodermy trzewnej zlokalizowanych wokół endodermalnego nabłonka jelita pierwotnego w **2. miesiącu** życia płodowego). Początkowo przełyk wyścielony jest nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym z licznymi komórkami posiadającymi rzęski. Nabłonek ten w **2. miesiącu** życia zarodkowego przekształca się w nabłonek wielowarstwowy walcowaty, a światło przełyku jest zamknięte. W **4. miesiącu** nabłonek się powiększa, a światło staje się gwiazdkowate. Ostatecznie nabłonek wyścielający błonę śluzową przełyku jest wielowarstwowy płaski. Gruczoły przełyku rozwijają się około **3. miesiąca** życia płodowego.

Żołądek właściwy

U człowieka żołądek jest jednokomorowy. To workowaty zbiornik o pojemności wynoszącej u dorosłego człowieka około 1,5 litra. Położenie żołądka, jego kształt oraz wielkość są zmienne i zależą od stopnia wypełnienia, napięcia mięśniówki, a także postawy ciała. Przechodzący tu z przełyku pokarm poddawany jest mechanicznej i chemicznej obróbce do postaci półpłynnej papki pokarmowej.

Żołądek ma kształt hakowaty, z przełykiem łączy się przez wpust, a z dwunastnicą łączy go

odźwiernik – otwór otoczony silną mięśniówką okrężną, która rozszerza się i zwęża w zależności od różnicy pH pomiędzy środowiskami. Zasadniczą rolą żołądka jest trawienie zawartych w pokarmie białek. Proces ten trwa najczęściej około 2–3 godzin. Przejściowe gromadzenie pokarmu w żołądku ma też na celu zabezpieczyć jelito cienkie przed zbyt szybkim przepełnieniem masami pokarmowymi. W wyniku skurczów błony mięśniowej większe fragmenty ulegają rozdrobnieniu na mniejsze, natomiast do chemicznego rozkładu zachodzi w wyniku kontaktu z sokiem żołądkowym będącym wydzieliną gruczołów śluzówki żołądka. W momencie zakończenia czynności związanych z uformowaniem się papki pokarmowej zwieracz odźwiernika ulega rozluźnieniu i półpłynne masy przedostają się do dwunastnicy. Błona śluzowa zasadniczo nie odgrywa znaczącej roli we wchłanianiu składników pokarmu. Z substancji resorbowanych do organizmu przez błonę śluzową żołądka należy wymienić głównie wodę, elektrolity, cukry proste, alkohol i niektóre leki. **Funkcją rozdrabniania pokarmu jest:**

- wyjaławianie pokarmu,
- trawienie białek,
- zapoczątkowanie trawienia tłuszczów przez lipazę żołądkową,
- trawienie cukrów przez amylazę ślinową do momentu obniżenia pH pokarmu do wartości deaktywującej enzym; u zdrowego człowieka w żołądku trawione jest około 30% skrobi.

Żołądek stanowi bardzo elastyczną strukturę. W trakcie trawienia może przybierać wiele różnych kształtów w zależności od tego, w których miejscach kurczą się jego zbudowane z mięśniówki gładkiej ściany oraz jak wypełnione lub rozdęte jest jego wnętrze. Pomimo swojej elastyczności jest jednak przymocowany u góry do przełyku, a w części końcowej do górnej części dwunastnicy. Zarówno żołądek, jak i łącząca się z nim dwunastnica zawieszone są na krezce, która nazywana jest siecią mniejszą. Pozostała część dwunastnicy położona jest pozaotrzewnowo, ponieważ utraciła swoją krezkę.

Anatomicznie w żołądku wyróżnia się:

- **wpust**, do którego treść pokarmowa przechodzi z przełyku,
- **trzon** i **dno**, stanowiące największą część narządu,
- **odźwiernik,** którym pokarm przedostaje się do dwunastnicy.

Unerwienie

Żołądek człowieka unerwiony jest przez nerw błędny oraz dwa sploty autonomiczne. Lewy nerw błędny unerwia przednią część żołądka, a prawy – tylną. Rozrusznik w żołądku zlokalizowany jest na 2/3 górnej krzywizny większej żołądka.

Unaczynienie

Żołądek jest unaczyniony od tętnic pochodzących z pnia trzewnego. Dno żołądka jest zaopatrywane przez tętnice żołądkowe krótkie, reszta naczyń biegnie wzdłuż krzywizn żołądka.

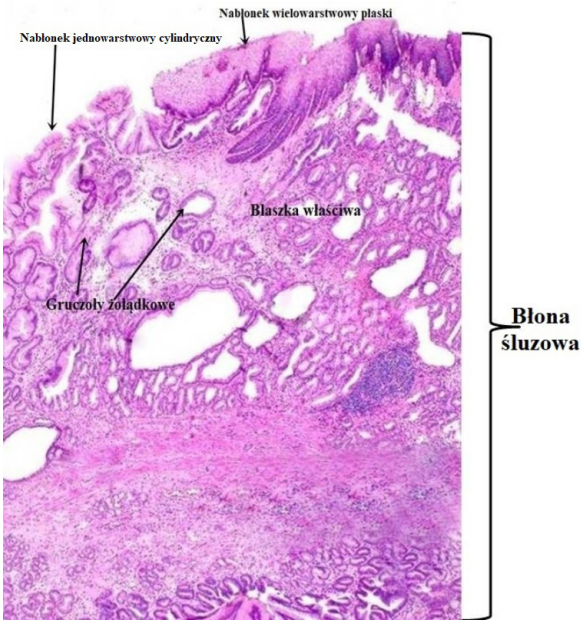
Histologicznie ściana zbudowany jest podobnie jak w pozostałych częściach cewy pokarmowej z następujących warstw: **błony śluzowej**, **błony podśluzowej**, **błony mięśniowej** oraz **błony surowiczej**.

Błona śluzowa

Tworzy najbardziej wewnętrzną warstwę ściany żołądka (powierzchnia około 0,8 m^2). W pustym żołądku tworzy **pólka żołądkowe** pooddzielane **bruzdami żołądkowymi**. W obrębie pólek żołądkowych znajdują się zagłębienia zwane **dołeczkami żołądkowymi**, do których uchodzą szyjki gruczołów znajdujących się w blaszce właściwej błony śluzowej. W błonie śluzowej wyróżnia się trzy blaszki: nabłonkową, właściwą i mięśniową.

Blaszkę nabłonkową w przełyku pokrywa nabłonek wielowarstwowy płaski, który przechodzi w nabłonek wielorzędowy cylindryczny, a następnie w nabłonek jednowarstwowy cylindryczny (**Fot. 118**). Nabłonek wyścielający błonę śluzową jest nabłonkiem wydzielniczym, który tworzy **rozpostarty gruczoł powierzchniowy**, a jego komórki produkują śluz chroniący błonę śluzową przed samotrawieniem oraz urazami mechanicznymi. Wysokie komórki walcowate o jądrach owalnych zlokalizowane są w dolnych częściach cytoplazmy. Część szczytowa komórek zawiera ziarna **mucynogenu** gromadzonego w licznych wakuolach, co sprawia, że ten rejon na preparatach mikroskopowych wybarwia się jasno. Śluz jest mieszaniną wody, glikoprotein oraz proteoglikanów i stanowi główny składnik bariery chroniącej błonę śluzową przed szkodliwym działaniem składników soku żołądkowego, jak kwas solny i pepsyna. Oprócz śluzu ko-

mórki nabłonka powierzchownego wydzielają także jony wodorowęglanowe, które neutralizując kwaśną treść żołądka, dodatkowo zabezpieczają błonę śluzową przed miejscowym uszkodzeniem. Powierzchnia szczytowa komórek wyposażona jest w liczne mikrokosmki, które pokryte są od zewnątrz warstwą glikokaliksu i śluzu.



Fot. 118. Przejście przełyk-żołądek (H+E)

Blaszka właściwa nazywana jest warstwą gruczołową, zbudowana jest z unaczynionej i unerwionej tkanki łącznej włóknistej luźnej. Macierz proteoglikanowa stanowi podporę dla występujących tu włókien łącznotkankowych, włókien nerwowych, naczyń krwionośnych i limfatycznych, miocytów oraz typowych dla tkanki łącznej komórek, takich jak fibroblasty, plazmocyty, mastocyty, makrofagi, limfocyty i granulocyty. Mogą tu również występować pojedyncze grudki chłonne, jednak głównie w części odźwiernikowej. Tkanka łączna blaszki właściwej wypełniona jest gruczołami żołądkowymi, stanowiąc dla nich rusztowanie oraz miejsce wymiany metabolitów i substancji odżywczych. Dlatego ta część błony śluzowej nazywana jest też **warstwą gruczołową**. Gruczoły (do 1,5 mm długości) wykazują odmienną budowę histologiczną w zależności od okolicy anatomicznej.

Komórki nabłonka powierzchownego wpuklają się w głąb blaszki właściwej, tworząc **dołeczki żołądkowe**, do których odprowadzana jest wydzielina gruczołowa. Dołeczki żołądkowe stanowią więc granicę pomiędzy nabłonkiem powierzchownym a gruczołowym. Powierzchnia błony śluzowej żołądka rozpościerająca się pomiędzy poszczególnymi dołeczkami tworzy wypukłości zwane pólkami żołądkowymi. Gruczoły (cewkowe proste lub rozgałęzione) w zależności od okolicy anatomicznej wykazują różnice w budowie histologicznej. W zależności od lokalizacji w żołądku wyróżnia się gruczoły:

- **wpustowe**,
- **właściwe**, czyli **denne**,
- **odźwiernikowe**.
- W każdym gruczole wyróżniamy:
- **odcinek górny** nazywany **szyjką** lub **cieśnią**, który uchodzi do dołeczków żołądkowych, jednocześnie pełniąc rolę przewodu wyprowadzającego,
- **trzon**,
- **dno gruczołów**.

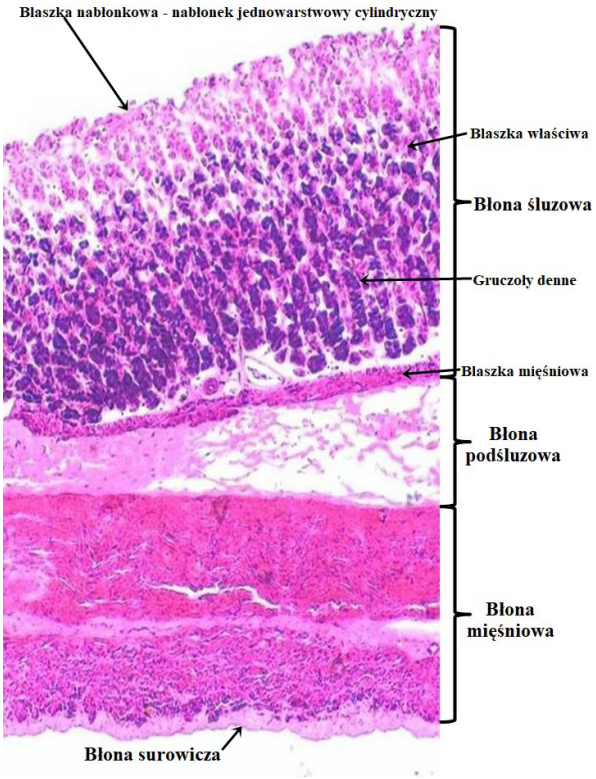
Odcinek dolny trzonu przechodzi w jego dno i graniczy z blaszką mięśniową błony śluzowej. Gruczoły żołądkowe uchodzą najczęściej po kilka do dołeczków żołądkowych, na różnej wysokości błony śluzowej w zależności od lokalizacji. Pod warstwą gruczołów leży cienka warstwa miocytów tworząca blaszkę mięśniową błony śluzowej oddzielającą błonę śluzową od podśluzówki. Część miocytów oplata odcinki wydzielnicze gruczołów, ułatwiając w ten sposób transport wydzieliny do światła żołądka. Ogólną liczbę gruczołów zajmujących obszar błony śluzowej żołądka szacuje się na około 30 mln.

Gruczoły wpustowe

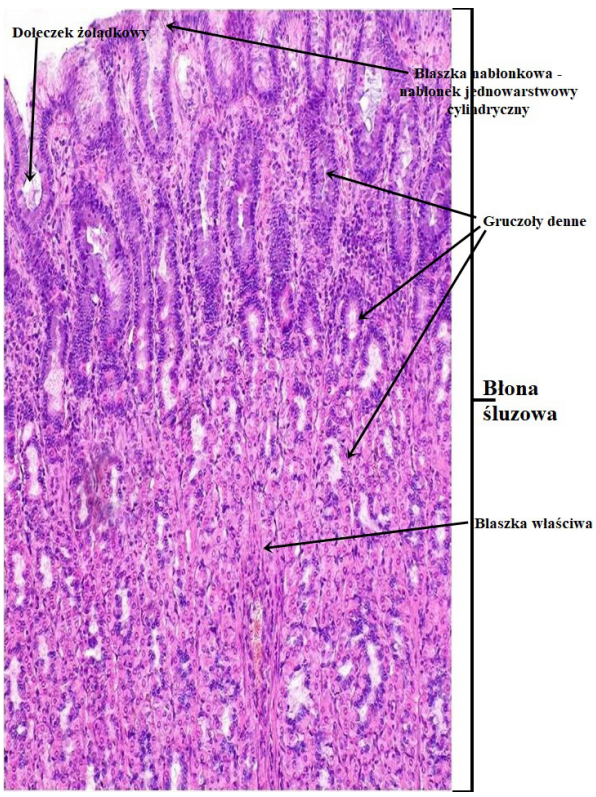
To silnie poskręcane i rozgałęzione gruczoły cewkowe lub cewkowo-pęcherzykowe. Większość elementów wydzielniczych stanowią komórki śluzowe o jasnej cytoplazmie. Występują również pojedyncze **komórki okładzinowe**, **główne**, **endokrynowe** i **niezróżnicowane**. Wydzielina gruczołów wpustowych uchodzi do dołeczków żołądkowych sięgających najczęściej do połowy grubości błony śluzowej. Zawiera głównie **śluz** o odczynie obojętnym, dwupeptydazy oraz **lizozym**, enzym proteolityczny o właściwościach antybakteryjnych.

Gruczoły właściwe – denne

Występują w obrębie trzonu oraz dna żołądka i zajmują obszar o powierzchni około 80% błony śluzowej. Najczęściej mają postać prostych, wydłużonych cewek, które uchodzą w liczbie 3–5 do dołków



Fot. 119. Część denna żołądka (H+E)



Fot. 120. Błona śluzowa części dennej żołądka (H+E)

żołądkowych. W głównym odcinku gruczołu wyróżnia się następujące typy komórek: **główne**, **okładzinowe**, **dodatkowe (śluzowe)**, **niezróżnicowane (macierzyste, pluripotentne)**, **kępkowe (szczoteczkowe)** oraz **gastroendokrynowe (srebro- lub chromochłonne)** (**Fot. 119, 120**).

Komórki główne

Są najliczniejsze, znajdują się przede wszystkim w trzonie, dnie oraz przy świetle gruczołu. Tworzą ciągłą warstwę. Mają nieokreślony kształt i nazwano je **adelomorficznymi**. Morfologicznie wykazują cechy komórek produkujących wydzielinę białkową, z silnie rozwinięte RER zlokalizowane w części podstawnej cytoplazmy oraz AG położonym w okolicy nadjądrowej. W części wierzchołkowej komórek występują pęcherzyki wydzielnicze gromadzące nieaktywny **proenzym – pepsynogen**, który pod wpływem kwasu solnego w świetle dołeczka żołądka ulega przekształceniu w aktywny enzym proteolityczny – **pepsynę**. Wydzielanie pepsynogenu pobudza gastryna i histamina, wydzielane przez komórki gastroendokrynowe. Enzym ten odgrywa główną rolę w czynnościach trawiennych żołądka, rozpoczynając hydrolizę związków białkowych i przekształcając spożywany pokarm w półpłynną papkę. U osesków w komórkach głównych powstaje również **podpuszczka (chymozyna)**, która ścina kazeinę mleka. U dorosłych wydzielają **lipazę żołądkową** rozkładającą tłuszcze (**Fot. 121**).

Komórki okładzinowe

Występują najliczniej w górnej części szyjki, pomiędzy komórkami głównymi, chociaż spotykane są też jako pojedyncze rozproszone komórki w dnie gruczołów. Z uwagi na swoją czynność posiadają szereg charakterystycznych cech ultrastrukturalnych. Są dużymi kulistymi lub owalnymi, czasami gruszkowatymi komórkami i ze względu na określony kształt nazwano je **delomorficznymi**. Nie leżą bezpośrednio przy świetle gruczołu, lecz bocznie, zewnętrznie okładając komórki główne. Dlatego nazwano je **okładzinowymi** lub **bocznymi**. Posiadają bardzo liczne mitochondria, system śródkomórkowych i międzykomórkowych kanalików wydzielniczych z wykształconymi mikrokosmkami w momencie stymulacji komórki okładzinowej, a także mikropęcherzyki podlegające fuzji z błoną komórkową. Cytoplazma tych komórek wykazuje powinowactwo do barwników kwaśnych i zawiera dużo mitochondriów (około 40%), które dostarczają ATP do pompowania

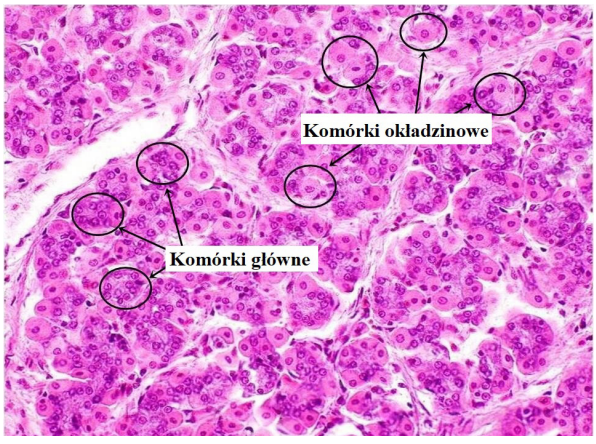
H^+. Jądro ma kształt kulisty i leży w kwasochłonnej centralnej części cytoplazmy. Komórki okładzinowe zaopatrzone są w bardzo liczne mitochondria, których obecność związana jest z aktywnym transportem jonów H^+ i Cl^- do światła żołądka. Wytwarzają jony wodoru (**acidogen**), z których przy udziale jonów chloru powstaje kwas solny w świetle dołeczka żołądkowego. HCl zapewnia kwaśne środowisko, działa bakteriobójczo i bakteriostatycznie, uczynnia pepsynogen do czynnej formy pepsyny, ułatwia wchłanianie żelaza i wapnia oraz powoduje częściową denaturację białka.

Tworzenie kwasu solnego przebiega w następujący sposób:

1. W komórce okładzinowej woda (H_2O) jest rozkładana do jonu wodorowego (H^+) i jonu hydroksylowego (OH^-).
2. Jony H^+ są pompowane przez pompę H^+/K^+ do światła gruczołów żołądkowych.
3. OH^- wiąże się z CO_2, tworząc jon wodorowęglanowy (HCO_3^-).
4. Następuje wymiana: HCO_3^- jest transportowane poza komórkę okładzinową (HCO_3^- wnika potem do krwi), a w zamian jon chlorkowy (CI^-) wędruje do światła gruczołu żołądkowego.
5. W świetle gruczołu żołądkowego CI^- wiąże się z H^+, dając kwas solny (HCl).

Przekształcanie H_2O i CO_2 w HCO_3^- (**jon wodorowęglanowy**) i H^+ (**jon wodorowy**, czyli **proton**) jest katalizowane przez enzym **anhydrazę węglową**. Aktywny transport wykorzystywany jest do pompowania jonów H^+ do kanalików z wymianą na jony K^+, natomiast uwolnienie HCO_3^- z wymianą na CI^- następuje przez **antyport** w podstawnej domenie błony komórkowej. Jony Cl^- dyfundują z komórki do światła kanalików i łączą się z protonami w świetle gruczołu żołądkowego, tworząc cząsteczki HCl. Uwalniane u podstawy komórki jony wodorowęglanowe dostają się do miejscowego płynu śródmiąższowego i mikrokrążenia, co umożliwia utrzymanie obojętnego pH błony śluzowej. Inne jony HCO_3^- są wychwytywane przez powierzchowne komórki śluzowe i wykorzystywane do podniesienia pH śluzu. HCl powstaje dopiero w świetle dołeczka żołądkowego, w przeciwnym razie komórki okładzinowe uległyby destrukcji jeszcze przed jego wydzieleniem. Stężenie H^+ w świetle żołądka pozostaje około miliona razy większe niż we krwi, dzięki czemu pH panujące w tym przedziale wynosi od 0,9–2,0. Środowisko takie staje się zatem nie tylko nieswoistą barierą przeciw drobnoustrojom, ale także umożliwia redukcję żelaza do formy dwuwartościowej (możliwej do wchłaniania), jak również nieenzymatyczną przemianę pepsynogenu do pepsyny. Przewlekłe alkalizowanie kwaśnego środowiska żołądka prowadzić może do rozwoju patogennej flory jelitowej, a ponadto przyczynia się do mniej efektywnej proteolizy oraz doprowadzić może do niedokrwistości z niedoboru żelaza.

Komórki okładzinowe nie tylko uwalniają w sposób aktywny do światła żołądka H^+, ale również wytwarzają **czynnik wewnątrzpochodny (czynnik Castle'a)**, który wiążąc się w świetle żołądka z witaminą B_{12}, umożliwia dalsze jej wchłanianie w obrębie jelita cienkiego (jelita krętego). Witamina B_{12} jest potrzebna do prawidłowego przebiegu erytrocytopoezy, a jej brak powoduje niedokrwistość złośliwą. Wydzielanie kwasu hamowane jest przez urogastron i somatostatynę, a pobudzane przez gastrynę i histaminę (**Fot. 121**).



Fot. 121. Gruczoły części dennej żołądka (H+E)

Komórki dodatkowe

Komórki dodatkowe (śluzowe) są kształtu kostkowego, występują głównie w szyjce i górnej części trzonu gruczołu. Ich wolna powierzchnia wyposażona jest w liczne mikrokosmki, jądra są spłaszczone i leżą w przypodstawnej części komórek. Do najlepiej rozwiniętych struktur należą RER oraz AG. W nadjądrowej części cytoplazmy występują liczne drobne ziarenka premucyny, które upłynniając się, przekształcają się w śluz będący głównym materiałem wydzielniczym. Komórki śluzowe szyjki i głębszych części

gruczołów produkują śluz zawierający O-glikany (działają silnie antybakteryjnie – szczególnie na *Helicobacter pylori*). Przy ujściu gruczołów do dołeczków żołądkowych ułożone są w grupach i wydzielają obojętny śluz chroniący przed działaniem HCl. Poza śluzem produkują enzym ureazę neutralizujący działanie kwasu solnego w żołądku. Śluz (95% woda, 5% mucyny) jest mieszaniną wody, glikoprotein i proteoglikanów. Pokrywa błonę śluzową warstwą o grubości 0,2–0,6 mm, chroniąc ją przed szkodliwym działaniem kwasu solnego, enzymów trawiennych, licznych patogenów i związków drażniących. Poza tym hamuje zwrotną dyfuzję jonów H^+. Wydzielają też do światła żołądka białka zasadowe (**histony**), które pod wpływem pepsyny przekształcają się w związek o działaniu bakteriobójczym (tzw. **defensynę**). Zaburzenia produkcji i rozmieszczenia śluzu w żołądku mogą prowadzić do niszczenia nabłonka i głębszych warstw przez HCl, nadżerek i wrzodów. Jedną z przyczyn jest *H. pylori*, który przytwierdza się do powierzchownej warstwy śluzu żołądka i ujść gruczołów żołądkowych. Nadkwaśność żołądka leczy się, hamując ATP-azę H^+/K^+ komórek okładzinowych inhibitorem – **omeprazolem** lub receptory H_2 histaminy na komórkach okładzinowych blokerem – **ranitydyną**.

Komórki niezróżnicowane

Są to nieduże komórki z owalnym jądrem położonym w przypodstawnej części cytoplazmy i zwykle są trudne do zidentyfikowania. Nazywane macierzystymi (pluripotentnymi), podobnie jak komórki dodatkowe lokalizują się w szyjce gruczołu. Należą do komórek o właściwościach totipotencjalnych, stanowią pulę komórek prekursorowych, które dzieląc się intensywnie, różnicują się następnie w inne typy komórek gruczołowych. Dojrzewające komórki migrują, przesuwając się w kierunku górnym lub dolnym gruczołów. Ich aktywność podziałowa wzrasta w chwili uszkodzenia komórek nabłonkowych, np. w zapaleniach i owrzodzeniach śluzówki. Służą do regeneracji gruczołu oraz nabłonka.

Komórki kępkowe (szczoteczkowe)

Pełnią funkcje czuciowe (receptorowe), ponieważ dochodzą tu zakończenia włókien nerwowych.

Komórki gastroendokrynowe

Występują w dolnej części gruczołu, są duże i barwią się solami metali ciężkich (dlatego nazywane są również chromo- lub srebrochłonnymi). Mają okrągłe, centralnie położone jądro, otoczone rąbkiem jasnej cytoplazmy, w której znajdują się ziarnistości wydzielnicze charakterystyczne dla komórek produkujących hormony polipeptydowe. Stanowią część komórek rozproszonego systemu endokrynowego (ang. *diffuse neuroendocrine system*, DNES), należą do komórek układu APUD, występują pojedynczo w dnie gruczołów żołądkowych. Produkują hormony działające **parakrynowo** na sąsiednie komórki, pobudzając lub hamując je do produkcji określonych substancji. Do tych hormonów produkowanych przez te komórki należą m.in.:

- **gastryna** wpływająca na wydzielanie soku trzustkowego i kwasu solnego,
- **GIP** – polipeptyd insulinotropowy zależny od glukozy, stymuluje wydzielanie insuliny,
- **motylina** regulująca perystaltykę błony mięśniowej żołądka,
- **grelina**, która m.in. stymuluje wydzielanie hormonu wzrostu.

Gruczoły odźwiernikowe

Są gruczołami cewkowymi lub cewkowo-pęcherzykowymi o poskręcanych i rozgałęzionych odcinkach wydzielniczych. Uchodzą do głębokich dołeczków żołądkowych sięgających mniej więcej do połowy grubości błony śluzowej. Przede wszystkim zbudowane są z **komórek śluzowych** oraz **endokrynowych** produkujących **gastrynę** i **somatostatynę**. Wydzielina tych gruczołów zawiera **śluz** o odczynie zasadowym oraz **lizozym** – enzym proteolityczny rozkładający peptydoglikany ścian komórek bakteryjnych.

Blaszka mięśniowa błony śluzowej

Leży pod gruczołami żołądkowymi, zbudowana jest z pokładu mięśniówki gładkiej.

Błona podśluzowa

Zbudowana z tkanki łącznej włóknistej luźnej, zawiera liczne naczynia krwionośne i limfatyczne, a tak-

że komórki zwojowe i włókna splotów nerwowych (**Meissnera**). Ponadto zawiera pojedyncze grudki chłonne przenikające z blaszki właściwej błony śluzowej. Błona podśluzowa w żołądku opróżnionym oraz podczas skurczu mięśniówki tworzy liczne podłużne fałdy, które zanikają w żołądku wypełnionym.

Błona mięśniowa

Z uwagi na rolę w mechanicznym rozdrabnianiu pokarmu błona mięśniowa żołądka jest trójwarstwowa:

- **warstwa wewnętrzna** zbudowana jest z miocytów o **ułożeniu skośnym**,
- **warstwa środkowa** posiada miocyty ułożone **okrężnie** w stosunku do długiej osi żołądka; jest szczególnie dobrze rozwinięta w okolicy ujścia wpustu i odźwiernika, gdzie tworzy zwieracze,
- **warstwa zewnętrzna** posiada miocyty układające się **podłużnie** w stosunku do długiej osi żołądka.

Pomiędzy warstwą okrężną i podłużną leży cienka warstwa tkanki łącznej wiotkiej, w której lokalizują się komórki zwojowe oraz sploty nerwowe śródmięśniowe (**Auerbacha**).

Błona surowicza

Pokrywa zewnętrzną ścianę żołądka. Zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej pokrytej jednowarstwowym nabłonkiem płaskim pochodzenia mezodermalnego (*mesothelium*).

Aspekt kliniczny

Wrzody żołądka i **dwunastnicy** to ubytki w ścianie przewodu pokarmowego otoczone naciekiem zapalnym, sięgające do głębszych warstw ściany, poza blaszkę mięśniową błony śluzowej. Rozwijają się i utrzymują w zależności od aktywności kwasowo-peptydowej soku żołądkowego. Wrzody żołądka tworzą się tylko w tych odcinkach przewodu pokarmowego, gdzie błona śluzowa ma kontakt z kwasem solnym – czyli w żołądku, opuszce dwunastnicy (początkowej części jelita cienkiego), rzadziej w dolnej części przełyku oraz pętli dwunastnicy.
Zwykle jednak wrzody tworzą się w tej części przewodu pokarmowego, w której występuje pepsyna – enzym trawiący białka. Ubytki powstające w ścianie żołądka lub dwunastnicy mają różną wielkość – od ziarnka pieprzu, pestki wiśni do kilku centymetrów. Głębsze uszkodzenie w ścianie żołądka może prowadzić do perforacji żołądka bezpośrednio zagrażającej życiu pacjenta. Najczęściej sprawcą problemu jest bakteria *H. pylori*. Cykliczne pojawianie się wrzodów trawiennych w żołądku lub dwunastnicy oznacza chorobę wrzodową.

Jelito cienkie

Jest najdłuższą częścią przewodu pokarmowego, która ciągnie się od żołądka aż do jelita grubego i osiąga długość 4–6 m. Zajmuje okolicę pępkową, podbrzuszną i obie okolice biodrowe, a częściowo i miednicę małą. Jego długość zależy od indywidualnych genów, zmienia się także osobniczo w zależności od wieku i stanu skurczu błony mięśniowej. Najdłuższe zanotowane ludzkie jelito cienkie miało około 11 m. Średnio mierzy 4–5 m, a średnica (światło jelita) to 3–5 cm. Podczas badania endoskopowego ulega skróceniu. U noworodków i dzieci jest stosunkowo dłuższe niż u dorosłych – przypuszczalnie w związku z większą pojemnością jamy brzusznej. Do podstawowych zadań jelita cienkiego należy: produkcja enzymów, trawienie i wchłanianie produktów rozkładu, a także obrona przeciwko licznym patogenom. W jelicie cienkim przy udziale soku jelitowego, trzustkowego i żółci odbywa się dalsze trawienie oraz wchłanianie strawionych składników. Płyn wydzielany do układu pokarmowego umożliwia utrzymanie w stanie płynnym treści jelitowej i trawienie. Prawidłowo wydzielany płyn oraz przyjmowany w postaci napojów wchłaniany jest w jelitach (ponad 90% w jelicie cienkim); 100 ml wody dziennie wydalane jest z kałem. Gospodarka wodna kontrolowana jest przez transport elektrolitów. W jelicie cienkim wyróżniamy trzy odcinki: **dwunastnicę** oraz **jelito krezkowe**, które dzieli się na **jelito czcze** i **jelito kręte**. Stosunkowo ściśle daje się odgraniczyć jedynie dwunastnica, jelito czcze przechodzi w kręte bez wyraźnej granicy. Rozwojowo jelito cienkie wywodzi się z jelita środkowego.

Unaczynienie

Tętnica krezkowa górna zaopatruje jelito cienkie w krew tętniczą, natomiast krew żylna jest z niego odprowadzana do układu żyły wrotnej wątroby.

Jedynie dwunastnica posiada unaczynienie pochodzące od pnia trzewnego dzięki gałązkom tętnicy żołądkowo-dwunastniczej.

Unerwienie

Jest autonomiczne i niezależne od woli. Jelita posiadają własny system rozrusznikowy, który odpowiada za perystaltykę. **Śródmięśniowe komórki Cajala** (ang. *interstitial cells of Cajal*, ICC-IM) to komórki generujące potencjał czynnościowy, pobudzające do skurczu mięśniówkę, odgrywają ważną rolę w regulacji ludzkiego raka jelita grubego.

Budowa histologiczna jelita cienkiego nie odbiega od budowy pozostałych odcinków układu pokarmowego. Wszystkie odcinki jelita cienkiego wykazują w budowie cechy wspólne oraz charakterystyczne, dzięki którym można je histologicznie odróżnić.

Cechy wspólne trzech odcinków jelita cienkiego

Do cech wspólnych należą:

- **czterowarstwowa budowa ściany**,
- **obecność na stałe występujących wyniosłości błony śluzowej i podsluzowej, tzw. fałdów okrężnych jelitowych (fałdy Kerkringa)**, zwiększających powierzchnię chłonno-wydzielniczą jelita,
- **obecność kosmków jelitowych** – wytworów błony śluzowej na fałdach okrężnych i między nimi – w celu zwiększenia powierzchni chłonnej jelita,
- **trójblaszkowa błona śluzowa** – blaszka nabłonkowa (nabłonek jednowarstwowy cylindryczny), blaszka właściwa i blaszka mięśniowa,
- **gruczoły jelitowe** w blaszce właściwej błony śluzowej.

Fałdy okrężne jelitowe – Kerkringa

Są najliczniejsze i najwyższe w jelicie czczym, natomiast w początkowym odcinku dwunastnicy i w jelicie biodrowym są niższe. Powstają w wyniku uwypuklenia błony śluzowej i podśluzowej w kierunku światła jelita. W jelicie cienkim przebiegają okrężnie w stosunku do długiej osi jelita. Zaczynają pojawiać się w części zstępującej dwunastnicy, a szczególnej rozbudowie ulegają w obrębie jelita czczego, natomiast ilość i wysokość ich zaczyna się stopniowo zmniejszać w jelicie krętym. Od połowy jelita krętego zanikają całkowicie. Zwiększają powierzchnię chłonną około 3-krotnie.

Kosmki jelitowe

To palczaste uwypuklenia błony śluzowej, które są strukturami swoistymi tylko dla jelita cienkiego. Od zewnątrz pokryte są nabłonkiem jednowarstwowym cylindrycznym. Są ułożone gęsto obok siebie, a ilość ich szacuje się na ok. 10 mln. Kosmki zwiększają około 10–14 razy powierzchnię jelita. Ich wysokość w dwunastnicy wnosi około 0,5–0,7 mm, w jelicie czczym – około 1 mm, a w jelicie krętym – około 0,3–0,5 mm. Na wolnej powierzchni komórek nabłonka kosmków występują **mikrokosmki** tworzące **rąbek prążkowany**. Są to wypustki cytoplazmy, a ich zadaniem jest dodatkowe około 20-krotne zwiększanie powierzchni jelita. Nabłonek budują komórki cylindryczne zwane **enterocytytami wchłaniającymi**, **komórki kubkowe (śluzowe)** oraz **komórki endokrynowe**. Zrąb kosmka tworzy tkanka łączna z szerokimi, ślepo zakończonymi naczyniami limfatycznymi, zwanymi przestrzenią mleczową, do której wchłaniane są tłuszcze. Występują również naczynia krwionośne, tj. jedna lub dwie tętnice biegnące do wierzchołka kosmka, rozpadające się pod nabłonkiem na sieć naczyń włosowatych typu okienkowego, zbierające się w naczynia żylne. Do naczyń włosowatych wchłaniane są białka, aminokwasy i węglowodany. Gdy jelito jest okresowo nieczynne, krew płynie poprzez anastomozę tętniczo-żylną. W kosmku występuje pęczek miocytów (mięsień kosmka) wspomagający wchłanianie. Miocyty odpowiedzialne są za ruchy kosmków. Szczególnie istotne znaczenie dla przepływu chłonki i krwi w naczyniach ma ich skracanie i wydłużanie się, ponieważ kosmek działa w tym momencie jak pompa ułatwiająca przemieszczanie się płynów. Wszystkie wyżej wymienione struktury zwiększają powierzchnię chłonno-wydzielniczą jelita cienkiego około 30-krotnie.

Aspekt kliniczny

Celiakia (choroba trzewna) to autoimmunologiczna choroba o podłożu genetycznym uwarunkowana odpowiedzią immunologiczną organizmu wywołaną przez gluten i związane z nim prolaminy. Występuje u osób genetycznie predyspono-

wanych. Charakteryzuje się trwałą nietolerancją glutenu – białka zapasowego zawartego w zbożach (pszenicy, życie i jęczmieniu). Działający toksycznie na organizm chorego gluten prowadzi do zaniku kosmków jelita cienkiego, wypustek błony śluzowej, które zwiększają powierzchnię jelita i są odpowiedzialne za wchłanianie składników odżywczych. W efekcie wchłanianie pokarmu jest upośledzone, co prowadzi do wystąpienia różnorodnych objawów klinicznych. Jedyną metodą leczenia celiakii jest stosowanie ścisłej diety bezglutenowej.

Gruczoły jelitowe

Występują we wszystkich odcinkach jelita cienkiego, zlokalizowane są w blaszce właściwej błony śluzowej. Powstają przez wpuklenie nabłonka do blaszki właściwej. Są cewkowo-proste, zajmują całą szerokość blaszki właściwej i uchodzą na powierzchni błony śluzowej pomiędzy kosmkami. Ścianę gruczołów budują komórki: enterocyty – komórki cylindryczne z mikrokosmkami, niezróżnicowane regenerujące, kubkowe produkujące śluz, enteroendokrynowe produkujące jak w żołądku hormony, kępkowe (szczoteczkowe), czyli receptorowe. W dnie gruczołów znajdują się komórki z ziarnistościami kwasochłonnymi produkujące wydzielinę zawierającą dwupeptydazy, lizozym oraz dwucukry, np. laktazę, której brak prowadzi do nietolerancji pokarmów zawierających laktozę (nietolerancję mleka).

Błona śluzowa

Zbudowana jest z trzech blaszek: nabłonkowej (nabłonek jednowarstwowy walcowaty), blaszki właściwej błony śluzowej oraz blaszki mięśniowej błony śluzowej. Nabłonek pokrywający kosmki wpukla się w głąb blaszki właściwej błony śluzowej, tworząc najczęściej pojedyncze cewkowe lub rozwidlone gruczoły jelitowe, zwane również kryptami jelitowymi. W błonie śluzowej jelit występują skupiska tkanki limfoidalnej w postaci grudek chłonnych. Błona śluzowa, w obrębie której lokalizują się grudki chłonne, nie wytwarza kosmków.

Komórki absorpcyjne (enterocyty)

Należą do najliczniej reprezentowanych komórek nabłonka jelitowego i stanowią około 90%. Odpowiedzialne są za produkcję enzymów, które uczestniczą w końcowym etapie trawienia oraz we wchłanianiu produktów powstałych w wyniku tego procesu. Z tego względu zwane są także komórkami resorpcyjnymi lub absorpcyjnymi. To wysokie komórki walcowate, których jądra najczęściej posiadają kształt owalny i lokalizują się w centralnej lub przypodstawnej części cytoplazmy. Części szczytowe enterocytów wytwarzają liczne mikrokosmki w liczbie około 2 tys. przypadającej na jedną komórkę. Mikrokosmki pokrywa warstwa glikokaliksu, który jest jednym z elementów bariery zabezpieczającej przed wnikaniem drobnoustrojów. Zakotwiczone są tu także liczne enzymy uczestniczące w procesie trawienia i transporcie przez błony. Należy wymienić przede wszystkim sacharazę, laktazę, maltazę, peptydazy (głównie amino- i karboksypeptydazy), lipazy, enterokinazę (przekształca nieczynny trypsynogen do jego formy czynnej, czyli trypsyny) i fosfatazę zasadową. Boczne powierzchnie enterocytów złączone są ze sobą licznymi szczelnymi połączeniami zamykającymi. Struktury te w znacznym stopniu ograniczają penetrację szkodliwych czynników, enzymów trawiennych i produktów trawienia do przestrzeni międzykomórkowych oraz w głąb błony śluzowej. Warstwa cytoplazmy leżąca tuż pod mikrokosmkami wyposażona jest w filamenty aktynowe, cytokeratynowe i spektrynowe, które tworzą tzw. sieć końcową. Struktura ta jest odpowiedzialna za pionowe ułożenie mikrokosmków. Wytwarza defensynę-β i kaltelicydynę, w błonie mikrokosmków enzymy – enteropeptydazę, maltazę, izomaltazę, laktazę, sacharozę. W cytoplazmie zawiera takie organelle komórkowe, jak: mitochondria, AG, SER, RER, pęcherzyki endocytarne

Mukocyty

Ze względu na kształt zwane są także komórkami kubkowymi. Należą do gruczołów jednokomórkowych wewnątrznabłonkowych produkujących śluz, który zabezpiecza komórki nabłonka przed działaniem enzymów trawiennych oraz ułatwia przesuwanie papki pokarmowej w kierunku dystalnych części jelita. Występują zarówno w obrębie krypt, jak i mniej licznie pomiędzy enterocytami pokrywającymi kosmki. Wyróżniają się rozbudowane RER zajmującą przypodstawny obszar cytoplazmy oraz licznymi kulami wypełnionymi mucyną, lokalizującymi się w górnej części komórek. Ilość

mukocytów zwiększa się w poszczególnych odcinkach jelita w miarę zbliżania do okrężnicy. Wydzielają śluz wysokocząsteczkowy.

Niezróżnicowane komórki macierzyste

Zajmują dolny odcinek gruczołów jelitowych. Stanowią pulę komórek prekursorowych, które dzieląc się intensywnie, przekształcają się stopniowo w pozostałe typy komórek nabłonka, zarówno kosmków, jak i krypt. Różnicujące się komórki zaczynają wędrować, osiągając szczytową powierzchnię kosmków w ciągu kilku dni, po czym ulegają złuszczeniu, a ich miejsce zajmują nowe komórki.

Komórki M

Stanowią około 10% ogólnej liczby komórek nabłonka pokrywającego grudki chłonne. Posiadają spłaszczoną cytoplazmę na przekroju przypominającą odwróconą literę U lub miseczkę, której część wypukła skierowana jest do światła jelita. Część wklęsła obejmuje komórki limfoidalne leżące w obrębie nabłonka pokrywającego zarówno krypt, jak i kosmków. Występują w obrębie nabłonka pokrywającego tych części jelita, które w błonie śluzowej posiadają grudki chłonne. Błona części szczytowych komórek wytwarza nieregularne mikrofałdy (stąd bierze się nazwa komórek), których nie należy mylić z mikrokosmkami. Komórki M wykazują zdolność pochłaniania różnych antygenów i drobnoustrojów, a następnie przekazywania ich w celu dalszej „obróbki" immunologicznej limfocytom i komórkom fagocytarnym grudek chłonnych. Według niektórych autorów komórki M mają zdolność prezentowania antygenów limfocytom.

Limfocyty śródnabłonkowe

Ponad 90% limfocytów śródnabłonkowych należy do populacji limfocytów T. Stanowią pulę rozproszonych komórek lokalizujących się pomiędzy pozostałymi komórkami nabłonkowymi. Układają się najczęściej poniżej linii jąder komórek nabłonka sąsiadujących z limfocytami. Najwięcej limfocytów śródnabłonkowych występuje w jelicie czczym – około 20 na 100 komórek nabłonkowych. Ogólna ich ilość zmniejsza się w kierunku okrężnicy. Stanowią element układu immunologicznego odpowiedzialny za eliminację organizmów patogennych, komórek zarażonych wirusami oraz takich, które przeszły transformację nowotworową. Stymulują także regenerację komórek nabłonka.

Komórki kępkowe (szczoteczkowe)

Należą do nielicznie reprezentowanych komórek nabłonka jelitowego, aczkolwiek występują w wielu odcinkach przewodu pokarmowego. Kształt komórek jest walcowaty z charakterystyczną kępką długich i szerokich mikrokosmków wytwarzanych przez części szczytowe cytoplazmy, za pośrednictwem których komunikują się ze światłem jelita. Większość organelli komórkowych jest słabo rozwinięta. Pełnią funkcje receptorowe.

Komórki endokrynowe (enteroendokrynocyty)

Stanowią grupę komórek rozproszonego systemu enteroendokrynowego. W jelicie cienkim lokalizują się zarówno w **obrębie krypt**, **gruczołów Brunnera**, jak i w **nabłonku kosmków**. Wpływają na funkcje wydzielnicze gruczołów egzokrynowych oraz motorykę i ukrwienie poszczególnych odcinków układu pokarmowego. Do najważniejszych hormonów produkowanych w komórkach wewnątrzwydzielniczych należą: **sekretyna**, **cholecystokinina**, **somatostatyna**, **VIP**, **enteroglukagon**, **motylina**, **substancja P**.

Blaszka właściwa błony śluzowej

Zbudowana jest z tkanki łącznej siateczkowatej, w skład której wchodzi macierz proteoglikanowa, w której zawarte są fibroblasty, włókna kolagenowe, srebrochłonne, liczne naczynia krwionośne, chłonne, a także włókna nerwowe i komórki mięśniowe gładkie. Z uwagi na kontakt błony śluzowej z licznymi patogenami pochodzenia egzogennego, które dostarczane są do organizmu razem z pokarmem (np. wirusy, bakterie, grzyby i pasożyty), oraz pochodzenia endogennego, których głównym źródłem jest flora jelitowa, występują tu liczne komórki uczestniczące w odpowiedzi immunologicznej, których odsetek ilościowy przedstawia się następująco: limfocyty T stanowią 40–60% popu-

lacji, limfocyty B (plazmocyty) – 20–40%, makrofagi – około 10%, eozynofile – około 5%, mastocyty – 1–3%.

Gruczoły jelitowe

Nabłonek pokrywający kosmki ulega wpukleniu w głąb błony śluzowej, tworząc najczęściej pojedyncze cewkowe lub rozwidlone gruczoły jelitowe, zwane także **kryptami Lieberkühna**. Występują we wszystkich odcinkach jelita cienkiego, zlokalizowane są w blaszce właściwej błony śluzowej. Rozciągają się od podstawy kosmków do blaszki mięśniowej śluzówki, nie przekraczając jednak jej granicy. Krypty jelitowe wyścielone są identycznymi komórkami z tymi, które pokrywają kosmki (enterocyty – komórki cylindryczne z mikrokosmkami, niezróżnicowane regenerujące, kubkowe produkujące śluz, enteroendokrynowe produkujące hormony, kępkowe – szczoteczkowe, czyli receptorowe). Cechą charakterystyczną budowy gruczołów jelitowych jest obecność **komórek Panetha** oraz niezróżnicowanych komórek macierzystych, które lokalizują się w dolnym odcinku krypt. Przestrzenie pomiędzy gruczołami wypełnia tkanka łączna siateczkowata blaszki właściwej błony śluzowej.

Komórki Panetha

Lokalizują się tylko w dolnych częściach krypt jelitowych. Posiadają rozbudowane RER, AG oraz charakterystyczne **ziarnistości kwasochłonne** zlokalizowane w przyszczytowej części cytoplazmy. Komórkom Panetha przypisuje się rolę w reakcjach obronnych jelit, ponieważ w ich cytoplazmie wykazano obecność lizozymu, immunoglobulin typu IgA, czynnika TNF-α, a także związków zwanych defensynami. Te ostatnie posiadają budowę polipeptydową i wykazują działanie przeciwko większości drobnoustrojów, np. bakteriom, mykobakteriom, wielu grzybom, niektórym wirusom oraz pasożytom. Z tego powodu defensyny często bywają określane jako endogenne antybiotyki.

Blaszka mięśniowa błony śluzowej

Tworzą ją dwie warstwy miocytów: wewnętrzna (zbudowana z miocytów ułożonych okrężnie) i natomiast zewnętrzna (zawiera miocyty układające się podłużnie wzdłuż długiej osi jelita).

Błona podśluzowa

Zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej, w której występują sploty nerwowe Meissnera oraz liczne naczynia krwionośne i chłonne. Błona podśluzowa jest szczególnie dobrze rozwinięta w dwunastnicy z uwagi na obecne tam **gruczoły Brunnera**. Uwypuklenia błony podśluzowej do światła jelita tworzą fałdy okrężne. W błonie śluzowej i podśluzowej występuje **GALT**, w jelicie czczym, krętym i grubym – liczne limfocyty rozproszone w nabłonku i tkance łącznej właściwej, głównie limfocyty Tdg (tworzą kryptokępki występujące głównie w – zgrupowanie kilkuset takich limfocytów, jelito i przewody odd w ścianie jelita oraz układu oddechowego), limfocyty Tba cytotoksyczne, limfocyty B i komórki plazmatyczne limfocyty Tdg – rozpoznają białka szoku termicznego na powierzchni komórek nabłonka, niszczą nieprawidłowe komórki, posiadają receptory dla cytokin wydzielanych przez komórki nabłonka, które przyspieszają gojenie.

Błona mięśniowa

Zbudowana jest z dwóch warstw o grubości dochodzącej do około 0,8 mm. Warstwa wewnętrzna, okrężna, jest grubsza i układa się bliżej błony podśluzowej. Warstwę zewnętrzną tworzą miocyty układające się podłużnie. Obie warstwy rozdziela niewielka ilość tkanki łącznej wiotkiej, w której zlokalizowane są sploty nerwowe błony mięśniowej (**Auerbacha**).

Błona surowicza

Pokrywa zewnętrzną ścianę jelita cienkiego i zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej pokrytej jednowarstwowym nabłonkiem płaskim pochodzenia mezodermalnego (*mesothelium*).

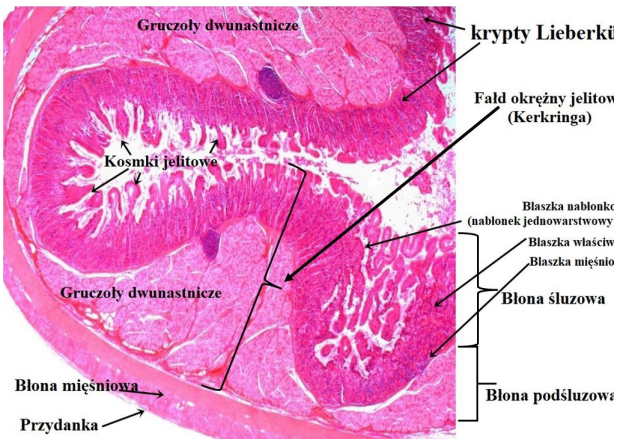
Odrębności budowy histologicznej poszczególnych odcinków jelita cienkiego

Histologiczne różnice budowy trzech odcinków jelita cienkiego dotyczą budowy błony podśluzowej.

Każdy odcinek jelita cienkiego posiada swoiste charakterystyczne cechy budowy histologicznej.

Dwunastnica

U człowieka to rurowaty organ długości 25–30 cm, wychodzący z żołądka i stanowiący pierwszy odcinek jelita cienkiego. Początkowy odcinek dwunastnicy łączy się z odźwiernikiem żołądka, końcowy przechodzi w jelito czcze. Dwunastnica leży na wysokości pierwszego kręgu lędźwiowego, z kształtu przypomina literę C, wklęsły obwód obejmuje głowę trzustki. Do odcinka zstępującego dwunastnicy uchodzą wspólnie przewód żółciowy i przewód trzustkowy. Tutaj wpada żółć z wątroby oraz sok trzustkowy z trzustki (o pH zasadowym w ilości około 2,5 litra na dobę) (**Fot. 122**).



Fot. 122. Dwunastnica (H+E)

Funkcje dwunastnicy

Miazga pokarmowa przechodzi z żołądka do dwunastnicy. Tu miesza się z wydzieliną trzustki, wątroby (żółcią) oraz dwóch typów gruczołów jelitowych:

- **gruczołów dwunastniczych Brunnera**,
- **gruczołów jelitowych Lieberküha**.

W dwunastnicy przebiega dalszy etap trawienia i absorpcji składników pokarmowych pożywienia. Przewody trzustkowy i wątrobowy kończą się wspólnie w dwunastnicy, gdzie tworzą w jej świetle małą wyniosłość zwaną **brodawką Vatera**.

Unaczynienie

Zaopatrywana jest głównie w krew z dwóch tętnic: **tętnicy trzustkowo-dwunastniczej górnej** oraz **tętnicy trzustkowo-dwunastniczej dolnej**.

Unerwienie

Pochodzi od nerwu błędnego oraz zwoju współczulnego.

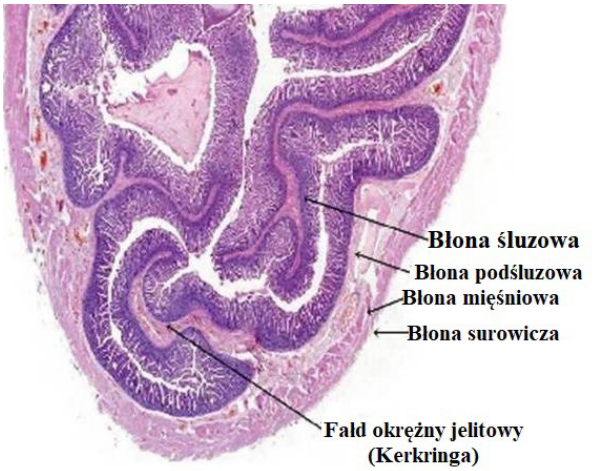
Gruczoły dwunastnicze

W dwunastnicy w błonie podśluzowej występują **gruczoły dwunastnicze Brunnera**, w fałdach okrężnych i pomiędzy nimi. Są to gruczoły o budowie płacikowej, cewkowo-pęcherzykowe, wyścielone nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym, rozgałęzione, których przewody wyprowadzające uchodzą albo na powierzchnię błony śluzowej u podstawy kosmków, albo do dna gruczołów jelitowych. Część gruczołów może również przekraczać granicę blaszki mięśniowej, sięgając do błony śluzowej. Gruczoły te produkują wydzielinę o odczynie zasadowym (pH 8,0–9,5) zobojętniającą kwaśną miazgę pokarmową przechodzącą do dwunastnicy z żołądka. Wydzielają **śluz** i **enzymy proteolityczne (dwupeptydazy)** działające w środowisku kwaśnym, **maltazę i amylazę** trawiące węglowodany oraz **sekretynę** pobudzającą trzustkę do produkcji soku trzustkowego, **lizozym**, **immunoglobuliny klasy** IgA oraz **IgM**, **EGF błony śluzowej** oraz hormon o budowie polipeptydowej hamujący wydzielanie kwasu solnego w żołądku (**urogastron**). Dwunastnica posiada wysokie fałdy okrężne pojawiające się w jej części zstępującej. Kosmki pokrywające fałdy są liczne, krótkie i szerokie, często rozgałęziają się i przyjmują kształt liścia.

Jelito czcze

Obejmuje 2/5 jelita cienkiego, leży za dwunastnicą (około 2,5 m długości). Ma większą średnicę, grubszą ścianę, lepsze ukrwienie, mniej tkanki tłuszczowej w krezce, mniej grudek chłonnych oraz fałdy okrężne grubsze i wyższe niż jelito kręte. Około 6 m jelita cienkiego, w tym zarówno jelito czcze, jak i jelito kręte, zawieszonych jest na wspólnej, pofał-

dowanej krezce (dwóch warstwach otrzewnej, pomiędzy którymi przebiegają naczynia krwionośne, naczynia i grudki chłonne oraz włókna nerwowe) przyczepionej w części środkowej tylnej ściany jamy brzusznej. W tej części zachodzi przede wszystkim wchłanianie (**Fot. 123**).



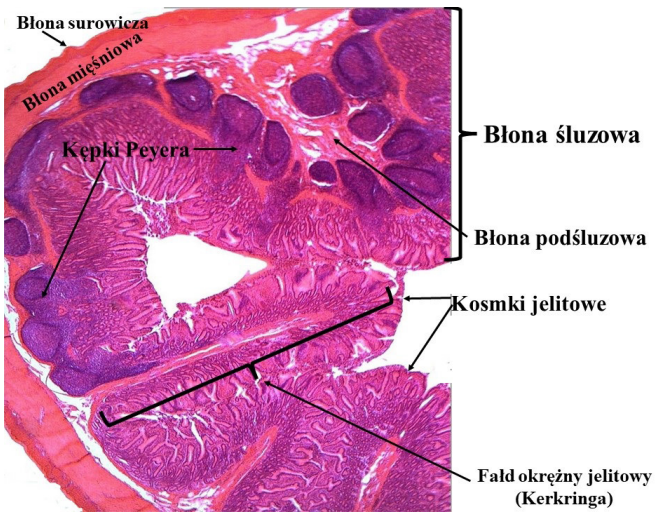
Fot. 123. Jelito czcze (H+E)

W jelicie czczym błona podśluzowa utworzona jest z unaczynionej i unerwionej tkanki łącznej włóknistej luźnej, bez charakterystycznych struktur. Posiada najlepiej wykształcone wysokie i wyjątkowo liczne fałdy okrężne oraz największą liczbę przypadającą na jednostkę powierzchni smukłych, wysokich, o palczastym kształcie kosmków. Te cechy budowy świadczą o nadrzędnej roli, jaką pełni jelito czcze w resorpcji składników pokarmowych. W błonie śluzowej oraz podśluzowej można zaobserwować pojedyncze grudki chłonne.

Jelito kręte

Jest ostatnim odcinkiem jelita cienkiego i obejmuje końcowe 3/5 jelita cienkiego (około 3,5 m długości). Poprzez ujście krętniczo-kątnicze łączy się z jelitem ślepym, czyli pierwszą częścią jelita grubego (**Fot. 124**).

W błonie podśluzowej tego odcinka jelita cienkiego występują grudki chłonne skupione w tzw. **kępki Peyera** w pasie długości u człowieka do około 40 cm, szerokość około 1 cm, po przeciwnej stronie przyczepu jelita do krezki. Pozostała część błony podśluzowej zbudowana jest podobnie jak w jelicie czczym. Posiada najmniej liczne i najniższe fałdy okrężne, które od połowy tego odcinka jelita całkowicie zanikają. Kosmki mają postać krótkich, maczugowatych lub palczastych uwypukleń, których ilość zmniejsza się w kierunku okrężnicy. W obrębie nabłonka zwiększa się ilość mukocytów w porównaniu z pozostałymi odcinkami jelita. W porównaniu do jelita czczego ten odcinek posiada mniejszą średnicę i cieńszą ścianę.



Fot. 124. Jelito kręte (H+E)

Aspekt kliniczny

Choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC) to idiopatyczny (choć sugerowane jest także podłoże autoimmunologiczne z komponentem genetycznym), epizodyczny i przewlekły proces zapalny jelita, który zazwyczaj obejmuje jelito cienkie i okrężnicę. Choroba często ujawnia się pomiędzy 15. a 30. rokiem życia w postaci bólów brzucha, biegunki, gorączki, bardzo częstych zapaleń stawów, drgawek, bólów głowy, depresji oraz innych nieswoistych objawów. Światło jelita zwęża się, w błonie śluzowej zaś obecne są liczne owrzodzenia, a ściana jelita staje się gruba i „gumowata", co wpływa na grubość jelita jako całości.

Jelito grube

Jest odcinkiem przewodu pokarmowego o długości około 1 m, w którym zachodzą procesy związane z końcową obróbką mas pokarmowych. Do okrężnicy przechodzi z jelita krętego około 1,5 litra płynnej papki pokarmowej na dobę. Fałdy okrężne jelitowe i kosmki jelitowe nie są w nim obecne, ponieważ nie istnieje potrzeba zwiększenia powierzchni wydzielniczo-chłonnej.

Główne funkcje jelita grubego to:
- resorpcja wody, jonów sodu, licznych soli mineralnych i witamin,
- formowanie mas kałowych,
- trawienia błonnika,
- wchłanianie niewielkich ilości glukozy, aminokwasów, kwasów tłuszczowych, amoniaku oraz niektórych witamin,
- obfite wydzielanie śluzu,
- wytwarzanie witaminy B_{12} (wpływającej na erytropoezę) i przeciwkrwotocznej witaminy K przez florę bakteryjną,
- ochrona przed antygenami (głównie bakteriami).

Błona śluzowa uczestniczy w wydalaniu do światła jelita związków, które trudno wydzielają się z moczem. Jelito grube jest ponadto rezerwuarem licznych bakterii, głównie beztlenowych, które uczestniczą w procesach fermentacji, gnicia oraz produkcji witamin z grupy B i K. Budowa ściany jelita grubego nie odbiega od budowy pozostałych odcinków cewy pokarmowej. W skład jelita grubego wchodzą:
- **jelito ślepe** (z wyrostkiem robaczkowym),
- **okrężnica: wstępująca** (położona zewnątrzotrzewnowo), **poprzeczna** (posiada krezkę okrężnicy poprzecznej), **zstępująca** (położona zewnątrzotrzewnowo), **esowata** (posiada krezkę okrężnicy esowatej),
- **odbytnica** (położona zewnątrzotrzewnowo),
- **kanał odbytowy** (znajduje się poniżej przepony miednicy i kończy się odbytem).

Błona śluzowa

Wytwarza niepełne fałdy, nazwane fałdami półksiężycowatymi. Składa się z trzech blaszek: **nabłonkowej**, **właściwej** i **mięśniowej**. Blaszkę nabłonkową stanowi nabłonek jednowarstwowy cylindryczny, który w odbycie przechodzi w nabłonek wielowarstwowy płaski. Nabłonek jednowarstwowy cylindryczny zbudowany jest z sześciu typów komórek: cylindrycznych (enterocytów wchłaniających), komórek śluzowych, których liczba może dochodzić aż do 70%, niezróżnicowanych, enteroendokrynocytów, komórek zwakuolizowanych, szczoteczkowych oraz komórek kępkowych. Komórki nabłonka, wpuklając się w głąb blaszki właściwej błony śluzowej, tworzą cewkowate krypty jelitowe, które są dłuższe niż w jelicie cienkim. W budowie nabłonka dominują enterocyty i bardzo liczne mukocyty, których ilość stopniowo zwiększa się w kierunku odbytu. Natomiast w obrębie krypt dodatkowo lokalizują się komórki macierzyste i endokrynowe. Komórki Panetha charakterystyczne dla gruczołów jelita cienkiego występują wyłącznie w kryptach jelita ślepego i wyrostka robaczkowego. Enterocyty jelita grubego są niższe i wytwarzają mniejszą ilość nieregularnie ułożonych mikrokosmków. Najważniejszą cechą budowy odróżniającą jelito grube od jelita cienkiego jest brak kosmków. Błona śluzowa jest również miejscem lokalizacji licznych grudek chłonnych samotnych, które przekraczają granicę blaszki mięśniowej, przechodząc do podśluzówki. Blaszka mięśniowa najczęściej zbudowana jest z dwóch pokładów miocytów.

Błona podśluzowa

Buduje ją unerwiona i unaczyniona tkanka łączna.

Błona mięśniowa

Utworzona jest przez dwa pokłady miocytów: wewnętrzny o przebiegu okrężnym i zewnętrzny o przebiegu podłużnym, który u człowieka nie jest ciągły i tworzy podłużne pasma zwane **taśmami (taenie)** o szerokości 1 cm każda, pooddzielane tkanką łączną włóknistą luźną. Obkurczona mięśniówka jelita wytwarza workowate zachyłki zwane wypukleniami, które nadają okrężnicy charakterystyczny wygląd. Ponadto okrężnica usiana jest małymi woreczkami zawierającymi tłuszcz (**przyczepkami sieciowymi**).

Błona surowicza

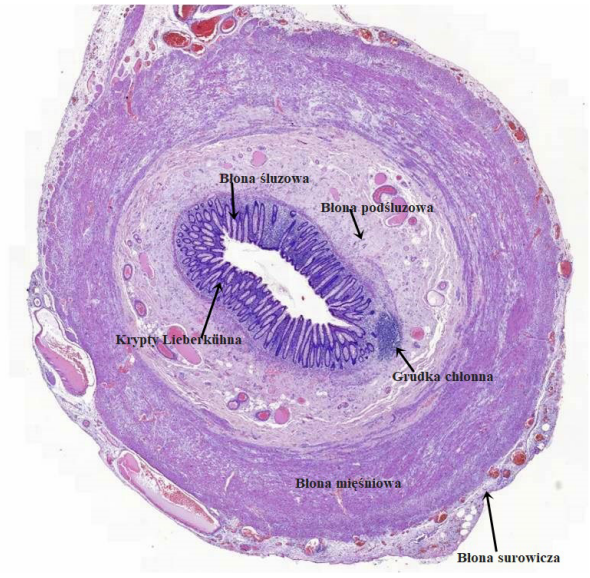
Pokrywa od zewnątrz jelito grube, a w odbytnicy zastępuje ją przydanka.

Jelito ślepe

Jest pierwszym odcinkiem jelita grubego, położonym w prawej okolicy biodrowej. Od jelita ślepego odchodzi wyrostek robaczkowy. Jest unaczynione przez tętnicę krętniczo-okrężniczą odchodzącą od tętnicy krezkowej górnej.

Wyrostek robaczkowy

Jest uchyłkiem jelita ślepego o długości około 8–9 cm i wykazuje podobną budowę warstwową do pozostałych odcinków jelita grubego. Porównując budowę obydwu tych odcinków, dają się jednak zauważyć różnice w postaci mniejszej ilości krypt, znacznie niższych fałdów oraz w strukturze mięśniówki, która jest tu grubsza, warstwa podłużna zachowuje ciągłą budowę, nie tworząc taśm. W obrębie błony śluzowej właściwej i podśluzowej występuje duża ilość grudek chłonnych samotnych i nacieków limfocytarnych, stąd często wyrostek określa się mianem migdałka przewodu pokarmowego. Budowa wyrostka robaczkowego zmienia się z wiekiem. Do największego rozwoju dochodzi w przedziale wiekowym pomiędzy 7. a 20. rokiem życia. W tym okresie wyrostek posiada największą średnicę i najbardziej rozbudowaną tkankę limfoidalną. W późniejszym okresie stopniowo zanika tkanka limfoidalna, w błonie śluzowej i podśluzowej przybywa włókien kolagenowych, co powoduje zmniejszenie średnicy światła, które w pewnych przypadkach może całkowicie zanikać. Wyrostek robaczkowy jest jedyną częścią jelita nieuczestniczącą w procesach trawienia (**Fot. 125**).



Fot. 125. Wyrostek robaczkowy (H+E)

Aspekt kliniczny

Bez względu na to, jaki czynnik wpłynął na jego rozwój **stanu zapalnego** w obrębie wyrostka robaczkowego, stan ten powoduje szereg typowych objawów określanych jako ostre zapalenie wyrostka robaczkowego. Nieleczone ostre zapalenie wyrostka robaczkowego w przeważającej większości przypadków prowadzi do rozlanego zapalenia otrzewnej, które jest stanem bezpośredniego zagrożenia życia. Zapalenie wyrostka robaczkowego mogą spowodować różne czynniki. Najczęstszy powód zatkania wyrostka stanowią kamienie kałowe (bardzo twarda grudka kału) lub obrzęk tkanki limfoidalnej w świetle wyrostka robaczkowego. Po zatkaniu światła wyrostka robaczkowego dochodzi do jego zapalenia ze wszystkimi konsekwencjami tego stanu. Objawy zapalenia wyrostka robaczkowego mogą się także rozwinąć w sytuacji, gdy doszło do niedokrwienia i martwicy odcinka ściany wyrostka. Może to być spowodowane kamieniem kałowym w świetle wyrostka, który uciskając jego ścianę, doprowadza do martwicy lub zaburzeń ukrwienia ściany wyrostka. Rzadko przyczyną zapalenia wyrostka robaczkowego są zmiany guzowate rozwijające się w jego świetle, zarówno niezłośliwe, jak i złośliwe, lub pasożyty przewodu pokarmowego zatykające jego światło. Bez względu na przyczynę powstania w wyrostku robaczkowym stanu zapalnego jego objawy, przebieg i sposób postępowania są podobne.

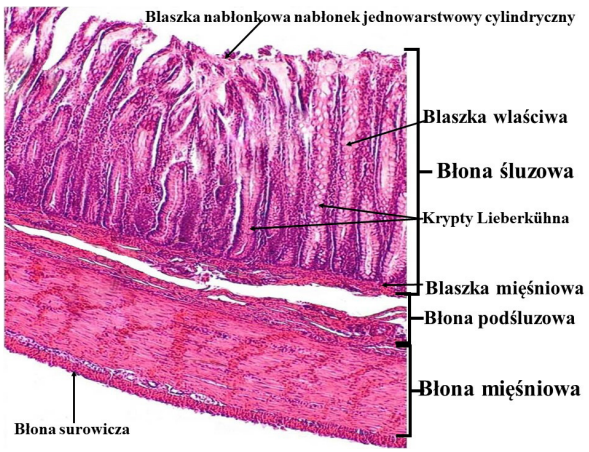
Okrężnica

Jest najdłuższą i największą częścią jelita grubego. Charakterystyczną jej cechą są taśmy, czyli podłużne warstwy błony mięśniowej ciągnące się równolegle do siebie na całej jej długości, które nie rozkładają się równomiernie na całym obwodzie. Tworzą uwypuklenia na zewnątrz w postaci fałdów półksiężycowatych. Występują tutaj dłuższe krypty niż w jelicie cienkim. W błonie śluzowej i podśluzowej znajduje się GALT jako pojedyncze limfocyty śródnabłonkowe, limfocyty tkanki łącznej oraz grudki chłonne (**Fot. 126**).

Odbytnica

Stanowi końcowy odcinek jelita grubego i składa się z dwóch części: górnej – odbytnicy właściwej o długości około 15 cm i dolnej – kanału odbytu liczącego około 3 cm. Błona śluzowa aż do połowy kanału odbytu wyścielona jest nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym, który stopniowo przechodzi w nabłonek wielowarstwowy płaski

nierogowaciejący, a w okolicy odbytu przekształca się w typowy naskórek. W części błony śluzowej pokrytej nabłonkiem walcowatym występują typowe krypty, dłuższe niż w okrężnicy, oraz więcej komórek kubkowych i grudki chłonne, które przez blaszkę mięśniową śluzówki mogą przenikać na teren podśluzówki. Błona śluzowa i podśluzowa początkowego odcinka odbytnicy wytwarza najczęściej trzy sierpowate fałdy poprzeczne, natomiast w odcinku końcowym układa się w fałdy podłużne w liczbie 6–10, zwane **kolumnami odbytniczymi**. Kolumny odbytnicze u swoich podstaw łączą się za pośrednictwem zastawek, za którymi znajdują się małe kieszonki zwane zatokami odbytniczymi. Wymienione struktury zapobiegają wyciekowi treści jelita przez odbyt.



Fot. 126. Jelito grube – okrężnica (H+E)

Błona podśluzowa zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej i zawiera w obrębie kanału odbytu liczne sploty żylne, włókna nerwowe oraz zakończenia nerwowe w postaci ciałek otorbionych Vatera-Paciniego. Warstwa podłużna mięśniówki jest ciągła i podobnie jak w wyrostku, nie tworzy taśm. Warstwa okrężna jest szczególnie rozwinięta w końcowym odcinku odbytu, gdzie tworzy zwieracz wewnętrzny zbudowany z mięśniówki gładkiej. Zwieracz zewnętrzny jest mięśniem szkieletowym poprzecznie prążkowanym zależnym od naszej woli. Błonę zewnętrzną jedynie w górnym odcinku tworzy otrzewna, natomiast w pozostałych częściach – przydanka. Zazwyczaj kanał odbytowy jest zamknięty wskutek tonicznego skurczu mięśni zwieraczy odbytu. Gdy jelito jest rozciągane przez gromadzący się kał, zwieracz wewnętrzny ulega rozluźnieniu, ale defekacja nie zachodzi, dopóki nie zostanie rozluźniony zwieracz zewnętrzny odbytu zależny od woli, a mięśniówka dalszej części okrężnicy oraz odbytnica nie zaczną się kurczyć.

Aspekt kliniczny

Uchyłkowatość jelita grubego to schorzenie polegające na uwypuklaniu się błony śluzowej jelita grubego poprzez jego ścianę mięśniową, co prowadzi do powstawania uchyłków, czyli małych woreczków, w których mogą zalegać masy kałowe lub stwardniały kał. Uchyłki, powstające najczęściej w dalszych częściach okrężnicy lub esicy, mogą być spowodowane zaleganiem stwardniałych mas kałowych, które zwiększają ciśnienie w świetle jelita i osłabiają jego ścianę.

Nowotwór jelita grubego to nowotwór występujący w obrębie okrężnicy, zgięcia esiczo-odbytniczego, odbytnicy i odbytu. Rak jelita grubego rozwija się w większości przypadków na podłożu uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego gruczolaka, w którym poprzez procesy metaplastyczne doszło do powstania raka nieinwazyjnego (tzw. raka *in situ*) – obecnego wyłącznie w obrębie błony śluzowej, a następnie inwazyjnego (po nacieczeniu poza blaszkę właściwą błony śluzowej). W przypadku raka odbytu proces nowotworzenia rozpoczyna się najczęściej w obrębie strefy przejściowej między nabłonkiem wielowarstwowym płaskim kanału odbytu a gruczołowym odbytnicy.

Gruczolakorak (*adenocarcinoma*) występuje w około 90% przypadków raka jelita grubego. Rzadsze warianty gruczolakoraka poza odmienną budową charakteryzują się specyficznym profilem molekularnym.

Żylaki odbytu to patologicznie zmienione umiejscowienie splotów żylnych występujących normalnie wewnątrz odbytu. Są zwykle efektem osłabienia tkanki łącznej utrzymującej je w prawidłowej pozycji wewnątrz odbytu. Pomiędzy wewnętrznymi i zewnętrznymi hemoroidami istnieją liczne połączenia żylne. Krew z żylaków odbytu odpływa do żyły głównej dolnej. **Hemoroidy (guzki krwawnicze)** to poduszkowate naczynia żylne zlokalizowane w odbytnicy i odbycie. Ich rolą jest uszczelnianie odbytu, co umożliwia kontrolę gazów i stolca. Prawidłowe guzki krwawnicze podczas defekacji są dociskane do ściany jelita i krew odpływa z nich do naczyń krwionośnych, dzięki czemu możliwe jest wypróżnienie.

Bariera ochronna błony śluzowej przewodu pokarmowego

Błona śluzowa przewodu pokarmowego narażona jest w znacznym stopniu na działanie patogenów i antygenów pochodzących zarówno ze środowiska zewnętrznego, które dostarczane są wraz z pokarmem (wirusy, bakterie, grzyby, pasożyty oraz alergeny pokarmowe), jak i wewnętrznego ze względu na obecność flory jelitowej. W związku z tym powstało wiele barier zabezpieczających organizm przed ich szkodliwym działaniem. Pierwszą tworzą składniki soku jelitowego oraz specyficzne mikrośrodowisko, do którego należy: śluz, glikokaliks, kwaśne pH soku żołądkowego, enzymy proteolityczne, lizozym, defensyny, fizjologiczna flora bakteryjna, immunoglobuliny typu IgA, połączenia zamykające występujące pomiędzy komórkami nabłonka. Właściwą barierę wchodzącą w skład ściany jelit tworzy GALT.

Składniki pierwszej linii obrony przed patogenami zostały wymienione wyżej. Niezależnie od nich w obrębie błony śluzowej jelit występuje tkanka limfoidalna określana jako GALT. Głównym jej składnikiem są liczne limfocyty, które lokalizują się zarówno w obrębie nabłonka, jak i błon śluzowych. Limfocyty występujące w obrębie nabłonka określamy mianem śródnabłonkowych, natomiast limfocyty błon śluzowych przyjmują formę komórek rozproszonych lub częściej skupionych w grudki limfatyczne samotne lub kępki Peyera (grudki limfatyczne skupione). Grudki chłonne w żołądku są nieliczne i przede wszystkim lokalizują się w błonie śluzowej części odźwiernikowej. Natomiast w jelitach zajmują obszar zarówno błony śluzowej (blaszki właściwej), jak i podśluzowej, przy czym w jelicie krętym dominują kępki Peyera. Błona śluzowa jelit, w obrębie której skupiają się grudki chłonne, otoczona jest nabłonkiem składającym się głównie z komórek M, enterocytów i komórek dendrytycznych. Komórki M oraz komórki dendrytyczne specjalizują się w pochłanianiu antygenów i drobnoustrojów ze światła jelita, które następnie transportowane są drogą transcytozy do sąsiadujących przestrzeni międzykomórkowych, gdzie prezentowane są immunokompetentnym limfocytom. Centrum rozmnażania grudek chłonnych zawierają limfocyty B (wytwarzają sekrecyjną IgA, która w świetle jelit łączy się z licznymi patogenami), limfocyty T $CD4^+$ oraz komórki prezentujące antygeny. W pasie zagęszczania lokalizują się głównie limfocyty B, które produkują wszystkie typy immunoglobulin z wyjątkiem IgD.

Układ dokrewny żołądkowo-jelitowy

W obrębie nabłonka pokrywającego układ pokarmowy, a także w nabłonku gruczołowym występują rozproszone pojedynczo lub w niewielkich grupach komórki endokrynowe należące do układu komórek APUD.

Nazywane są również endokrynowymi komórkami jasnymi, redukują sole srebra lub chromu, na preparatach wyczerniają się (właściwość pobierania z otoczenia prekursorów amin – tryptofanu lub histydyny – i tlenowej dekarboksylacji). Komórki posiadają kształt wąskiej piramidy, która szeroką podstawą opiera się o błonę podstawną. Jądro zajmuje położenie centralne lub przypodstawne. Do najlepiej rozwiniętych struktur komórkowych należy AG, od którego odrywają się ziarenka wydzielnicze gromadzone w dolnej części cytoplazmy, ponieważ wydzielina kierowana jest do naczyń włosowatych leżących pod błoną podstawną nabłonka. Należy wyróżnić dwa podstawowe typy komórek enteroendokrynowych. Komórki otwarte zajmują całą wysokość nabłonka i komunikują się ze światłem jelita za pośrednictwem kępki mikrokosmków reagujących na skład chemiczny treści pokarmowej i pełniących funkcję swoistych chemoreceptorów. Przykładem tego typu komórek są komórki typu S dwunastnicy wydzielające sekretynę. Drugi typ komórek stanowią komórki zamknięte, których górna powierzchnia nie komunikuje się ze światłem jelita, ponieważ ograniczona jest górnymi częściami przylegających do niej komórek. Komórki tego typu reagują na bodźce mechaniczne pochodzące ze ściany jelita, związane z przesuwaniem się treści pokarmowej. Przykładem tych komórek są komórki typu G części odźwiernikowej żołądka wydzielające gastrynę. Nabłonek układu pokarmowego nie jest jedynym miejscem lokalizacji komórek enteroendokrynowych. Występują one również w trzustce, drogach żółciowych i śliniankach.

Jedną z podstawowych funkcji tych komórek jest produkcja amin biogennych i hormonów, które współdziałając z systemem nerwowym, regulują procesy zachodzące w układzie pokarmowym w trakcie trawienia (wpływają np. na ruchy perystaltyczne, wchłanianie substancji odżywczych, wydzielanie soków trawiennych i miejscowe ukrwienie). W **Tab. 14** podano przykłady ważniejszych hormonów układu pokarmowego oraz ich funkcje.

Tab. 14. Przykłady ważniejszych hormonów układu pokarmowego i ich funkcje

Materiał wydzielniczy	Lokalizacja	Skutki działania biologicznego
Sekretyna	jelito cienkie	- pobudza wydzielanie soku trzustkowego i insuliny - pobudza wydzielanie jonów dwuwęglanowych i wody przez trzustkę i dwunastnicę - wywołuje wzrost metabolizmu w komórkach trzustki
Cholecystokinina	jelito cienkie	- pobudza wydzielanie gruczołów żołądkowych i trzustkowych - zwalnia opróżnianie żołądka poprzez skurcz zwieracza odźwiernika - zwiększa motorykę jelita cienkiego
Gastryna	żołądek, jelito cienkie	- pobudza perystaltykę żołądka i wydzielanie HCl - wykazuje wpływ troficzny na regenerację nabłonka błony śluzowej przewodu pokarmowego
Somatostatyna	żołądek, jelito cienkie, jelito grube, trzustka	- hamuje wydzielanie hormonów żołądkowo-jelitowych
Enteroglukagon	żołądek, jelito cienkie	- powoduje rozkład glikogenu w wątrobie
GIP	jelito cienkie	- hamuje wydzielanie soku żołądkowego oraz motorykę żołądka - pobudza wydzielanie gruczołów jelitowych
VIP	żołądek, jelito cienkie, jelito grube	- hamuje wydzielanie soku żołądkowego - rozszerza naczynia krwionośne ściany jelit - pobudza transport wody i jonów do światła cewy pokarmowej - w wątrobie pobudza lipolizę i glikogenolizę

GRUCZOŁY ZWIĄZANE Z UKŁADEM POKARMOWYM

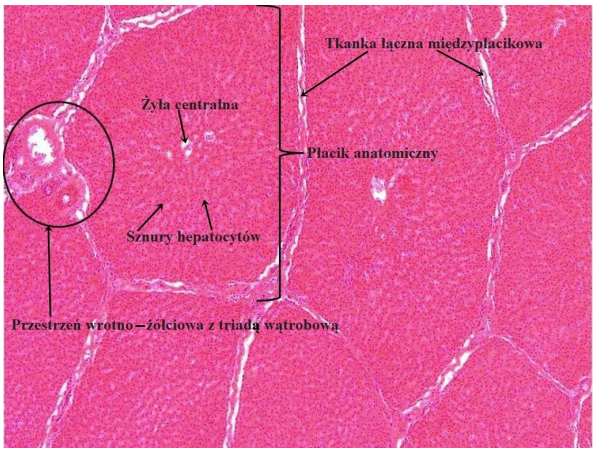
Wątroba

Razem z trzustką i śliniankami należy do dużych gruczołów układu pokarmowego. Przewody wyprowadzające wątroby i trzustki uchodzą wspólnie na **brodawce Vatera** w dwunastnicy, dostarczając żółć oraz sok trzustkowy, które wchodzą w skład soku jelitowego i są niezbędne do prawidłowego trawienia treści pokarmowej w jelitach.

Wątroba jest największym narządem miąższowym człowieka, jej masa wynosi 1400–1700 g, co stanowi około 5% masy ciała. Jest niezbędna do życia, niezastąpiona i wyjątkowo pracowita, a jednocześnie posiada niezwykłe zdolności do regeneracji. Szkodzi jej lekkomyślny tryb życia, ciężka i tłusta dieta, chemia w żywności, alkohol i inne używki. Gdy zachoruje, potrafi przez dłuższy czas nie dawać żadnych objawów. Pełni bogate i złożone funkcje, stanowiąc „metaboliczne centrum" organizmu. Komórki wątrobowe prowadzą złożone procesy przemiany białek, lipidów i cukrowców, a także substancji egzogennych (alkoholu, leków); magazynują również witaminy D i B_{12}. Tu odbywa się produkcja i recyrkulacja kwasów i barwników żółciowych, produkowana jest żółci (hepatocyty wydzielają żółć w ilości 500 ml/dobę). W wątrobie dochodzi do przetwarzania składników odżywczych przenikających do krwi z pożywienia i zamienianie ich na substancje przydatne organizmowi, unieszkodliwianie toksyn, które organizm wchłania do krwi z przewodu pokarmowego. Dzięki obecności licznych makrofagów wątroba może eliminować mikroorganizmy przeniesione z rejonu przewodu pokarmowego, a także zużyte erytrocyty. W życiu płodowym oraz w niektórych stanach patologicznych jest miejscem hematopoezy. Uczestniczy w termoregulacji ciała, ponieważ krew wypływa z niej cieplejsza o 1°C. Dochodzi tu do produkcji IGF-1 (insulinopodobnego czynnika wzrostu 1) oraz angiotensynogenu.

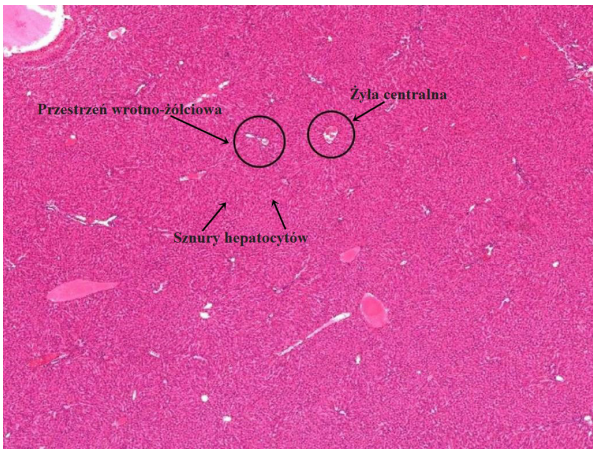
Anatomicznie wyróżnia się dwa płaty wątroby: płat prawy i lewy oraz wnękę, przez którą wnikają do i z narządu naczynia krwionośne oraz limfatyczne, natomiast funkcjonalnie wątroba podzielona jest na części: prawą i lewą. Każda z części otrzymuje krew z głównej gałęzi tętnicy wątrobowej właściwej oraz żyły wrotnej wątroby, odprowadza krew do jednej z żył wątrobowych (żyły te odprowadzają krew z wątroby do żyły głównej dolnej), a żółć do jednego z przewodów wątrobowych. Od zewnątrz wątroba pokryta jest otrzewną, pod którą leży torebka włóknista zwana **torebką Glissona**, zbudowana z tkanki łącznej włóknistej zwartej. Od torebki w głąb gruczołu odchodzą pasma łącznotkankowe, dzieląc miąższ wątroby na zraziki nazywane płacikami wątrobowymi.

Jednostką budulcową wątroby jest płacik anatomiczny. Na przekroju poprzecznym płaciki anatomiczne są pięcio- lub sześcioboczne, najlepiej widoczne u świni i wielbłąda, u których występuje duża ilość tkanki łącznej międzypłacikowej (**Fot. 127**).



Fot. 127. Wątroba świni (H+E)

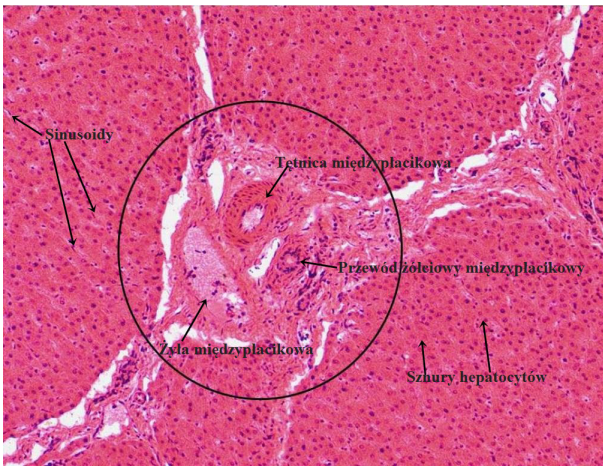
W wątrobie ludzkiej nie ma wyraźnych przegród (mogą się tworzyć w warunkach patologicznych, np. w marskości) ze względu na małą zawartość tkanki łącznej międzypłacikowej (**Fot. 128**).



Fot. 128. Wątroba człowieka (H+E)

Najwięcej tkanki łącznej znajduje się pomiędzy sąsiadującymi płacikami anatomicznymi i miejsca te nazwano **przestrzeniami wrotno(bramno)-żółciowymi**. W tych miejscach znajduje się **triada (tetrada) wątrobowa**, w której skład wchodzą: tętnica i żyła międzypłacikowe oraz przewód żółciowy międzypłacikowy. W tetradzie dodatkowym elementem jest naczynie limfatyczne międzypłacikowe (**Fot. 129**).

W płaciku anatomicznym występują: komórki wątrobowe **hepatocyty** ułożone promieniście w blaszki lub beleczki, zbiegające się do środka płacika, żyła środkowa rozpoczynająca się w 1/3 jego wysokości, naczynia włosowate żylne typu zatokowego (**sinusoidy**) uchodzące do żyły środkowej. Ponadto występują kanaliki żółciowe, włókna srebrochłonne i włókna nerwowe. Wątroba jest unaczyniona czynnościowo i odżywczo. Czynnościowo związana jest ściśle przewodem pokarmowym oraz przemianą materii całego organizmu. We wnęce wątroby znajdują się: tętnica wątrobowa, żyła wrotna oraz przewód wątrobowy wspólny. Tętnica wątrobowa prowadzi unaczynienie odżywcze (25% krwi wpływającej, 30% dostarczanego O_2), natomiast żyła wrotna – unaczynienie czynnościowe, z całego układu pokarmowego i ze śledziony (75% krwi wpływającej, 70% dostarczanego O_2).



Fot. 129. Przestrzeń wrotno-żółciowa z triadą wątrobową (H+E)

Unaczynienie czynnościowe

Krew czynnościową prowadzi żyła wrotna, która dzieli się na żyły międzypłatowe przechodzące w żyły międzypłacikowe, które następnie rozgałęziają się na żyły okołopłacikowe tworzące splot okołopłacikowy. Od splotu okołopłacikowego odchodzą naczynia włosowate żylne typu zatokowego nazywane sinusoidami (zatoki wątrobowe). Wyścielone są cienkim, nieciągłym śródbłonkiem z licznymi okienkami. Nie mają błony podstawnej, a jedynie oplecione są włóknami srebrnochłonnymi. Ściana zatok jest barierą dla elementów morfotycznych krwi. Komórki śródbłonka i hepatocyty oddziela przestrzeń okołozatokowa nazywana **przestrzenią Dissego**. Z zatok krew płynie do żył centralnych (środkowych), które następnie przechodzą w żyłę podzrazikową, a ta prowadzi krew do żyły wątrobowej i do żyły doogonowej głównej. Naczynia żylne wątroby określane są jako naczynia pojemnościowe, ponieważ mają zdolność do zwiększania lub zmniejszania średnicy, nie wpływając na opór przepływu krwi. U człowieka wątroba jest największym rezerwuarem krwi. W wątrobie występuje **sieć dziwna**

żylno-żylna, na etapie: **żyły okołopłacikowe – sinusoidy – żyła środkowa**. Nie dochodzi tutaj do mieszania krwi tętniczej z żylną.

Unaczynienie odżywcze

Odżywczo wątrobę unaczynia tętnica wątrobowa bogata w tlen, dzieląca się podobnie jak żyła wrotna na tętnice międzypłatowe, które podobnie jak żyły międzypłatowe przechodzą w tętnice międzypłacikowe i tworzą splot tętniczy okołopłacikowy. Na obwodzie płacika anatomicznego rozpadają się na naczynia włosowate tętnicze, które następnie uchodzą do sinusoid. Na tym etapie dochodzi do mieszania się krwi żylnej z krwią tętniczą. Dalszy przebieg krwi jest taki sam jak w unaczynieniu czynnościowym.

W płaciku krew płynie od obwodu do jego środka sinusoidami leżącymi pomiędzy sznurami hepatocytów wytwarzającymi żółć, natomiast żółć jako produkt hepatocytów płynie kanalikami żółciowymi na obwód płacika, uchodząc do przewodu żółciowego międzypłacikowego (nabłonek jednowarstwowy sześcienny) położonego w przestrzeni wrotno-żółciowej.

Płacik anatomiczny

Jest to wielościenny, wydłużony pryzmat zdrenowany siecią naczyń krwionośnych i kanalików żółciowych. W głównej mierze zbudowany jest z hepatocytów. Oprócz nich do elementów budulcowych płacika anatomicznego należą: **komórki Browicza-Kupffera**, **komórki Ito**, **komórki ziarniste**, **naczynia krwionośne**, **kanaliki żółciowe**, **włókna srebrochłonne tworzące rusztowanie płacika anatomicznego** oraz **włókna nerwowe**.

Hepatocyty

Hepatocyt jest komórką wielokątną o średnicy około 20 μm, zawierającą kuliste jądro o luźnej chromatynie i wyraźnym jąderku. Około 1/4 (25%) populacji komórek wątrobowych posiada dwa jądra, a 30–80% stanowią komórki poliploidalne. Z uwagi na różnorodność pełnionych funkcji (zewnątrzwydzielniczych, wewnątrzwydzielniczych i metabolicznych) charakteryzuje się bardzo bogatym i zróżnicowanym wyposażeniem cytoplazmatycznym. Posiada dobrze rozwinięte wszystkie organelle komórkowe. W płaciku ułożone są promieniście w blaszki lub beleczki zbiegające się do jego środka. Ma rozbudowany AG uczestniczący w przemianach glikoproteidów i lipoproteidów oraz kwasów tłuszczowych. W dobrze rozwinięte RER ułożone w postaci równoległych, spłaszczonych cystern syntetyzowane są białka (m.in. osocza oraz IGF-1). W kanalikach SER syntetyzowany jest cholesterol, glikogen oraz zachodzi proces detoksykacji i unieczynnienia substancji toksycznych (w tym bilirubiny), hormonów steroidowych i leków (np. barbituranów). W hepatocytach obecne są liczne mitochondria decydujące o ich potencjale energetycznym. Ponadto ich cytoplazma jest bogata w lizosomy, peroksysomy oraz substancje zapasowe w postaci ziaren glikogenu i kropli lipidowych. Komórki wątrobowe są spolaryzowane i można w nich wyróżnić trzy powierzchnie: **naczyniową**, **kanalikową** oraz **komórkową**. Każdy hepatocyt ma najczęściej po dwa bieguny każdego rodzaju. Są one wyraźnie zaznaczone w komórce, co zapewnia oddzielenie układu krwionośnego od dróg żółciowych.

Powierzchnia naczyniowa zajmuje około 70% powierzchni komórki, skierowana jest do ściany sinusoidy. Pokryta jest krótkimi mikrokosmkami zwróconymi do przestrzeni okołozatokowej (przestrzeni Dissego), gdzie następuje resorpcja składników odżywczych oraz wydzielanie białek i lipidów. Powierzchnia ta tworzy dwukierunkową barierę wymiany substancji między krwią a hepatocytem. Hepatocyty są **komórkami amfikrynowymi** wydzielającymi w dwóch kierunkach, tj. do kanalików żółciowych i do krwi.

Powierzchnia kanalikowa to powierzchnia, którą stykają się dwa hepatocyty, pomiędzy którymi powstaje kanalik żółciowy nieposiadający własnej ściany. Jego światło tworzą wpuklenia błon komórkowych sąsiadujących hepatocytów. Światło kanalika jest oddzielone od pozostałej powierzchni połączeniami międzykomórkowymi. Do kanalika żółciowego wydzielane są: żółć oraz substancje eliminowane wraz z żółcią, np. niektóre leki.

Powierzchnia międzykomórkowa jest miejscem kontaktu sąsiadujących hepatocytów. W jej obrębie występują złącza mechaniczne, takie jak obwódka zamykająca, desmosomy, połączenia jonowo-metaboliczne (typu neksus) umożliwiające m.in.

przekazywanie jonów i metabolitów pomiędzy hepatocytami.

Komórki Browicza-Kupfera

Pomiędzy sznurami hepatocytów biegną sinusoidy. Między komórkami śródbłonka, w ścianie naczyń zatokowych występują rozproszone komórki Browicza-Kupffera pochodzące z krążących we krwi monocytów. W warunkach patologicznych odpowiedzialne są m.in. za uwalnianie szeregu cytokin modyfikujących przebieg reakcji zapalnej. Komórki te mają zdolność do fagocytozy i są swoistym filtrem dla krwi przepływającej przez zatoki. Do głównych ich zadań należy niszczenie starych erytrocytów, rozkład hemoglobiny, fagocytoza bakterii, komórek nowotworowych oraz kompleksów przeciwciało–antygen. Wydzielają białka uczestniczące w odpowiedzi immunologicznej, produkują włókna siateczkowe. Stanowią około 15% populacji wszystkich komórek.

Komórki gwiaździste (lipocyty, komórki gromadzące lipidy, Ito)

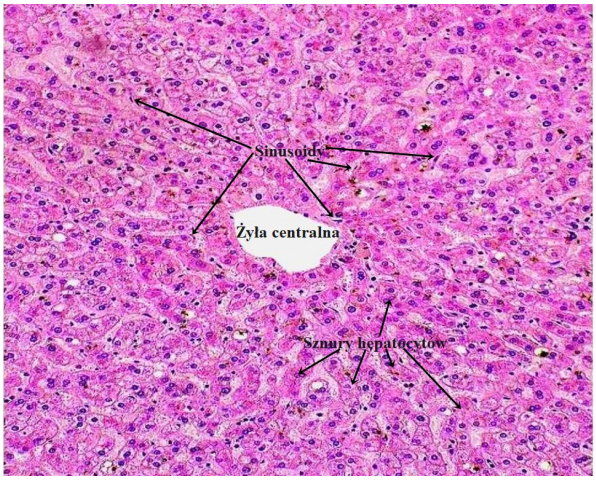
W obrębie naczyń zatokowych, w przestrzeni okołozatokowej (Dissego) występują lipocyty (komórki gwiaździste, komórki Ito), których wypustki owijają się wokół naczyń zatokowych. W warunkach fizjologicznych stanowią one miejsce magazynowania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, głównie A, D oraz E. Fizjologiczną funkcją tych komórek w odpowiedzi na regulatory jest wychwyt i uwalnianie retinoidów, synteza i sekrecja białek matrix pozakomórkowych oraz PR, sekrecja czynników wzrostu i cytokin, a także regulacja średnicy światła sinusoid. W chronicznych schorzeniach wątroby komórki Ito aktywowane przez czynniki produkowane przez hepatocyty i komórki Browicza-Kupffera proliferują i nabywają cech miofibroblastów z lub bez kropli lipidowych i pełnią główną rolę w procesie włóknienia wątroby (może to być proces nieodwracalny).

Komórki ziarniste

Uważane są za jedną z form limfocytów zawierających w cytoplazmie elektronowo gęste ziarnistości. Regulują przepływ krwi przez zatoki, są odpowiedzialne za patologiczne włóknienie wątroby.

Naczynia krwionośne

W płaciku obecne są naczynia krwionośne, do których należą: żyła środkowa (centralna) rozpoczynająca się w 1/3 jego wysokości oraz naczynia włosowate żylne typu zatokowego (sinusoidy) uchodzące do żyły środkowej (**Fot. 130**).



Fot. 130. Wątroba – żyła centralna (H+E)

Zrazik czynnościowy, wrotny (Malla)

Zrazik wrotny, zwany czynnościowym, definiowany jest jako część miąższu wątroby kształtu trójkąta. W jego narożach leżą żyły środkowe trzech sąsiednich płacików anatomicznych. W środku znajduje się przestrzeń wrotno-żółciowa, której najistotniejszym elementem jest przewód żółciowy międzypłacikowy, do którego zbierana jest żółć z fragmentów trzech sąsiadujących płacików anatomicznych.

Gronko wątrobowe (Rappaporta)

Gronko wątrobowe tłumaczy mikrokrążenie wątrobowe. Jest częścią miąższu wątroby unaczynionej przez końcowe odgałęzienie triady wątrobowej, czyli naczynie okołozrazikowe. Stanowi ono zespół dwóch sąsiadujących ze sobą płacików anatomicznych. Zwykle ma kształt rombu zawartego pomiędzy dwiema żyłami środkowymi i dwiema przestrzeniami wrotno-żółciowymi. Najważniejszymi elementami gronka położonymi w jego środku są żyła i tętnica okołopłacikowe. Pojęcie to tłumaczy odżywienie i natlenienie komórek wątrobowych w zależności od odległości od tych naczyń krwiono-

śnych. W gronku wyróżnia się trzy strefy różniące się położeniem hepatocytów w stosunku do naczyń okołozrazikowych, stanem odżywienia oraz pełnionymi funkcjami:

Strefa I – strefa stałej czynności gronka – odpowiedzialna za regenerację i syntezę różnorodnych białek – tworzą ją hepatocyty położone najbliżej naczyń okołozrazikowych. Kontaktują się one z krwią najbogatszą w tlen, substancje odżywcze i hormony. W komórkach tej strefy jest dużo enzymów oddechowych biorących udział w glikoneogenezie i przemianach białek.

Strefa II – strefa pośrednia – ma charakter przejściowy pomiędzy strefą I i III.

Strefa III – strefa stałego spoczynku – znajduje się w sąsiedztwie żyły centralnej. Hepatocyty tu położone są słabiej odżywiane i charakteryzują się niższym metabolizmem. Ta strefa odpowiedzialna jest za procesy magazynowania glikogenu i lipidów oraz tworzenie żółci. Tutaj najwcześniej dochodzi do degeneracji podczas procesów patologicznych.

Regeneracja wątroby

Wątroba ma zdolność do regeneracji. Ma to istotne znaczenie w przypadku zmian patologicznych (nowotworów, zapalenia, marskości, zatruć). Przy dużych uszkodzeniach wątroby dokonuje się przeszczepów tego narządu w celu ratowania życia. W wyniku zaburzonej regeneracji hepatocyty zastępowane są tkanką bliznowatą (tkanką łączną włóknistą). Marskość wątroby staje się często przyczyną groźnej dla życia przewlekłej niewydolności wątroby.

Aspekt kliniczny

Marskość wątroby to w zasadzie nieodwracalny przewlekły stan patologiczny charakteryzujący się rozlanym włóknieniem, tworzeniem miąższowych guzków regeneracyjnych oraz zaburzeniami cytoarchitektoniki wątroby. Postępujące włóknienie upośledza przepływ krwi dostarczanej przez żyłę wrotną (prowadząc do nadciśnienia wrotnego). Do najczęstszych przyczyn marskości wątroby należą: choroba alkoholowa (60–70%), wirusowe zapalenie wątroby (10%), choroby dróg żółciowych (5–10%), choroby genetyczne (5%) oraz inne (10–15%).

Stłuszczenie wątroby to choroba, z którą zmagają się najczęściej osoby nadużywające alkoholu. Wyróżniamy alkoholowe i niealkoholowe stłuszczenie wątroby. Niealkoholowe stłuszczenie wątroby jest związane z nagromadzeniem się kropli tłuszczu, które nie rozłożyły się podczas przemiany materii w obrębie hepatocytów, natomiast alkoholowe stłuszczenie wątroby związane jest z nadużywaniem alkoholu. Wśród czynników ryzyka wymienia się m.in. otyłość, wirusowe zapalenie wątroby, a także niedobory witamin A i E.

Rak wątroby to złośliwy nowotwór o trudnym przebiegu i niepomyślnym rokowaniu. Małe guzy wątroby zwykle nie dają żadnych objawów. Guzy bardzo często powstają w wątrobie marskiej i wówczas dominuje obraz choroby podstawowej. Nowotwór może pojawić się na skutek wcześniejszej infekcji wirusem typu B lub C. Do jego rozwoju może przyczynić się nadużywanie alkoholu, hemochromatoza bądź pierwotna marskość żółciowa.

Drogi wyprowadzające żółć

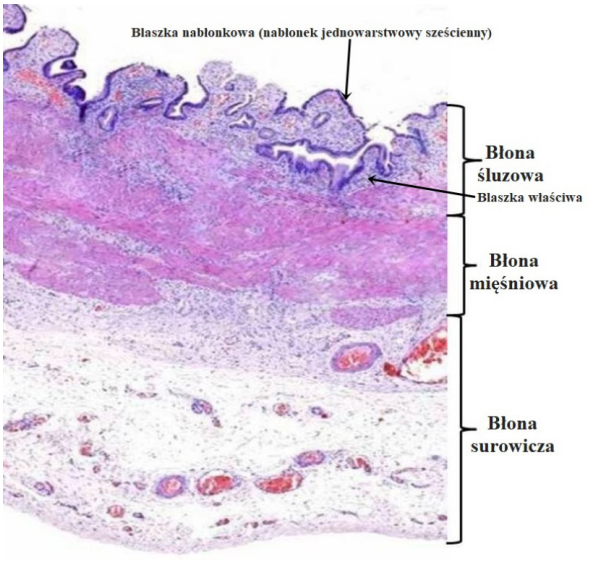
Wątroba wytwarza żółć, która wspomaga trawienie poprzez udział w rozkładzie tłuszczów oraz zapewnienie optymalnego pH dla enzymów trzustkowych i jelitowych. Jest wodnym roztworem o brunatnożółtej lub zielonej barwie i gorzkim smaku. Wytwarzana przez hepatocyty, zawiera kwasy żółciowe, elektrolity, przeciwciała IGA, wodę, fosfolipidy, pozostałości błony komórkowej, cholesterol oraz produkty rozkładu porfiryn hemu – barwniki żółciowe (np. bilirubinę), a także leki i toksyny. Część żółci dzięki ruchom perystaltycznym doprowadzana jest do dwunastnicy i wraz z sokiem trzustkowym neutralizuje kwaśną papkę pokarmową przechodzącą z żołądka, kwasy żółciowe emulgują tłuszcze, ułatwiając ich trawienie. Pozostała część gromadzona jako rezerwa w pęcherzyku żółciowym.

Pęcherzyk żółciowy

Wątroba produkuje około 900 ml żółci na dobę. W okresach pomiędzy posiłkami żółć jest magazynowana i zagęszczana w pęcherzyku żółciowym. Żółć, która dociera do dwunastnicy, stanowi mieszaninę nieco bardziej rozrzedzonej żółci płynącej bezpośrednio z wątroby oraz zagęszczonej żółci z pęcherzyka żółciowego. Pęcherzyk żółciowy jest narządem przyczepionym do powierzchni wątroby, średnicy około 5 mm, długości około 7 cm i pojemności oko-

ło 20–50 ml. Dochodzi tu do gromadzenia i zagęszczania żółci. Anatomicznie składa się z trzech części: **dna**, **trzonu** i **szyjki**. Szyjka przechodzi w przewód pęcherzykowy, który razem z przewodem wątrobowym wspólnym łączy się w przewód żółciowy wspólny kończący się na brodawce dwunastniczej.

Histologicznie ściana pęcherzyka żółciowego składa się z błony śluzowej układającej się w fałdy, które zanikają przy wypełnieniu żółcią, błony mięśniowej oraz błony surowiczej. Błona śluzowa wyścielona jest wysokim nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym pokrytym mikrokosmkami wchłaniającymi wodę oraz elektrolity. Błona śluzowa wyspecjalizowała się w absorpcji wody i elektrolitów w celu zagęszczenia żółci. Blaszka właściwa błony śluzowej styka się ze słabo rozwiniętą błoną mięśniową zbudowaną z miocytów o przebiegu spiralnym, okrężnym i podłużnym. Miocytom towarzyszą włókna kolagenowe i sprężyste. Wyprodukowana przez hepatocyty żółć zawiera kwasy żółciowe wspomagające trawienie poprzez proces emulgacji tłuszczów (micele). Pobudzenie przez układ nerwowy oraz CCK powoduje rozluźnienie zwieracza przewodu żółciowego wspólnego i obkurczenie błony śluzowej pęcherzyka oraz transport żółci do części zstępującej dwunastnicy (**Fot. 131**).



Fot. 131. Pęcherzyk żółciowy (H+E)

Przewody żółciowe wewnątrzwątrobowe

Żółć wydzielana jest do kanalików żółciowych, które biegną między komórkami w kierunku obwodu płacika i dochodzą do kanalików żółcionośnych (**kanaliki Heringa**) wyścielonych nabłonkiem jednowarstwowym płaskim przechodzącym następnie w jednowarstwowy sześcienny. Kanaliki żółcionośne łączą się w przewody żółcionośne międzypłacikowe wyścielone nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym. Przewody te przebiegają w przestrzeni bramno-żółciowej, a następnie łączą się w przewody żółciowe wątrobowe prawy lub lewy (nabłonek jednowarstwowy cylindryczny), które przez wnękę opuszczają narząd wspólnym przewodem wątrobowym (nabłonek jednowarstwowy cylindryczny).

Przewody żółciowe zewnątrzwątrobowe

Przewód pęcherzykowy, do którego dostaje się żółć pod wpływem stymulacji (głównie włókna odśrodkowe nerwu błędnego oraz CCK), po połączeniu z wspólnym przewodem wątrobowym tworzy wspólny przewód żółciowy (nabłonek jednowarstwowy cylindryczny). Uchodzi on do dwunastnicy w pobliżu przewodu trzustkowego. Obydwa te przewody często łączą się ze sobą i uchodzą wspólnie do dwunastnicy, tworząc **brodawka Vatera**. Pozawątrobowe przewody żółciowe mają budowę warstwową. Ich błona śluzowa pokryta jest nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym, w błonie podśluzowej występują cewkowe gruczoły śluzowe. Warstwa mięśniówki gładkiej nie pokrywa całego przewodu, znajduje się tylko przy ujściu przewodu żółciowego wspólnego i bańki, tworząc zwieracze. Zewnętrznie znajduje się przydanka.

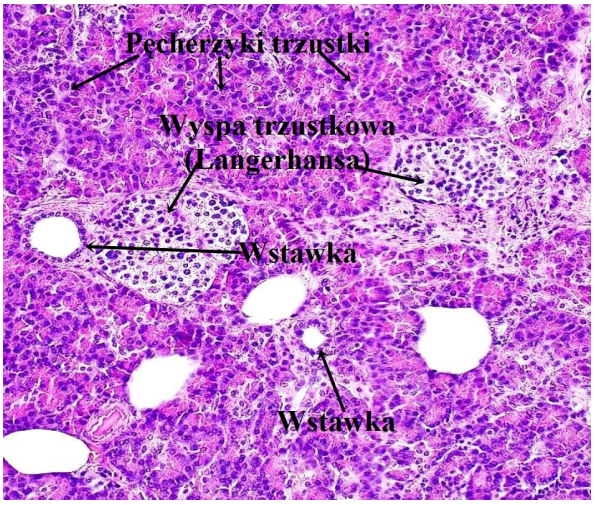
Aspekt kliniczny

Kamica żółciowa to dolegliwość, która charakteryzuje się obecnością w pęcherzyku żółciowym złogów (kamieni), na które składają się substancje chemiczne znajdujące się w żółci. Złogi tworzą się najczęściej w pęcherzyku żółciowym, rzadziej poza nim. Kamienie składają się zwykle z cholesterolu, białek oraz jonów nieorganicznych. Największą liczbę stanowią kamienie mieszane. W normalnych warunkach substancje te rozpuszczają się w żółci i są usuwane do przewodu pokarmowego. W momencie zbyt dużego zagęszczenia żółci substancje wytrącane są w drogach żółciowych. Kamienie żółciowe hamują przepływ żółci, który niezbędny jest w procesie trawienia. Przewody trzustkowe uchodzą wspólnie z przewodami żółciowymi lub bardzo

blisko nich. Kamienie w drogach żółciowych mogą zablokować nie tylko wypływ żółci, ale również soku trzustkowego. Bardzo szybko po zablokowaniu wypływu soku trzustkowego ulega on aktywacji w drogach wyprowadzających i dochodzi do stanu zapalnego trzustki. Operacyjne usunięcie kamieni żółciowych przywraca drożność dróg żółciowych, ale nie leczy stanu zapalnego trzustki.

Trzustka

Jest drugim po wątrobie największym gruczołem układu pokarmowego o masie około 70–100 g, wielkości około 12–30 cm i specjalnym charakterze. Umiejscowiona jest ku tyłowi od żołądka, w dolnej części torby sieciowej. Jest narządem położonym prawie w całości zewnątrzotrzewnowo, z wyjątkiem końcowego odcinka ogona, który przylega do śledziony. U człowieka trzustka składa się z: **głowy**, **trzonu** i **ogona**. Głowa trzustki otoczona jest dwunastnicą przypominającą literę C, a jej wyrostek haczykowaty położony jest ku tyłowi od naczyń krezkowych górnych.



Fot. 132. Trzustka (H+E)

Od zewnątrz trzustka otoczona jest niewyraźnie widoczną włóknistą torebką łącznotkankową, od której odchodzą łącznotkankowe pasemka dzielące miąższ trzustki na nieregularne płaciki. W płacikach występuje **część zewnątrzwydzielnicza (egzokrynowa)** stanowiąca główną masę narządu (około 98%) oraz część **wewnątrzwydzielnicza (endokrynowa)** stanowiąca około 1% masy trzustki. Część egzokrynowa zbudowana jest głównie z ciasno upakowanych pęcherzyków trzustki produkujących enzymy oraz przewodów wyprowadzających śródzrazikowych, natomiast część endokrynowa składa się z małych skupisk komórek produkujących hormony, nazywanych **wyspami trzustkowymi (Langerhansa)** (**Fot. 132**).

Część zewnątrzwydzielnicza

Zbudowana jest z odcinków wydzielniczych w postaci pęcherzyków trzustki oraz przewodów wyprowadzających.

Pęcherzyki trzustki

Ścianę pęcherzyka buduje nabłonek jednowarstwowy sześcienny z komórkami kształtu ściętego stożka położonymi na zewnętrznie zlokalizowanej błonie podstawnej wzmocnionej włóknami srebrochłonnymi. Światło pęcherzyka jest małe, ponieważ komórki uciskają na siebie. Komórki pęcherzykowe zawierają kuliste jądro usytuowane w środku lub bliżej błony podstawnej komórki. W ich części przypodstawnej znajduje się dobrze rozbudowane RER barwiące się barwnikami zasadowymi. W tej części komórki występują liczne mitochondria, natomiast nad jądrem układa się AG. W wierzchołkowych częściach komórek pęcherzykowych trzustki występują liczne **ziarna zymogenu**. W ziarnach tych zawarte są syntezowane proenzymy, które wydzielane są z komórki drogą egzocytozy. Ta część komórki barwi się kwasochłonnie. Ziarna zymogenu są proenzymami trzustki syntetyzowanymi w RER, które są segregowane i otaczane błoną AG. Prekursory enzymów proteolitycznych uaktywniane są w świetle przewodu pokarmowego, co chroni gruczoł przed samostrawieniem. W obrębie pęcherzyków występują małe komórki zwane śródpęcherzykowymi, których jądra lokalizują się w obrębie części centralnej pęcherzyka, a nie na obwodzie, jak ma to miejsce w komórkach wydzielniczych. Komórki śródpęcherzykowe są początkowym odcinkiem przewodów wyprowadzających śródpłacikowych, czyli **wstawek**.

Czynność pęcherzyków surowiczych

Czynność wydzielnicza komórek pęcherzykowych znajduje się pod stałą kontrolą **komórek enetroendokrynowych** należących nie tylko do dwunastnicy, ale również do wysp trzustkowych. W obu

tych lokalizacjach hormony regulujące uwalnianie ziaren zymogenowych do przewodów wyprowadzających trzustki trafiają w bezpośrednie sąsiedztwo pęcherzyków drogą naczyń krwionośnych. W przypadku wysp trzustkowych występuje unikalny rodzaj krążenia wrotnego: wyspowo-pęcherzykowe, dzięki czemu część egzokrynowa tego narządu może być kontrolowana przez hormony uwalniane z części endokrynowej. Komórki wydzielnicze uczestniczą w produkcji soku trzustkowego, który jest płynem surowiczym o zasadowym pH. W jego skład wchodzi: woda, elektrolity, liczne enzymy hydrolityczne, np.:

- **trypsyna**, **chymotrypsyna**, **karboksypeptydazy** – rozkładają białka,
- **amylaza** – trawi skrobię,
- **lipaza**, **fosfolipaza A** – trawią tłuszcze,
- **elastaza** – rozkłada elastynę,
- **nukleazy** – trawią kwasy nukleinowe.

Enzymy trawienne produkowane w pęcherzykach (trypsynogen, chymotrypsynogen, prokarboksylopeptydazy) są nieaktywne. Dopiero po wydzieleniu do dwunastnicy dochodzi do ich aktywacji. Sok trzustkowy, dopływając do dwunastnicy, wchodzi w skład soku jelitowego. Trzustka w zależności od ilości spożytego pokarmu wydziela 1–4 litry soku trzustkowego, który jest wysoko zasadowy i może zawierać nawet do l0% białek (enzymów). Wydzielaniem egzokrynnym w trzustce steruje **układ przywspółczulny** i **współczulny** oraz hormony przewodu pokarmowego – **sekretyna**, **CCK**, **gastryna**, **VIP** i **somatostatyna**. **Sekretyna pobudza** wytwarzanie płynu bogatego w dwuwęglany. **CCK pobudza** komórki pęcherzykowe do wydzielania enzymów. **Somatostatyna** jest hormonem **hamującym** wydzielanie komórek pęcherzykowych trzustki.

Wstawka

Wydzielina komórek pęcherzykowych uchodzi do niewielkiego światła pęcherzyka, a stąd do pierwszego odcinka przewodów wyprowadzających, czyli do **wstawki**. Początkowo wstawki wyścielone są nabłonkiem jednowarstwowym płaskim. Ponieważ mogą wnikać do pęcherzyków trzustki, dlatego w świetle pęcherzyków tworzą **komórki śródpęcherzykowe** (zwane też **jądrami śródpęcherzykowymi**). Nabłonek stopniowo przekształca się w nabłonek jednowarstwowy sześcienny, który następnie zmienia się w nabłonek jednowarstwowy walcowaty w **przewodach międzyzrazikowych** i **przewodzie głównym**, który uchodzi na brodawce dwunastniczej do dwunastnicy. W nabłonku przewodu głównego obok komórek walcowatych występują nieliczne mukocyty produkujące śluz. Tkanka łączna pod nabłonkiem przewodu głównego zawiera miocyty. Komórki nabłonkowe wstawki posiadają receptory dla sekretyny oraz wytwarzają HCO^{3-} i pompują go do światła wstawki.

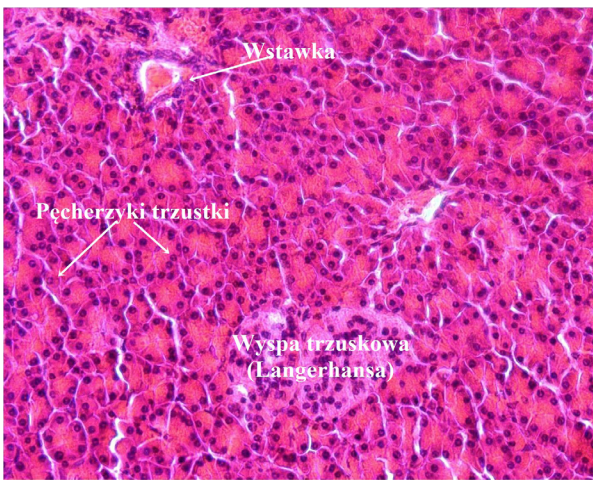
Część endokrynowa trzustki

Część wewnątrzwydzielniczą tworzą wyspy trzustkowe. U człowieka występuje około 1–3 mln oddzielnych wysp, z których każda utworzona jest przez kilkadziesiąt komórek. Każda wyspa oddzielona jest od części egzokrynowej tkanką łączną. Komórki przylegają ściśle do siebie lub rozdzielone są licznymi naczyniami włosowatymi typu zatokowego lub okienkowego. Wyspy najczęściej są kształtu okrągłego, owalnego lub nieregularnego, porozrzucane pomiędzy pęcherzykami trzustki. Zlokalizowane są głównie w trzonie i ogonie trzustki. W obrębie wysp występują co najmniej cztery typy komórek, których zadaniem jest wydzielanie hormonów polipeptydowych. Komórki te są w charakterystyczny sposób rozmieszczone w obrębie wysp, w ME różnią się głównie wyglądem ziaren wydzielniczych. Komórki wysp wykazują w ME cechy komórek serii APUD. Przede wszystkim obecność ziarnistości, które zależnie od typu komórki różnią się wielkością, kształtem, gęstością elektronową oraz obecnością lub brakiem rdzenia. Podobnie jak niektóre komórki o dużej aktywności, zawierają liczne mitochondria. Komórki wysp wydzielają swoje produkty na drodze egzocytozy albo w stronę włosowatych naczyń krwionośnych, albo do przestrzeni znajdującej się pomiędzy komórkami wysp. W pierwszym przypadku produkt wydzielniczy może wywoływać efekty ogólnoustrojowe, w drugim natomiast działa jako hormon lokalny, stymulując lub hamując produkcję wydzieliny w komórkach sąsiednich. Komórki wysp wzajemnie regulują swoje działania dzięki połączeniom komórkowym typu neksus. Bodźcami stymulującymi działanie wysp są treść pokarmowa (glukoza), inne hormony oraz sygnały nerwowe. Do komórek wysp należą:

1. **Komórki A (α)**, kwasochłonne, leżące na obwodzie wysp trzustkowych, stanowią około 10–20% wszystkich komórek. Produkują i wydzielają hormon **glukagon** podwyższający poziom cukru we krwi i przyczyniający się do

glikogenolizy w wątrobie. Glukagon powoduje rozkład glikogenu w wątrobie i uwolnienie glukozy do krwi. Ponadto pobudza wydzielanie insuliny i somatostatyny.

2. **Komórki B (β)**, trudno barwliwe, położone w środku wysp. Stanowią około 60–80% komórek endokrynowych. Wytwarzają **insulinę** obniżającą poziom glukozy we krwi. Działając na hepatocyty, przyczynia się ona do odkładania glukozy w wątrobie i w mięśniach. Niewydolność tych komórek prowadzi do cukrzycy. Wzmaga wychwyt aminokwasów przez mięśnie i syntezę kwasów tłuszczowych w adipocytach. Oddziałuje na komórki A, hamując wydzielanie glukagonu. Insulina działa poprzez receptory błonowe, które występują w większości komórek organizmu. W komórkach docelowych nasila wbudowywanie białka transportującego glukozę do błony komórkowej, umożliwia przyswajanie glukozy przez komórki, czego efektem jest obniżenie stężenia glukozy we krwi i dostarczenie energii komórkom. Ponadto zwiększa transport potasu i aminokwasów do komórek, stymuluje syntezę białek i glikogenu oraz hamuje neoglukogenezę.



Fot. 133. Trzustka (H+E)

3. **Bomórki D (Δ)** barwiące się na niebiesko błękitem anilinowym, stanowią około 5–7% komórek wysp i wytwarzają **somatostatynę** hamującą wydzielanie glukagonu i insuliny. Mają działanie parakrynne.
4. **Komórki PP**, których jest około 0,5–2%, wytwarzają **polipeptyd trzustkowy** regulujący wydzielanie HCl w żołądku, hamujący wydzielanie soku trzustkowego oraz pobudzający glikogenolizę (**Fot. 133**).

W wyspach trzustkowych w niewielkiej ilości produkowana jest również **grelina**.

Aspekt kliniczny

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią (podwyższonym poziomem glukozy we krwi) wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny wydzielanej przez komórki β trzustki. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Najczęstsze postaci cukrzycy wynikają ze zmniejszonej wrażliwości tkanek na insulinę oraz upośledzenia wydzielania insuliny, niedoboru insuliny związanego z niszczeniem komórek wysp trzustki bądź zmian hormonalnych związanych z okresem ciąży (tzw. cukrzyca ciężarnych). Ze względu na przyczynę i przebieg choroby można wyróżnić: cukrzycę **typu 1** (autoimmunologiczną), która powoduje zniszczenie komórek β i brak insuliny, oraz **cukrzycę typu 2**, która powoduje zmniejszenie ilości receptorów dla insuliny, przez co komórki β nie mogą sprostać jej produkcji.

Ostre zapalenie trzustki to zaburzenie dotyczące mechanizmów hamujących lub stabilizujących aktywność enzymów w komórkach pęcherzykowych trzustki, co w konsekwencji prowadzi do aktywacji enzymów w okolicy trzustki. Enzymy te powodują, że trzustka oraz sąsiadujące narządy zostają samotrawione. Skutkiem może być całkowite zniszczenie trzustki albo wewnętrzny krwotok wywołany trawieniem ścian naczyń krwionośnych i przewodu pokarmowego przez aktywne enzymy. W około 80% przypadków ostre zapalenie trzustki wiąże się z chorobami dróg żółciowych (kamicą żółciową) lub nadużywaniem alkoholu.

Rak trzustki to jeden z najniebezpieczniejszych nowotworów. Jest bardzo trudny do wyleczenia. Nowotwory trzustki wywodzą się w około 95% z komórek tworzących część zewnątrzwydzielniczą, przede wszystkim z komórek wyścielających przewody trzustkowe. Pozostałe nowotwory, wywodzące się z części wewnątrzwydzielniczej trzustki, nazywane są guzami neuroendokrynnymi trzustki. Dzielą się one na wydzielające do krwi hormony, które powodują określone objawy kliniczne, tzw. guzy czynne, oraz na nieprodukujące hormonów (jest ich większość), tzw. guzy nieczynne. No-

wotwory trzustki to najczęściej guzy lite, rzadziej mogą mieć postać zmian torbielowatych zawierających przestrzenie płynowe. Większość nowotworów trzustki jest wybitnie złośliwa, rozrasta się w miejscu powstania i daje przerzuty. Tylko niektóre z nich, przede wszystkim nowotwory neuroendokrynne i nowotwory torbielowate, mogą być łagodne, jednak część z nich może z czasem ulegać zezłośliwieniu. Czynnikami ryzyka raka trzustki nazywamy wszystkie stany, które zwiększają szansę na rozwój raka trzustki u danej osoby. Dzielimy je na poddające się wpływowi i modyfikowalne, np. palenie tytoniu, oraz niepodlegające zmianom i niemodyfikowalne, np. wiek.

UKŁAD ODDECHOWY

Układ oddechowy człowieka składa się z **części przewodzącej powietrze**, **części oddechowej** oraz **mechanizmu wentylacji**, w który zaangażowane są mięśnie międzyżebrowe, mięśnie przepony oraz włókna sprężyste tkanki łącznej płuc. W skład **części przewodzącej powietrze** wchodzą: **jama nosowa**, **zatoki przynosowe**, **gardło**, **tchawica** oraz **drzewo oskrzelowe** (**oskrzela** i **oskrzeliki**). Odpowiednio zbudowana i przystosowana do pełnionej funkcji błona śluzowa dróg oddechowych powoduje, że powietrze docierające do pęcherzyków płucnych jest:

- **nawilżone i nasycone parą wodną**,
- **ogrzane**,
- **oczyszczone**.

Część oddechowa miąższu płucnego składa się z drzewa pęcherzykowego, które budują: **oskrzeliki oddechowe**, **przewody pęcherzykowe** oraz **pęcherzyki płucne**. Głównym zadaniem tej części układu oddechowego jest właściwa wymiana gazowa polegająca na dostarczeniu tlenu do krwiobiegu i usunięciu dwutlenku węgla. Ponadto układ oddechowy uczestniczy w odbieraniu wrażeń węchowych oraz tworzeniu mowy.

Rozwój płuc

Drzewo oskrzelowe jest prawie całkowicie ukształtowane w 16. tygodniu życia płodowego. Pęcherzyki płucne rozwijają się głównie po porodzie, a ich liczba rośnie do 8. roku życia. Naczynia krwionośne rozwijają się wzdłuż dróg oddechowych i pęcherzyków płucnych.

Jama nosowa

Dzieli się na trzy różne okolice: **przedsionek nosa**, **okolicę oddechową** i **okolicę węchową**.

Przedsionek jamy nosowej

Stanowi pierwsze 1,5 cm jamy nosowej. Wyścielony jest skórą pokrytą nabłonkiem wielowarstwowym płaskim rogowaciejącym. W tej części jamy nosowej pod nabłonkiem w tkance łącznej lokalizują się włosy, gruczoły łojowe, potowe oraz naczynia krwionośne, włókna nerwowe i zakończenia nerwowe. Włosy są pierwszym filtrem dla zanieczyszczeń, a wydzielina gruczołów wyłapuje zanieczyszczenia, osadzając je na powierzchni nabłonka. Przy przejściu w jamę nosową właściwą naskórek staje się cieńszy i nierogowaciejący, a przydatki skórne stopniowo zanikają. Skóra przedsionka nosa przechodzi w błonę śluzową okolicy oddechowej jamy nosowej.

Okolica oddechowa

Zbudowana jest z błony śluzowej i błony podśluzowej łączącej się z ochrzęstną lub okostną. Błonę śluzową tworzą dwie blaszki: nabłonkowa i właściwa.

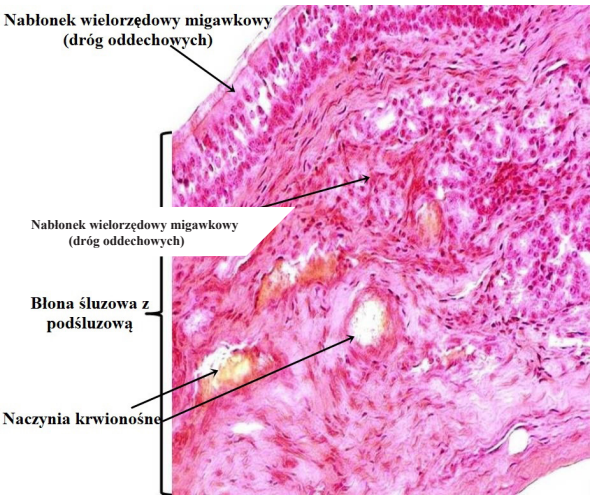
Blaszka nabłonkowa pokryta jest nabłonkiem dróg oddechowych (wielorzędowym migawkowym). Zbudowanym jest z następujących rodzajów komórek:

1. **Cylindryczne** z migawkami. Zajmują całą wysokość nabłonka i są zdecydowanie najliczniejsze, stanowią około 30% całkowitej populacji komórek. Ich powierzchnia zaopatrzona jest w gęsto obok siebie upakowane migawki, których ruch przesuwa śluz wraz cząsteczkami zanieczyszczeń.
2. **Kubkowe.** Drugie co do liczebności komórek, typowe komórki wydzielnicze. Mają kształt kielicha, podobnie jak poprzedni typ komórek zajmują całą wysokość nabłonka. Przy błonie podstawnej lokalizuje się RER, nad jądrem położony jest dobrze rozwinięty AG. W przyszczytowej części komórki lokalizują się ziarna wydzielnicze. Komórki produkują śluz, który pokrywa powierzchnię wewnętrzną dróg oddechowych.
3. **Macierzyste (podstawne, niezróżnicowane)** komórki trójkątne. Spoczywają na błonie podstawnej, ale nie dochodzą do górnej powierzch-

ni nabłonka. Mogą przekształcać się w inne typy komórek. Przypisuje się im funkcję regeneracyjną nabłonka.

4. **Szczoteczkowe.** Zajmują całą wysokość nabłonka, podobne w wyglądzie do komórek cylindrycznych, na swojej górnej powierzchni zawierają liczne mikrokosmki. Mają kontakt z aferentnymi włóknami nerwowymi i przypisuje się im funkcje chemoreceptorowe. Ponadto mają zdolność syntezy tlenku azotu działającego jako neuroprzekaźnik.
5. **Ziarniste (dokrewne).** Stanowią około 8% populacji wszystkich komórek nabłonka, podobnie jak komórki macierzyste nie dochodzą do górnej powierzchni nabłonka. Zaliczane są komórek neuroendokrynowych układu APUD, produkują hormony peptydowe regulujące czynność wydzielniczą komórek kubkowych oraz gruczołów błony śluzowej i podśluzowej. Komórki neuroendokrynne mogą tworzyć skupiska jako tzw. **ciałka neuroepitelialne**, które występują głównie u noworodków i dzieci.

Blaszka właściwa błony śluzowej utworzona jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej, w której występują liczne rozgałęzione gruczoły nosowe – cewkowo-pęcherzykowe produkujące wydzielinę śluzowo-surowiczą. Wydzielina komórek kubkowych nabłonka oraz wydzielina gruczołów tworzą na powierzchni nabłonka cienką warstwę służącą do wyłapywania zanieczyszczeń z powietrza, a jednocześnie zapewniają stałe nawilżenie powietrza. Zanieczyszczenia osiadłe na powierzchni nabłonka są usuwane migawkami ku przedsionkowi i wydalane na zewnątrz. Ponadto występują pojedyncze grudki chłonne, włókna nerwowe oraz gęsto rozmieszczona sieć naczyń krwionośnych. Obecne są liczne anastomozy tętniczo-żylne, które regulują przepływ krwi przez naczynia. Naczynia biegną od tylnej ku przedniej części jamy nosowej, tj. mają przeciwnie skierowany przepływ krwi w stosunku do przepływu powietrza, co stwarza lepsze warunki ogrzania wdychanego powietrza. Błona śluzowa bez wyraźnej granicy przechodzi w błonę podśluzową zawierającą liczne sploty żylne oraz włókna nerwowe. Ta część łączy się z rusztowaniem chrzestnym lub kostnym. W ścianie bocznej jamy nosowej zlokalizowane są trzy małżowiny nosowe, a w ich blaszce właściwej występują sploty żylne, które nabrzmiewając, prowadzą do zwężenia przewodów nosowych (**Fot. 134**).



Fot. 134. Część oddechowa jamy nosowej (H+E)

Funkcja okolicy oddechowej:

- oczyszczenie powietrza z zanieczyszczeń,
- ogrzanie powietrza dzięki naczyniom żylnym o cienkiej ścianie,
- nawilżenie powietrza przy udziale gruczołów błony śluzowej i podśluzowej oraz komórek kubkowych nabłonka.

Aspekt kliniczny

Do chorób układu oddechowego zaliczamy: **nieżyt nosa**, **przeziębienie**, **grypę**, **grypę pandemiczną**, **anginę**, **zapalenie zatok przynosowych**, **krtani**, **tchawicy**, **oskrzeli** i **płuc**.

Nieżyt nosa to stan zapalny błony śluzowej nosa. Może być ostry (infekcyjny) oraz przewlekły – tutaj z kolei możemy wyróżnić alergiczny oraz niealergiczny, idiopatyczny (czasem nazywany naczynioruchowym). Ostry prosty nieżyt nosa jest stanem najczęściej spowodowanym przez wirusy, czyli patogeny powodujące infekcje. Nieżyt nosa może też być wywołany przez bakterie, np. *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* i *Haemophilus influenzae*. Zazwyczaj stanowią nadkażenie wcześniejszej infekcji wirusowej. Najczęstszym objawem ostrego nieżytu nosa jest katar – początkowo wodnisty, w dalszej fazie choroby gęstszy, a także obrzęk błony śluzowej utrudniający oddychanie przez nos. Może być obecny także kaszel spowodowany podrażnieniem przez spływającą po tylnej ścianie gardła wydzielinę z nosa lub towarzyszącą infekcję gardła.

Kaszel to mimowolna reakcja skurczowa spowodowana podrażnieniem błony śluzowej górnych dróg oddechowych. Podrażnienie to może być wywołane m.in. obecnością ciała obcego w przewodzie oraz

infekcjami bakteryjnymi i wirusowymi. Najczęściej kaszel jest właśnie objawem choroby. Kaszel to fizjologiczny, bezwarunkowy odruch, który pomaga oczyścić drogi oddechowe z wszelkich zanieczyszczeń znajdujących się w powietrzu oraz ze śluzu. Stanowi podstawowy mechanizm obronny organizmu. Występuje wskutek pobudzenia receptorów dla odruchu kaszlu zlokalizowanych w krtani, tchawicy, oskrzelach oraz nosogardzieli. Odruch kaszlowy może być też wywoływany przez pobudzanie impulsów pochodzących z tkanki płucnej lub opłucnej i przepony. W niektórych przypadkach może oznaczać poważniejszą chorobę, szczególnie jeśli utrzymuje się przez dłuższy czas. Przyczyny kaszlu uzależnione są od tego, czy jest to kaszel ostry, czy przewlekły, oraz od wieku chorego.

Angina, czyli zapalenie jamy śluzowej gardła i migdałków podniebiennych, ma najczęściej podłoże wirusowe lub bakteryjne. W większości przypadków (nawet do 85%) za pojawienie się anginy odpowiadają wirusy, m.in. rinowirusy, adenowirusy i inne. Pojawienie się anginy o podłożu bakteryjnym jest najczęściej skutkiem zakażenia paciorkowcem z grupy *Streptococcus pyogenes*. Na anginę o podłożu bakteryjnym chorują zazwyczaj dzieci pomiędzy 5.–15. rokiem życia, a największe ryzyko zachorowania dotyczy okresu jesienno-zimowego i wczesnej wiosny.

Okolica węchowa

Nazywana również **błoną węchową**. Umożliwia odbiór wrażeń węchowych. Położona jest w górnej części jamy nosowej. Zbudowana jest z błony śluzowej i podśluzowej. Błona śluzowa wyścielona jest nabłonkiem dróg oddechowych nazywanym również **nabłonkiem węchowym-zmysłowym**. Ten odcinek błony śluzowej spełnia funkcje receptorowe. Nabłonek węchowy budują trzy rodzaje komórek:

- **komórki węchowe**,
- **komórki podporowe**,
- **komórki podstawne**.

Komórki węchowe są neuronami dwubiegunowymi, posiadają wrzecionowaty kształt, zajmują całą wysokość nabłonka. Wbudowane są pomiędzy komórkami podporowymi i podstawnymi. Są wysoce spolaryzowane. Od środkowej części komórki węchowej odchodzą dwie wypustki cytoplazmatyczne: dendryt i akson. Dendryty kierują się ku powierzchni nabłonka, gdzie tworzą maczugowate struktury nazywane **pęcherzykami węchowymi**. Każdy pęcherzyk pokryty jest kilkoma nieruchomymi rzęskami węchowymi (włoski węchowe). Niezmielinizowane aksony komórek węchowych przenikają do błony śluzowej właściwej i łączą się z innymi aksonami w pęczki nerwowe zwane **nićmi węchowymi**. Nici węchowe po uzyskaniu osłonek mielinowych przechodzą przez blaszkę sitową w sklepieniu jamy nosowej, kończą się w opuszce węchowej mózgowia i tworzą synapsy z wypustkami **komórek mitralnych** (kolejny neuron drogi węchowej). Zespoły synaps pomiędzy aksonami komórek węchowych a wypustkami komórek mitralnych noszą nazwę kłębków.

Komórki podporowe są kształtu walcowatego. Wąskie części spoczywają na błonie podstawnej, a szerokie dochodzą do powierzchni apikalnej nabłonka pokrytej licznymi mikrokosmkami. Cytoplazma tych komórek zawiera ziarenka żółtobrunatnego barwnika. Bardzo szybko się męczą. Liczba rozróżnianych zapachów sięga 4 tys.

Komórki podstawne, kształtu stożkowatego, uważane są za komórki populacji rezerwowej i regeneracyjnej dla pozostałych typów komórek tego nabłonka.

Poniżej nabłonka węchowego, w blaszce właściwej, leżą **gruczoły surowicze Bowmana (gruczoły węchowe)**. Posiadają one krótkie przewody wyprowadzające przechodzące przez nabłonek. Wydzielają surowiczy płyn, w którym rozpuszczane są substancje zapachowe. Zawierają **białko wiążące zapach** (ang. *odorant binding protein*, OBP) wykazujące powinowactwo do cząsteczek zapachowych. OBP nieustannie opłukuje powierzchnie receptorowe włosków węchowych, przygotowując je do odbioru nowych bodźców. Wydzielina ponadto zawiera lizozym oraz immunoglobuliny.

Układ węchowy człowieka

Błona śluzowa okolicy węchowej jamy nosa pokrywa obustronnie górne małżowiny nosowe, wysyłając do mózgu aksony z całkowitej powierzchni zajmującej 10 cm^2 przez niewielkie otwory w blaszce sitowej kości sitowej. Jest ona pokryta nabłonkiem wielorzędowym zawierającym obok dwubiegunowych neuronów węchowych podstawne komórki macierzyste i walcowate komórki podporowe. Skierowane do światła jamy nosa dendryty na szczytach tych neuronów mają wyspecjalizowane rzęski z licz-

nymi receptorami błonowymi wonnych cząsteczek. Związanie takich ligandów z receptorami powoduje depolaryzację, która rozchodzi się wzdłuż aksonów opuszczających podstawy komórek do opuszki węchowej w mózgu.

Apetyt

Kiedy czujemy aromat świeżych owoców, ślina napływa do ust i ssie w żołądku. To dzięki węchowi układ pokarmowy jest gotowy do trawienia, zanim przełkniemy pierwszy kęs jedzenia. Wydziela więcej śliny, która uczestniczy w pierwszym etapie „przeróbki" żywności, i zwiększa produkcję soków żołądkowych. Ludzie obdarzeni słabym węchem lub całkowicie go pozbawieni częściej ulegają urazom i wypadkom; ostrzega przed niebezpieczeństwem. Informuje np. o pożarze, ulatnianiu się gazu lub trujących substancji chemicznych, chroni przed zjedzeniem nieświeżego pożywienia. Utrata węchu całkowita lub częściowa nazywana jest **anosomią** lub **hiposomią**.

Aspekt kliniczny

Anosmia, ślepota zapachowa, jest to nabyty, rzadziej wrodzony, całkowity brak funkcji węchu. Zmniejszona zdolność do wyczuwania zapachów to hiposmia. Do najczęstszych przyczyn nabytej anosmii zalicza się wirusowe zakażenia górnych dróg oddechowych (około 18–45% przypadków), choroby nosa i zatok (7–56%), następstwa uszkodzenia nerwów węchowych po operacji lub urazie głowy (8–20%), polipy nosa (małe nienowotworowe narośle w nosie i zatokach, które blokują kanał nosowy), alergię, stosowanie niektórych leków, w tym antybiotyków, leków przeciwdepresyjnych, przeciwzapalnych, nasercowych, używanie kokainy, zaburzenia hormonalne. Niektóre z rzadszych przyczyn to cukrzyca, choroba Parkinsona, choroba Alzheimera lub MS.
Wrodzona anosmia stanowi tylko około 4% przypadków tego zaburzenia. Jedną z chorób, której objawem jest anosmia, jest **zespół Kallmanna**. Gdy z jednostronnym brakiem węchu współistnieje też jednostronny zanik nerwu wzrokowego i przeciwstronny obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, można rozpoznać zespół **Fostera Kennedy'ego**, rzadki objaw guza wewnątrzczaszkowego.

Krtań

Jest to narząd złożony z dziewięciu chrząstek oraz więzadeł i mięśni umożliwiających wydawanie dźwięków. Wejście do krtani ograniczone jest nagłośnią. W najwęższej części krtani znajdują się fałdy głosowe potocznie zwane strunami głosowymi. Rusztowanie krtani stanowią chrząstki nieparzyste (nagłośniowa, tarczowa i pierścieniowa) oraz chrząstki parzyste (nalewkowate, różkowate i klinowate). Duże struktury chrzęstne zbudowane są z chrząstki szklistej (tarczowata, pierścieniowata, nalewkowata), struktury niewielkie – z chrząstki sprężystej (nagłośniowa, klinowate, rowkowate). Chrząstki połączone są z mięśniami poprzecznie prążkowanymi szkieletowymi, które regulują napięcie fałdów głosowych, decydując o wysokości emitowanych przez nie dźwięków.

Błona śluzowa tworzy trzy fałdy, które pokrywają trzy pary więzadeł (fałdy nalewkowo-nagłośniowe, głosowe rzekome, głosowe). Większość powierzchni dróg oddechowych wyścielona jest nabłonkiem dróg oddechowych. Jedynie przednia powierzchnia i górna połowa nagłośni oraz struny głosowe wyściela nabłonek wielowarstwowy płaski. Na pograniczu obu typów nabłonka może występować nabłonek wielowarstwowy walcowaty. W błonie śluzowej krtani z wyjątkiem fałdów głosowych występują liczne gruczoły surowiczo-śluzowe.

Aspekt kliniczny

Pod pojęciem **zapalenie krtani** kryje się tak naprawdę kilka różnych schorzeń. Każde z nich ma nieco inną przyczynę, inny przebieg i rokowania. Warto pamiętać, że choroby krtani mogą powodować poważne problemy z głosem, a nawet utrudniać oddychanie, stanowiąc tym samym zagrożenie życia. Zapalenie krtani to choroba, która dotyka zarówno dorosłych, jak i dzieci. Zwykle objawia się symptomami grypopodobnymi, bólem gardła i trudnościami w mówieniu. Zdarza się jednak, że nieleczone zapalenie krtani może stanowić poważne zagrożenie dla zdrowia i życia To stan zapalny obejmujący fałdy głosowe oraz otaczające je tkanki. Na skutek rozwijającej się infekcji dochodzi do przekrwienia i obrzęku błony śluzowej górnych dróg oddechowych. Objawy zapalenia krtani mogą utrzymywać się do 3 tygodni lub dłużej. W pierwszym przypadku mówimy o tzw. postaci ostrej, w drugim –

o przewlekłym zapaleniu krtani. Choroba może przejść w stan przewlekły u osób, które na co dzień nadwyrężają głos, np. nauczycieli. Kolejną przyczyną może być brak leczenia ostrego zapalenia krtani.

Nagłośnia

Zbudowana jest z leżącej pośrodkowo chrząstki sprężystej pokrytej po obu stronach błoną śluzową. Posiada dwie powierzchnie:

- przednią (językową), pokrytą nabłonkiem wielowarstwowym płaskim rogowaciejącym,
- tylną, pokrytą w górnej połowie nabłonkiem wielowarstwowym płaskim, w dolnej nabłonkiem dróg oddechowych.

Narząd przylemieszowy (Jacobsena)

Do niedawna uważano, że u człowieka ma postać szczątkową i pełni funkcję sensoryczną, a jego stymulacja powoduje zmiany wielu parametrów fizjologicznych kontrolowanych przez autonomiczny układ nerwowy i oś podwzgórzowo-przysadkową. U człowieka ma postać dwóch symetrycznych, rurkowatych, ślepo zakończonych uwypukleń nabłonka w głąb błony śluzowej, zlokalizowanych u podstawy chrzęstnej przegrody nosa.

Aspekt kliniczny

Zapalenie zatok objawia się nawracającym katarem, bólem przy poruszaniu głową, wrażeniem rozpierania w okolicy czoła i policzków. Choroba jest dość powszechna i nie należy jej lekceważyć. Zapalenie zatok obejmuje zatoki przynosowe oraz jamy nosa. Choroba może przebiegać z różnym nasileniem. Przewlekłe zapalenie zatok jest konsekwencją nieleczonego lub niewłaściwie leczonego ostrego zapalenia zatok. Zdarza się również, że stosowane leki nie działają, a stan zapalny przechodzi samoistnie w stan przewlekły. Najczęściej ma to związek z budową anatomiczną jam nosa i samych zatok, co może utrudniać ujście wydzieliny z zatok. Przewlekłe zapalenie zatok ma poważne konsekwencje dla zdrowia. Przeciągający się stan zapalny prowadzi z czasem do zmian przerostowych w obrębie błony śluzowej nosa oraz tworzenia się torbieli.

Tchawica

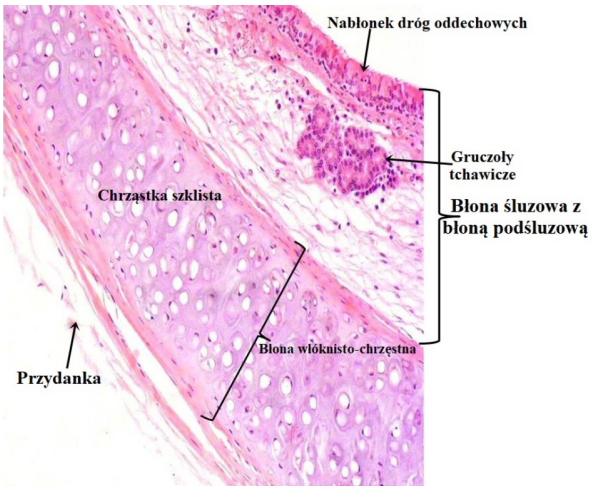
Jest narządem rurowym o sztywnej ścianie wzmocnionym 15–20 niepełnymi podkowiastymi pierścieniami zbudowanymi z chrząstki szklistej. Usytuowana jest pomiędzy podstawą krtani a rozwidleniem na oskrzela. Ścianę tchawicy budują trzy błony:

- **śluzowa z podśluzową**,
- **błona włóknisto-chrzęstną**,
- **przydanka**.

Błona śluzowa zbudowana jest z trzech blaszek: nabłonkowej, właściwej i włóknisto-sprężystej. Wyściela ją nabłonek dróg oddechowych, który spoczywa na bardzo grubej (około 10 μm) błonie podstawnej, pod którą znajduje się blaszka właściwa zbudowana z dobrze unaczynionej i unerwionej tkanki łącznej włóknistej luźnej, w której pod nabłonkiem lokalizują się zagęszczone włókna sprężyste tworzące **blaszkę włóknisto-sprężystą**. Poniżej znajdują się gruczoły tchawicze (mieszane, śluzowo-surowicze) wytwarzające głównie wydzielinę surowiczą uwalnianą na powierzchni nabłonka. Spotykane są pojedyncze grudki chłonne. Błona śluzowa bez wyraźnej granicy przechodzi w błonę podśluzową, ponieważ brak jest blaszki mięśniowej. Błona podśluzowa zbudowana jest tak jak blaszka właściwa błony śluzowej.

Błona włóknisto-chrzęstna składa się z tkanki łącznej włóknistej zwartej o utkaniu regularnym, w którą wbudowane są pierścienie chrzęstne (tkanka chrzestna szklista) tworzące niepełne pierścienie na kształt litery C. Pierścienie biegną wzdłuż tchawicy i łączą się ze sobą więzadłami obrączkowymi zbudowanymi z tkanki łącznej włóknistej zwartej o utkaniu regularnym. U człowieka w tylnej ścianie tchawicy, nazywanej **ścianą błoniastą**, naprzeciwko wolnych końców pierścieni położony jest **mięsień tchawiczy**, który reguluje średnicę światła tchawicy oraz zapobiega niepożądanemu jej poszerzaniu.

Przydanka zbudowana jest z unaczynionej i unerwionej tkanki łącznej, ze skupiskami adipocytów, która łączy tchawicę z otoczeniem (**Fot. 135**).



Fot. 135. Tchawica (H+E)

Aspekt kliniczny

Bezdech senny oznacza przerwy w oddychaniu trwające 10 s lub dłużej. Z tego powodu płuca nie pobierają odpowiedniej ilości powietrza, a krew nie jest właściwie zaopatrywana w tlen. Centralny bezdech senny to całkowite zatrzymanie przepływu powietrza przez drogi oddechowe w czasie snu z równoczesnym zatrzymaniem ruchów oddechowych klatki piersiowej i brzucha. Zatrzymanie oddychania wynika w tym przypadku z czasowej przerwy w dopływie impulsów nerwowych z mózgu do mięśni oddechowych. Przerwy takie sporadycznie zdarzają się u ludzi zdrowych, a ze zwiększoną częstotliwością pojawiają się u osób, które znalazły się na dużych wysokościach, i jest to zjawisko przemijające.

Centralny bezdech senny jest zazwyczaj konsekwencją innych chorób. Występuje najczęściej w przebiegu niewydolności serca lub w chorobach układu nerwowego, a zwłaszcza w przebiegu udaru mózgu. Pojawia się również w otyłości patologicznej. Samoistny zespół centralnego bezdechu sennego, czyli niezwiązany z inną chorobą, występuje niezwykle rzadko.

Drzewo oskrzelowe

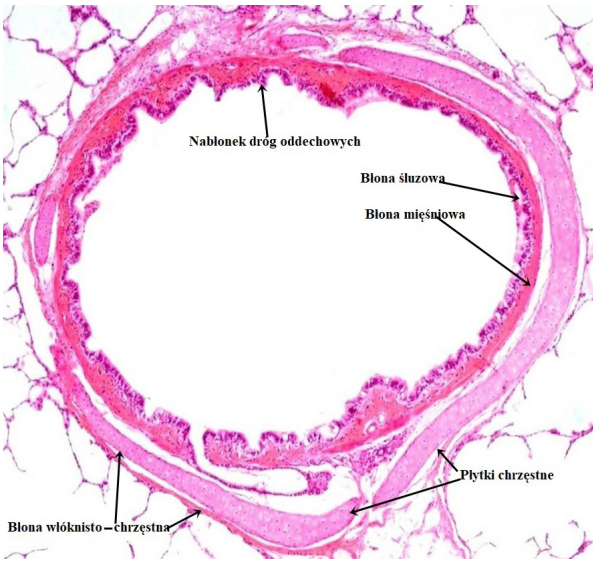
Większość dróg doprowadzających powietrze posiada rusztowanie chrzęstne, ponieważ musi być ono doprowadzane ciągle. Tchawica dzieli się dychotomicznie na drzewo oskrzelowe, które wnika poprzez wnękę do płuc. Pierwszym odcinkiem są **dwa oskrzela główne** o budowie podobnej do tchawicy, z tą różnicą, że pierścienie chrzęstne są kompletne. Oskrzela główne przechodzą w oskrzela płatowe, które wnikają do płatów płucnych. Te w segmentach płucnych dzielą się na oskrzela segmentowe. Oskrzela płatowe i segmentowe mają podobną budowę do tchawicy, ale pierścienie nie są całkowite. W blaszce właściwej błony śluzowej zaczynają się pojawiać miocyty, które początkowo tworzą niewyraźną blaszkę mięśniową błony śluzowej. Oskrzela segmentowe dzielą się następnie na oskrzela międzypłacikowe, leżące w tkance łącznej, oraz międzypłacikowe pomiędzy płacikami płucnymi. Wszystkie oskrzela tworzą drzewo oskrzelowe, które stanowi rusztowanie chrzęstne dla miąższu płucnego i łączy się z drzewem pęcherzykowym położonym w płacikach płucnych. Drzewo oskrzelowe wielokrotnie się rozgałęzia.

Oskrzela międzypłacikowe

Ich ściana jest trójwarstwowa:

1. **Błona śluzowa po raz ostatni** wyścielona jest **nabłonkiem dróg oddechowych**, pod którym w blaszce właściwej znajdują się również **po raz ostatni gruczoły mieszane** śluzowo-surowicze. Wydzielina surowicza tych gruczołów zawiera lizozym i glikoproteiny. W przewlekłych zapaleniach oskrzeli część komórek gruczołów surowiczych przekształca się w komórki śluzowe. Zwiększone wydzielanie śluzu powoduje unieruchomienie migawek i zahamowanie czynności mechanizmu oczyszczającego oskrzela.
2. **Błona mięśniowa** jest dobrze rozwinięta, zbudowana z miocytów o przebiegu okrężnym, co powoduje na preparacie pofałdowanie błony śluzowej.
3. **Błona włóknisto-chrzęstna**, najbardziej zewnętrznie położona, zawieraj już tylko fragmenty pierścieni chrzęstnych w postaci **płytek chrzestnych** (**Fot. 136**).

W blaszce właściwej oraz błonie włóknisto-chrzęstnej tych oskrzeli mogą występować pojedyncze, niewielkie grudki chłonne. W miarę zmniejszania się średnicy oskrzeli zmienia się ich budowa. Gdy oskrzela międzypłacikowe osiągną średnicę 0,5–1,5 mm, nazywane są oskrzelikami śródpłacikowymi lub końcowymi, które wnikają do płacików płucnych.



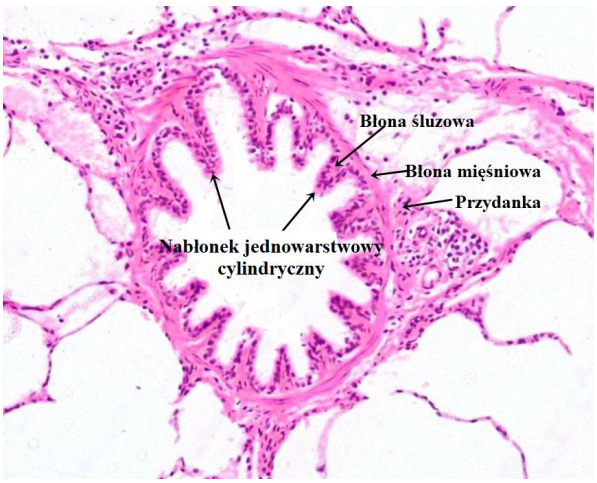
Fot. 136. Oskrzela międzypłacikowe (H+E)

Oskrzeliki końcowe – śródpłacikowe

Są końcowym rozgałęzieniem drzewa oskrzelowego transportującym powietrze bezpośrednio do części oddechowej. Każdy oskrzelik końcowy dzieli się na dwa oskrzeliki oddechowe. Oskrzelik końcowy oraz jego odgałęzienia tworzą **gronko płucne** otoczone cienką warstwą tkanki łącznej włóknistej luźnej z licznymi włóknami elastycznymi. Kilkanaście gronek wchodzi w skład płacika płucnego, które tworzy jednostkę architektoniczną płuc. Ściana oskrzelików nie zawiera żadnych elementów chrzęstnych ani gruczołów i budują je trzy błony:

1. **Śluzowa**, zbudowana z nabłonka oraz bardzo cienkiej blaszki właściwej, którą w najmniejszych oskrzelikach tworzy tylko blaszka sprężysta.
2. **Mięśniowa**, zwana **błoną Reisessena**, traci swoją ciągłość i jest poprzeplatana tkanką łączną. Kurczy się po pobudzeniu przywspółczulnych włókien nerwu błędnego pod wpływem mediatorów, np. histaminy, serotoniny, czy też substancji drażniących we wdychanym powietrzu. Reakcja ta powoduje ponadto rozszerzenie naczyń krwionośnych i wzmożoną produkcję śluzu. Rozkurcza się podczas oddychania. W astmie oskrzelowej skurcz błony mięśniowej zmniejsza światło oskrzelików, podobnie jak w oskrzelach.
3. **Łącznotkankowa przydanka**.

Nabłonek początkowo jest jednowarstwowy walcowaty z migawkami oraz komórkami kubkowymi. W miarę zwężania się światła oskrzelika traci migawki i komórki kubkowe, a następnie staje się jednowarstwowy sześcienny. W nabłonku oskrzelików pojawia się dodatkowy typ komórek – komórki oskrzelików (**Clara**). Część szczytowa tych komórek pozbawiona jest migawek, kopułowato się uwypukla, wystając ponad powierzchnię sąsiadujących komórek z migawkami. Ich cytoplazma wyposażona jest w liczne mitochondria oraz obfite RER. W strefie nadjądrowej znajdują się: dobrze rozwinięty AG oraz małe, elektronowo gęste ziarnistości, których zawartość, wydostając się na powierzchnię, pokrywa nabłonek oskrzelików. Produkty wydzielnicze tych komórek zawierają białka typowe dla komponenty wyściółki pęcherzyków płucnych (**surfaktant**). Ponadto komórki Clara wydzielają swoiste białka i gromadzą specyficzne antyproteazy oraz oksydazy niezbędne do pełnienia funkcji ochronnej (**Fot. 137**).



Fot. 137. Oskrzelik śródpłacikowy (końcowy) (H+E)

Wszystkie oskrzela tworzą drzewo oskrzelowe, które jest rusztowaniem chrzęstnym dla miąższu płucnego i łączy się z drzewem pęcherzykowym położonym w płacikach płucnych. Drzewo oskrzelowe wielokrotnie się rozgałęzia na: **oskrzela 7x**, **oskrzeliki 10x**, **oskrzeliki oddechowe 4x**.

Aspekt kliniczny

Zapalenie oskrzeli jest chorobą, którą w zdecydowanej większości przypadków wywołują te same wirusy co przeziębienie i grypę oraz bakterie, często tzw. bakterie atypowe. Manifestuje się uporczywym kaszlem, któremu towarzyszy odkrztuszanie wydzieliny śluzowej lub ropnej. Zapaleniu oskrzeli towarzyszą również: osłabienie, gorączka, świszczący oddech, który może łączyć się z bólem w klatce

piersiowej, a także duszność. W większości przypadków czynnikiem powodującym chorobę są bakterie. Bakterią, która powoduje ponad 2/3 pozaszpitalnych zapaleń płuc, jest dwoinka zapalenia płuc *Streptococcus pneumoniae*, a także bakterie atypowe.

Astma (dychawica oskrzelowa) to przewlekłe zapalenie oskrzeli prowadzące do niekontrolowanego ich skurczu. Jest to choroba heterogenna (niejednorodna, mająca wiele postaci) zwykle związana z przewlekłym zapaleniem dróg oddechowych. Charakteryzuje się występowaniem takich objawów, jak świszczący oddech, duszność, uczucie ucisku w klatce piersiowej oraz kaszel o zmiennej częstości i nasileniu, którym towarzyszy zmienna obturacja (zwężenie dróg oddechowych). Podrażnienie/zapalenie śluzówek w drogach oddechowych, które nie jest spowodowane przez infekcję. Zapalenie to powoduje opuchnięcie błony śluzowej, obkurczenie dróg oddechowych, zaciśnięcie ich i trudności z oddychaniem.

Najczęściej występują: **astma oskrzelowa** określana jako astma oraz **astma sercowa** – jeden z objawów przewlekłej niewydolności krążenia pochodzenia sercowego.

Płuca

Otoczone są bezpośrednio błoną surowiczą nazywaną opłucną płucną. Opłucna składa się z **opłucnej płucnej** pokrywającej płaty płucne oraz **opłucnej ściennej** wyścielającej klatkę piersiową. Pomiędzy blaszkami opłucnej znajduje się jama opłucnowa wypełniona płynem. Opłucna płucna pokryta jest *mesothelium*, pod którym leży tkanka podsurowicza zbudowana z trzech łącznotkankowych warstw:

- **warstwy powierzchownej** z przewagą włókien kolagenowych,
- **warstwy włókien sprężystych**,
- **warstwy głębokiej** zawierającej włókna kolagenowe i sprężyste.

Opłucna płucna ściśle zrasta się z płucami, a jej włókna sprężyste wnikają do narządu.

Aspekt kliniczny

Odma opłucnowa to obecność powietrza w jamie opłucnej. Opłucna to błona pokrywająca powierzchnię zewnętrzną płuca (opłucna trzewna) i wyścielająca klatkę piersiową od środka (opłucna ścienna). W jamie opłucnej, czyli pomiędzy ścianą klatki piersiowej a płucem, u osoby zdrowej znajduje się jedynie znikoma ilość płynu, który ułatwia poruszanie się płuca względem klatki piersiowej w czasie ruchów oddechowych. Jeżeli dojdzie do uszkodzenia płuca lub ściany klatki piersiowej, do jamy opłucnej dostaje się powietrze. Fizjologicznie w jamie opłucnowej panuje ujemne ciśnienie. Odma to wyrównywanie ciśnienia z ciśnieniem atmosferycznym i brak możliwości zasysania powietrza do płuc. Jeżeli odma jest duża, czyli w jamie opłucnej jest dużo powietrza, płuco po tej stronie przestaje prawie w ogóle funkcjonować. Odma może być samoistna, czyli występować bez uchwytnej przyczyny. Dotyczy to zwłaszcza młodych, szczupłych osób lub pacjentów z niektórymi chorobami płuc oraz palących tytoń. Odma opłucnowa może być też wynikiem urazu klatki piersiowej (np. w wypadku samochodowym) albo powikłaniem zabiegów medycznych, np. biopsji płuca wykonywanej podczas bronchoskopii.

Przepona

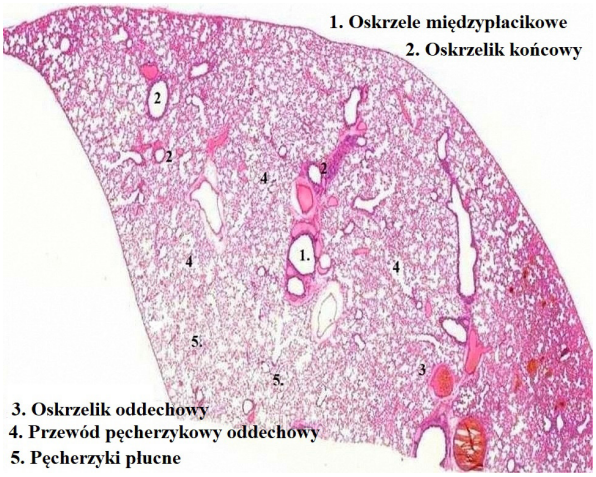
To główny mięsień oddechowy oddzielający klatkę piersiową od jamy brzusznej.

Unaczynienie płuc

Płuca, jak każdy narząd, unaczynione są odżywczo i czynnościowo. Krew odżywcza pochodzi z tętnic oskrzelowych, które po wejściu do płuc dzielą się na gałązki. Naczynia włosowate z tych odgałęzień dostarczają krew tętniczą do drzewa oskrzelowego na poziomie oskrzelików oddechowych. Naczynia włosowate łączą się w żyły oskrzelowe, które częściowo uchodzą do żył płucnych, a częściowo do żyły nieparzystej.

Krew czynnościową do płuc z prawej komory serca prowadzi tętnica płucna, która dzieli się na dwie gałęzie, doprowadzając krew żylną bogatą w CO_2 do obydwu płuc. W obrębie płuc dzieli się na mniejsze tętnice biegnące wzdłuż drzewa oskrzelowego, które na wysokości pęcherzyków płucnych rozdzielają się na gęstą sieć naczyń włosowatych oplatających pęcherzyki płucne. Na wysokości pęcherzyków płucnych odbywa się właściwa wymiana gazowa, krew utlenowana przechodzi do naczyń

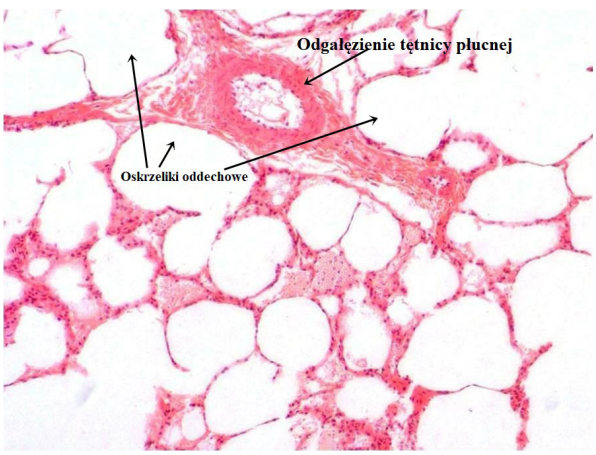
włosowatych żylnych, które łącząc się w większe żyły płucne, wyprowadzają krew z płuc do lewego przedsionka serca.



Fot. 138. Płuco (H+E)

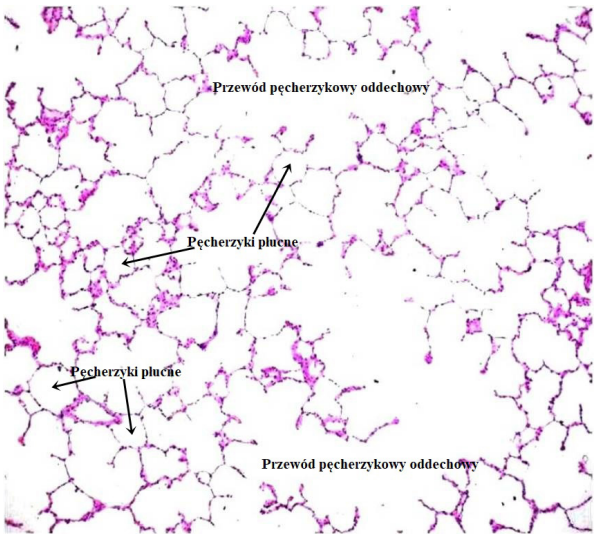
Anatomicznie płuca mają budowę płatową. W płatach tych rozróżnia się segmenty zbudowane z płacików płucnych. Każdy płacik oddzielony jest od siebie pasmami tkanki łącznej wnikającej od opłucnej. Mają kształt piramid, podstawą są zwrócone do opłucnej, a na wierzchołku takiego płacika znajduje się ostatni odcinek drzewa oskrzelowego, czyli oskrzelik śródpłacikowy (**Fot. 138**).

W obrębie płacika płucnego występuje drzewo pęcherzykowe, w skład którego wchodzą **oskrzeliki oddechowe** dzielące się dychotomiczne na **przewody pęcherzykowe oddechowe** zakończone **pęcherzykami płucnymi** (woreczki, lejki oddechowe).



Fot. 139. Płuca – oskrzeliki oddechowe (H+E)

Oskrzeliki oddechowe są strefą przejścia drzewa oskrzelowego w pęcherzyki płucne. Ściana oskrzelików oddechowych jest nieciągła. Występują miejsca, gdzie odcinki zredukowanej ściany poprzedzielane są grupami uwypuklających się na zewnątrz pęcherzyków płucnych. Jedna ściana oskrzelików przylegająca do odgałęzienia tętnicy płucnej wyścielona jest nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym urzęsionym, pozostałe utworzone są przez pęcherzyki płucne (**Fot. 139**). Ściana pozostałych elementów drzewa pęcherzykowego, tj. przewodów pęcherzykowych oddechowych oraz woreczków oddechowych, utworzone są przez pęcherzyki płucne (**Fot. 140**).



Fot. 140. Płuca – przewody pęcherzykowe oddechowe i pęcherzyki płucne (H+E)

Pęcherzyki płucne

Rola pęcherzyków płucnych polega na wymianie O_2 i CO_2 pomiędzy powietrzem a krwią. Właściwym miejscem wymiany gazowej są wypełnione dopływającym przez drogi oddechowe powietrzem pęcherzyki płucne o średnicy około 0,2–0,5mm, tworzące groniaste układy. Gronko płucne otoczone jest cienką, nieciągłą przegrodą łącznotkankową. Zaopatrywane jest przez jeden oskrzelik, który dzieli się na 5–7 oskrzelików końcowych. Każdy pęcherzyk posiada własną, bardzo cienką ścianę i opleciony jest gęstą siecią naczyń włosowatych typu ciągłego (pokrywających około 50% powierzchni pęcherzyków) oraz włóknami sprężystymi przechodzącymi na teren przegrody z oskrzelików. To sprężyste utkanie odpowiedzialne jest za elastyczność całego miąższu płucnego. Pęcherzyki płucne łączą się między sobą otworami o średnicy około 10–60 μm (**pory międzypęcherzykowe**, **Kohna**) zapewniającymi dostęp powietrza w przypadku niedrożności pojedynczych oskrzelików. Umoż-

liwiają przechodzenie makrofagów, a w warunkach patologicznych przyczyniają się do szerzenia się infekcji. Płuca człowieka zbudowane są z około 300 mln pęcherzyków o łącznej wewnętrznej powierzchni około 140 m^2. Pęcherzyki płucne stanowią główną masę płuc, wyścielone są **nabłonkiem oddechowym** zbudowanym z trzech rodzajów komórek:

1. **Pneumocyty typu I (alweolocyty płaskie)** wyścielają około 96% powierzchni wewnętrznej pęcherzyków płucnych. Stanowią około 40% składu komórkowego. Są płaskie, a grubość ich cytoplazmy nie przekracza 0,2 μm. Jedynie okolica zawierająca płaskie jądro wraz z organellami komórkowymi jest nieco grubsza. Uczestniczą w wymianie gazowej między krwią a światłem pęcherzyków płucnych, do których doprowadzane jest powietrze. Biorą udział w tworzeniu bariery powietrze–krew.
2. **Pneumocyty typu II (alveolocyty duże)** stanowią około 60% populacji komórek nabłonka oddechowego. Uważane są za komórki macierzyste dla typu I i II. Występują pomiędzy pneumocytami typu I, są kształtu owalnego lub sześciennego, posiadają ciałka blaszkowate. Mają kuliste i silnie zabarwione jądra, w cytoplazmie liczne mitochondria oraz dobrze rozwinięte RER i SER. Na wolnej powierzchni pokryte są nieregularnymi mikrokosmkami. Ich głównym zadaniem jest produkcja **surfaktantu** (czynnika powierzchniowego), który w postaci cienkiej warstwy fosfolipidowej pokrywa powierzchnię nabłonka oddechowego od strony światła pęcherzyka. Pneumocyty typu II zaczynają się rozwijać w 26. tygodniu ciąży, wydzielając niewielkie ilości surfaktantu, a odpowiednie ich funkcje są obserwowane od 35. tygodnia ciąży. Surfaktant to złożona mieszanina fosfolipidów (40%), głównie fosfatydylocholiny, której działanie zmniejsza napięcie powierzchniowe, cholesterolu (50%) oraz białek (10%): SP-A (hydrofilna glikoproteina), która wiąże się z Ca^{2+}, ułatwia adsorpcję lipidów na powierzchni komórek nabłonka, obniża napięcie powierzchniowe i zapobiega zapadaniu się pęcherzyków płucnych podczas wydechu. Po uwolnieniu surfaktant tworzy warstwę pokrywającą wewnętrzną powierzchnię pęcherzyka. Obniża on napięcie powierzchniowe, zapobiega zapadaniu się pęcherzyków podczas wydechu i ułatwia ich poszerzanie w trakcie wdechu, ułatwia dyfuzję gazów przez fazę powietrze–płyn, działa bakteriobójczo.
3. **Pneumocyty typu III (alveolocyty szczoteczkowe)** mają kształt sześcienny, występują bardzo rzadko (około 1% populacji komórek). Przypisuje im się funkcje chemoreceptorowe, ponieważ kontaktują się z włóknami nerwowymi. Są nieliczne.

Wszystkie trzy typy pneumocytów leżą na błonie podstawnej i tworzą ścianę pęcherzyków płucnych. Pomiędzy komórkami nabłonka oddechowego oraz w świetle pęcherzyków mogą występować **makrofagi**, których cytoplazma może zawierać cząsteczki pyłów, dostające się z wdychanym powietrzem do płuc, dlatego komórki te nazywane są **pyłowymi**. Mogą eliminować nadmiar surfaktantu. Nazywane są także komórkami **wad serca**, ponieważ przy wadach serca i zastoju krwi w krążeniu małym może dochodzić do zalegania krwi w płucach i przedostawania się erytrocytów do pęcherzyków płucnych. Wówczas erytrocyty są fagocytowane przez makrofagi, które rozkładają barwnik erytrocytów hemoglobinę do hemosyderyny.

Poszczególne pęcherzyki płucne oddzielone są od siebie przegrodą międzypęcherzykową zbudowaną z niewielkiej ilości tkanki łącznej włóknistej luźnej, w której zawarta jest bogata sieć naczyń włosowatych oplatających pęcherzyki płucne. Błona podstawna naczyń włosowatych oraz nabłonka oddechowego najczęściej zespala się ze sobą, co usprawnia wymianę gazową. W przegrodach międzypęcherzykowych występują makrofagi, fibroblasty, plazmocyty, nieliczne komórki napływowe (mastocyty, limfocyty), pojedyncze miocyty, włókna srebrochłonne, włókna układu autonomicznego i duża ilość włókien sprężystych. Włókna sprężyste, rozciągając się podczas wdechu, a przy wydechu kurcząc, powodują wyciskanie powietrza z pęcherzyków płucnych, przez co zostają opróżnione z powietrza bogatego w CO_2. Sąsiadujące pęcherzyki często komunikują się między sobą otworami pęcherzykowymi. U starszych osób włókna sprężyste stają się cienkie, tracą sprężystość, a pęcherzyki płucne łączą się ze sobą w większe komory powietrzne, co prowadzi do **rozedmy płuc**.

Aspekt kliniczny

Alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych to grupa chorób spowodowanych kontaktem z różnymi cząsteczkami organicznymi i związkami chemicznymi, które wdychane, powodują reakcję

alergiczną. Reakcja jest wynikiem powtarzającego się narażenia na dostające się do płuc podczas oddychania cząstki różnej wielkości, nazywane antygenami. Antygeny mogą być pochodzenia zarówno organicznego (np. bakterie, grzyby, odchody zwierząt, pióra), jak i nieorganicznego (związki chemiczne używane w przemyśle spożywczym, drzewnym). Ich niekorzystne działanie potęgują warunki środowiskowe, np. spleśniałe siano lub ziarno, nawilżacze, zanieczyszczone systemy klimatyzacji, lakiernie, huty metali, poliuretany w aerozolach. Nieprawidłowa reakcja układu odpornościowego na antygeny powoduje zapalenie pęcherzyków płucnych.

Rozedma płuc to choroba, która polega na nieprawidłowym powiększeniu pęcherzyków płucnych. Charakteryzuje się nieprawidłowym powiększeniem przestrzeni powietrznych położonych obwodowo od oskrzelików końcowych i destrukcją ścianek tych struktur. Rezultatem tego jest nadmierne upowietrznienie płuc przy zmniejszeniu ilości pęcherzyków płucnych. Stan ten powoduje, że pęcherzyki tracą swoją elastyczność i pękają. Pęcherzyki przez to, że wypełniają się powietrzem, sprawiają, że utrudnione jest krążenie w płucach, serce zostaje znacznie obciążone, co skutkuje nawet jego niewydolnością. Rozedma płuc atakuje całe płuca i powoduje ich nieodwracalne uszkodzenie, co w konsekwencji prowadzi do tego, że tracimy nawet 75% powierzchni potrzebnej do natlenowania krwi. Potocznie o rozedmie płuc mówi się, że płuca uległy upowietrzeniu. Wzrost ciśnienia powietrza w oskrzelach, oskrzelikach i płucach oraz obniżenie sprężystości pęcherzyków płucnych prowadzi do rozedmy płuc – duże przestrzenie zajęte są powietrzem, które uszkadza całą strukturę płuc. Rozedma płuc prowadzi do upośledzenia ich funkcji. Pęcherzyki płucne ulegają rozdęciu, spłyca się oddech, pojawiają się duszności.

Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) to zagrażający życiu stan, w którym płuca nie mogą pracować prawidłowo. Spowodowany jest urazem ściany naczyń włosowatych z powodu choroby lub obrażeń fizycznych. Sprawia to, że ściana przecieka, co prowadzi do nagromadzenia płynu i ostatecznie zapadnięcia się pęcherzyków powietrznych. W konsekwencji płuca tracą zdolność wymiany O_2 i CO_2.

Bariera powietrze–krew

To bariera pomiędzy krwią w naczyniu włosowatym a powietrzem w pęcherzykach płucnych. U człowieka ma grubość około 0,5–1,0 μm. Od światła pęcherzyka płucnego ścianę przegrody pokrywa surfaktant, następnie cienka cytoplazma pneumocytu typu I, wspólna błona podstawna nabłonka oddechowego i śródbłonka naczynia włosowatego oraz cienka cytoplazma komórki *endothelium*.

Aspekt kliniczny

Gruźlica to choroba zakaźna powodowana przez zakażenie prątkami gruźlicy, która najczęściej zajmuje płuca, często przebiegając podstępnie i skąpoobjawowo. Powoduje ją kilka gatunków prątków (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* i *Mycobacterium africanum*). Mykobakteriozy to grupa chorób o objawach podobnych do gruźlicy, spowodowanych zakażeniem tzw. prątkami niegruźliczymi.

Zapalenie płuc to choroba gorączkowa przebiegająca z kaszlem oraz różnie nasilonymi zaburzeniami czynności układu oddechowego. Pneumokokowe zapalenie płuc jest zapaleniem wywołanym przez bakterię dwoinkę zapalenia płuc (*Streptoococcus pneumoniae*), która należy do grupy paciorkowców. Bakterie te są obecne w błonach śluzowych około 10% osób dorosłych. Do zapalenia płuc dochodzi w wyniku zaburzenia równowagi pomiędzy mechanizmami obronnymi dolnych dróg oddechowych a zjadliwością drobnoustroju. Bakterie pojawiają się w płucach w wyniku zachłyśnięcia się wydzieliną z jamy ustnej lub górnych dróg oddechowych albo drogą kropelkową od kaszlącej chorej osoby.

Rak płuca to najczęstszy nowotwór złośliwy. Jest chorobą polegającą na niekontrolowanym rozroście złośliwych komórek nowotworowych w płucach i może być wywołany przez wiele rakotwórczych czynników środowiskowych, szczególnie przez dym tytoniowy. Jest jednym z najgorzej rokujących nowotworów. Największy wpływ na ryzyko zachorowania na raka płuca ma długotrwałe narażenie na wdychane karcynogeny, a zwłaszcza dym tytoniowy. Wydaje się, że w rzadkich przypadkach zachorowań na raka płuca u osób, które nigdy nie paliły tytoniu, dochodzi do nich najczęściej przez połączenie czynników genetycznych oraz ekspozycji na bierne palenie. Występują dwa główne typy **raka płuca**: **drobnokomórkowy rak płuca** i **niedrobnokomórkowy rak płuca** – najczęściej występująca forma raka płuca.

UKŁAD WYDALNICZY

Do układu moczowego należą: nerki oraz drogi wyprowadzające mocz (w obrębie nerki i poza nią), moczowody, pęcherz moczowy oraz cewka moczowa. Podstawowym procesem zachodzącym w nerkach jest oczyszczanie krwi z produktów przemiany materii i obcych substancji, które wydalone zostają wraz z moczem. Zadaniem układu moczowego jest zbieranie ubocznych i ostatecznych produktów pochodzących z przemian biochemicznych oraz metabolicznych. Nerki wytwarzają mocz jako produkt filtracji krwi, a ich rola w organizmie polega przede wszystkim na wydalaniu zbędnych produktów przemiany materii. W rozwoju embrionalnym układ moczowy powstaje się z dwóch zawiązków: mezodermalnego i endodermalnego. Nerki wywodzą się z części pasma środkowego komórek mezodermy, z którego powstaje zawiązek nerkotwórczy oraz moczowodowy. Pierwszy z nich rozwija się z 31. i 32. pary nefrotomów zanercza i jest źródłem kanalików nerkowych. Drugi z nich powstaje z części nefrotomów śródnercza. Z tego zawiązka rozwijają się cewki zbiorcze i przewody brodawkowe, kielichy nerkowe, miedniczki nerkowe, a także moczowody. Pęcherz moczowy i cewka moczowa wywodzą się z końcowego odcinka jelita ogonowego rozwijającego się z zawiązka endodermalnego. U ssaków w życiu pozapłodowym występują **nerki proste**.

Nereczka, inaczej **płat nerki**, składa się z **piramidy nerkowej** i przylegającej do niej kory. Płaty są wyraźne w życiu płodowym.

Nerki

To parzyste narządy kształtu fasolowatego (nerkowatego) położone pozaotrzewnowo. Posiadają część wypukłą oraz wnękę, ich masa to około 150 g, długości około 11–12 cm, szerokości około 5–6 cm. Są umiejscowione na tylnej ścianie jamy brzusznej, po obu stronach kręgosłupa, na wysokości od ostatniego kręgu piersiowego do drugiego kręgu lędźwiowego (prawa nerka jest przesunięta nieco niżej). Do ich górnej powierzchni przylegają nadnercza. Bezpośrednio nerkę otacza torebka włóknista, która zawiera część zewnętrzną z włóknami kolagenowymi oraz część wewnętrzną z miocytami i włóknami srebrochłonnymi. Od torebki do narządu wnikają bardzo nieliczne włókna kolagenowe. Torebka ta jest łatwo zdejmowalna w warunkach fizjologicznych u osobników zdrowych w nerkach gładkich, nieco trudniej w nerce pobruzdkowanej. Zewnętrznie od torebki włóknistej położona jest torebka tłuszczowa. Podstawową funkcją torebki jest stabilizacja połączenia nerki oraz ochrona przed utratą ciepła i urazami zewnętrznymi. Pod torebką znajduje się właściwa masa narządu zbudowana z tzw. Zrębu, w którym należy wyróżnić:

- tkankę łączną włóknistą luźną,
- tkankę śródmiąższową,
- naczynia krwionośne i limfatyczne,
- miąższ nerki, który składa się z nefronów (podstawowych jednostek strukturalno-czynnościowych nerek).

Tkanka śródmiąższowa jest tkanką łączną wypełniającą przestrzeń nerki, zawartą pomiędzy poszczególnymi elementami nefronu, naczyniami krwionośnymi i limfatycznymi. Utworzona jest przez komórki i substancję międzykomórkową. Do komórek należą fibroblasty, makrofagi, komórki śródmiąższowe. W części korowej obecne są fibroblasty produkujące erytropoetynę oraz syntetyzujące białka tkanki łącznej włóknistej luźnej zrębu nerki i limfocyty immunokompetentne. W rdzeniu występują komórki typu I – kształtu gwieździstego, które są specyficznym rodzajem miofibroblastów. Mają wydłużony kształt, w cytoplazmie zawierają krople lipidowe i układają się na kształt „drabiny". Dzięki zdolnościom do kurczenia mogą regulować przepływ krwi w naczyniach. Produkują **medullipinę**, która poszerza naczynia krwionośne, oraz PGs zwiększające diurezę, czyli wydzielanie z moczem sodu i potasu. Ponadto obecne są tutaj komórki typu II o funkcji fagocytarnej oraz komórki typu III – okołonaczyniowe perycyty ułożone wzdłuż naczyń prostych rdzenia nerki. Mogą się kurczyć i regulować przepływ krwi przez naczynia proste. Macierz wypełniająca przestrzeń pomiędzy komórkami zbudowana jest z luźnej substancji białkowo-glikoproteidowej, w której rozproszone są włókna kolagenowe oraz krople lipidów. Tkanka śródmiąższowa przede wszystkim występuje w części rdzennej, natomiast w obrębie kory zajmuje niewielką przestrzeń.

Aspekt kliniczny

Wielotorbielowatość nerek (zwyrodnienie torbielowate nerek) to choroba genetyczna obejmująca nerki. Polega ona na tworzeniu się w obrębie nerek mnogich, rozrastających się torbieli wypełnionych płynem. Na skutek ucisku niszczą one otaczający

miąższ nerki, co prowadzi z czasem do długotrwałej niewydolności tego narządu. Dolegliwość ta może mieć charakter wrodzony lub nabyty. Torbielowatość wrodzona może przyjmować postać dominującą lub recesywną. W przypadku wielotorbielowatości autosomalnej recesywnej przebieg choroby jest znacznie szybszy: u większości pacjentów przez 20. rokiem życia pojawia się schyłkowa niewydolność nerek, a w bardzo ciężkich przypadkach dzieci obciążone tą dolegliwością umierają w ciągu kilku dni po urodzeniu. Torbielowatość nabyta rozwija się u osób z przewlekłymi chorobami nerek, które poddawane są przez dłuższy czas dializie. Najczęściej przebiega bezobjawowo. Ta postać wielotorbielowatości zwiększa istotnie ryzyko nowotworów nerki.

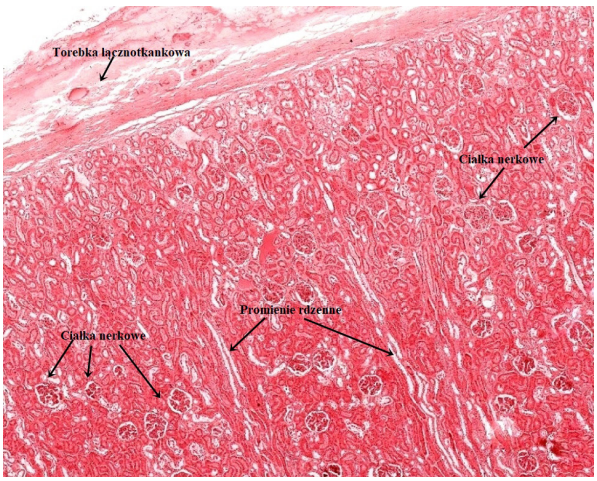
Funkcje nerek:

1. **Wydalnicza:** wydalają substancje potrzebne organizmowi, które są w nadmiarze; filtrują osocze i usuwają z moczem ostatnie produkty przemiany materii (mocznik, kreatyninę, kwas moczowy) oraz ksenobiotyki; zatrzymują niezbędne składniki dla organizmu, które ulegają przefiltrowaniu do moczu pierwotnego (resorpcja); wytwarzają i zagęszczają mocz pierwotny.
2. **Regulacyjna:** regulują ciśnienie osmotyczne i właściwy skład płynów ustrojowych; mają zdolność do wchłaniania zwrotnego oraz zapobiegają wydalaniu substancji, które są niezbędne dla organizmu; regulują objętość płynów ustrojowych i ciśnienie krwi, utrzymują stały poziomu płynów ustrojowych; regulują ciśnienie tętnicze krwi oraz stężenie we krwi składników mineralnych; utrzymują prawidłową erytropoezę oraz równowagę kwasowo-zasadową dzięki możliwości zakwaszania moczu.
3. **Czynności o charakterze endokrynowym:** wydzielają **reninę** (enzym proteolityczny i hormon wytwarzany przez aparat przykłębuszkowe), jej działanie skutkuje podniesieniem ciśnienia krwi. Renina aktywuje **angiotensynę** (hormon peptydowy wchodzący w skład układu hormonalnego – RAA, którego zadaniem jest kontrola stężenia jonów sodowych i potasowych w organizmie). Angiotensyny stymulują wydzielanie mineralokortykosteroidu aldosteronu. Nerki produkują i uwalniają np. erytropoetynę i PGs; wytwarzają aktywną formę witaminy D wpływającą na układ kostny.

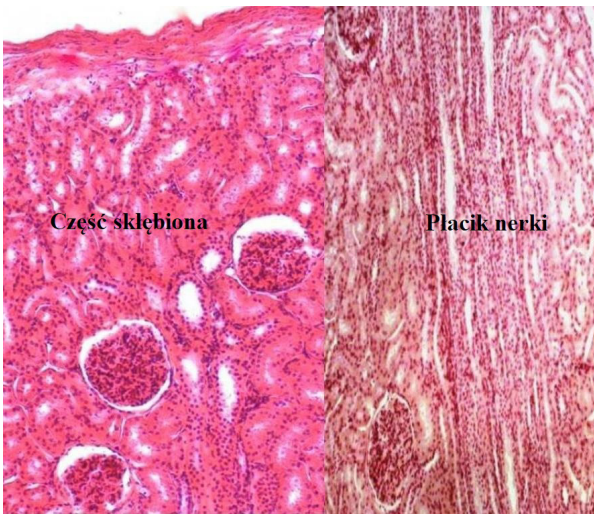
W nerce wyróżnia się:

- **korę nerki:** część zewnętrzna, brak jej we wnęce nerki; część kory przylegająca do rdzenia nosi nazwę **warstwy podkorowej**,
- **rdzeń nerki:** położony głębiej pod korą, zbudowany z **piramid nerkowych** podstawą zwróconych do kory, na wierzchołku zakończony **brodawką nerkową**.

Kora zajmuje obszar nerek, w których zlokalizowane są ciałka nerkowe i odcinki kręte nefronów (tzw. **labirynt kory**). Kora nerki wysyła pomiędzy piramidy pasma korowe nazwane **słupami nerkowymi**. Od podstawy piramid do kory wnikają **promienie rdzenne**, które tworzą **część promienistą** kory. Część kory znajdująca się pod torebką i pomiędzy promieniami rdzennymi nosi nazwę **części skłębionej** (**Fot. 141, 142**) – aktywna resorpcja jonów sodu z moczu.



Fot. 141. Nerka – część korowa (H+E)



Fot. 142. Nerka – kora, część skłębiona, część promienista (H+E)

Rdzeń nerki zbudowany jest z odcinków nefronów układających się równolegle względem siebie, czyli pętli nefronów (**Henlego**) oraz przewodów zbiorczych. Skupiają się one w stożkowate struktury zwane piramidami nerkowymi (8–18). Powierzchnie boczne i podstawy stożków stykają się z korą. Szczyty piramid zwrócone są w kierunku miedniczki nerkowej, gdzie wpuklają się w obręb kielichów nerkowych mniejszych, tworząc brodawki nerkowe. Na powierzchni każdej z nich występuje około 25 otworów będących miejscem ujścia cewek zbiorczych. U ssaków w życiu pozapłodowym występują **nerki proste**.

Nereczka to płat nerki składający się z jednej piramidy nerkowej i przylegającej do niej kory. Płaty są wyraźne w życiu płodowym. W zależności od tego, w jaki sposób zrastają się nereczki (płaty), można wyróżnić trzy typy nerek:

- **nerkę gładką wielobrodawkową:** płaty zrosły się ze sobą na wysokości kory, występuje u człowieka,
- **nerkę gładką jednobrodawkową:** nereczki zrosły się na wysokości kory i rdzenia, ze wspólną brodawką,
- **nerkę pobruzdkowaną wielobrodawkową:** nereczki zrosły się na granicy kory i rdzenia.

W części korowej nerki występują **płaciki nerkowe** (jeden promień rdzenny wraz z przyległą do niego częścią skłębioną), natomiast w rdzeniu – **płaty nerki** (jedna piramida nerkowa wraz z przyległą do niej korą) (**Fot. 143**). Jednostką strukturalno-czynnościową i budulcową jednocześnie, tworzącą miąższ nerki, jest **nefron.** Pomiędzy nefronami występuje delikatny zrąb łącznotkankowy nerki zbudowany z tkanki łącznej włóknistej luźnej, bogaty w naczynia krwionośne, limfatyczne oraz włókna nerwowe.

Unaczynienie nerki

Przez wnękę wnika do narządu **tętnica nerkowa** jako **odgałęzienie aorty brzusznej**, która rozgałęzia się w obrębie miąższu na szereg naczyń zwanych **tętnicami międzypłatowymi**. Dochodzą one do granicy kory i rdzenia, zaginają się mniej więcej pod kątem prostym i przechodzą w **tętnice łukowate** biegnące równolegle do powierzchni nerki. Od tętnic łukowatych po stronie części rdzennej odchodzą **tętniczki proste prawdziwe**, natomiast od strony kory odchodzą w równych odstępach **tętnice międzypłacikowe**, które kierują się do powierzchni narządu. Częściowo wnikają do torebki i kończą się pod torebką jako **tętniczki podtorebkowe**. Następnie przechodzą w splot naczyń włosowatych, zbierają się w **żyły korowe powierzchowne**, które następnie uchodzą do **żył gwiaździstych**. Tętnice międzypłacikowe na całym swoim przebiegu oddają boczne odgałęzienia w postaci **tętniczek doprowadzających** krew do ciałek nerkowych. Dzielą się na naczynia włosowate tętnicze typu okienkowego uczestniczące w procesie filtracji osocza krwi, a następnie przechodzą w **tętniczki odprowadzające**, które prowadzą krew z ciałka nerkowego w przypadku nefronów korowych i dzielą się na szereg naczyń włosowatych, które przebiegają w tkance łącznej pomiędzy kanalikami. Tętniczki odprowadzające rozpadają się na naczynia włosowate zaopatrujące w krew część skłębioną nerki, po czym łączą się w żyły promieniste, do których także uchodzą żyły gwiaździste. Tętnice promieniste przechodzą w żyły łukowate, te w żyły międzypłatowe wpadające do żyły nerkowej opuszczającej wnękę narządu i uchodzą do żyły głównej dogłowowej. Rdzeń unaczyniony jest przez **tętniczki proste prawdziwe** odchodzące od tętnic łukowatych i **tętniczki proste rzekome**, które są przedłużeniem tętniczek odprowadzających ciałek nerkowych położonych w korze, w pobliżu rdzenia nerki. Oba typy tętnic rozpadają się na naczynia włosowate unaczyniające i odżywiające rdzeń, które dalej łączą się w żyły proste uchodzące do żył łukowatych. W ciałku nerkowym występuje **sieć dziwna tętniczo-tętnicza**, w której tętniczka doprowadzająca za pośrednictwem naczyń włosowatych tętniczych fenestrowanych przechodzi w tętniczkę odprowadzającą. Kora nerki cechuje się obecnością bardzo licznych ciałek nerkowych. W rdzeniu można je spotkać tylko w słupach nerkowych pomiędzy piramidami nerkowymi.

Nefron

Jest jednostką strukturalno-czynnościową nerki, którego p**odstawową funkcją jest wytwarzanie moczu pierwotnego oraz jego przemiana w mocz ostateczny**. Każda nerka posiada 1–3 mln nefronów. Początkowym odcinkiem nefronu jest ciałko nerkowe. Wszystkie ciałka nerkowe zlokalizowane są w części korowej nerki. W ich pobliżu rozpoczyna się kolejny odcinek nazwany **kanalikiem krętym I rzędu (głównym, prosymalnym)**, który następnie przechodzi w **pętlę neronu/Henlego** posiadającą kształt wydłużonej litery U o dwóch ramionach:

ramieniu zstępującym, które kieruje się ku części rdzennej nerki, zagina i powraca do części korowej w okolice kłębuszków jako **ramię wstępujące**. Długość pętli jest kryterium podziału nefronów na: **korowe** i **przyrdzeniowe**.

Nefrony korowe posiadają krótkie pętle, których ramiona zaginają się mniej więcej w połowie warstwy rdzennej. Część cienka pętli stanowi jedynie krótki odcinek leżący w obrębie ramienia zstępującego. Niektóre nefrony pozbawione są tego fragmentu. Ciałka nerkowe zlokalizowane są w zewnętrznej warstwie kory.

Nefrony przyrdzeniowe posiadają ciałka w strefie kory graniczącej z rdzeniem i długie pętle, których ramiona zaginają się w okolicy przybrodawkowej. Tego typu nefrony stanowią około 20% ogólnej ilości. Pętle nefronów umożliwiają efektywne odzyskiwanie wody, co jest zjawiskiem szczególnie istotnym z punktu widzenia oszczędnej gospodarki wodnej organizmów lądowych. Końcowy odcinek ramienia wstępującego przechodzi w kolejny kręty odcinek, tzw. kanalik kręty II rzędu, nazwany **kanalikiem dystalnym** lub **wstawką**.

W związku z odmienną budową histologiczną nefron można podzielić na **cztery części**:

- **ciałko nerkowe**,
- **kanalik główny (kręty I rzędu lub proksymalny)**,
- **pętla nefronu**,
- **wstawka (kanalik kręty II rzędu, dystalny)**.

Ciałko nerkowe

Jest kształtu kulistego lub owalnego średnicy około 200 μm, zbudowane z **kłębuszka naczyniowego** i **torebki ciałka nerkowego**. Posiada dwa bieguny: **naczyniowy** i **kanalikowy**. Na biegunie naczyniowym zlokalizowane są dwie tętniczki: doprowadzająca i odprowadzająca, pomiędzy którymi tkanka łączna tworzy **mezangium zewnętrzne**. Tętniczka doprowadzająca po wniknięciu do ciałka nerkowego rozdziela się na 4–6 pętli naczyń włosowatych krwionośnych tętniczych fenestrowanych, tworząc **kłębuszek naczyniowy ciałka nerkowego**. Po wyjściu z kłębuszka naczyniowego naczynia włosowate przechodzą w tętniczkę odprowadzającą ciałka. Jest to układ tętniczo-tętniczy, czyli **sieć dziwna tętniczo-tętnicza**, w której tętniczka doprowadzająca za pośrednictwem naczyń włosowatych tętniczych typu fenestrowanego przechodzi w tętniczkę odprowadzającą. Średnica tętniczki odprowadzającej jest mniejsza od tętniczki doprowadzającej, co sprawia, że w naczyniach włosowatych kłębuszka panuje wysokie ciśnienie krwi będące siłą napędową filtracji. Naczynia włosowate tętnicze charakteryzują się **śródbłonkiem typu okienkowego**. Są to komórki płaskie z jądrem wpuklającym się do światła naczynia. Posiadają cienką cytoplazmę, w obrębie której występują liczne szczelinowate otwory o średnicy około 80 nm, zwane fenestrami. Umożliwiają one przepływ płynnych składników krwi do jamy torebki ciałka nerkowego. Śródbłonek spoczywa na błonie podstawnej, która jest znacznie grubsza w porównaniu z innymi naczyniami włosowatymi, ponieważ powstaje w wyniku zlania się dwóch blaszek podstawnych. Na zewnętrznej powierzchni błony podstawnej spoczywają wypustki podocytów, a na jej wewnętrznej – komórki *endothelium* kłębuszka naczyniowego. Błona podstawna posiada trzy warstwy:

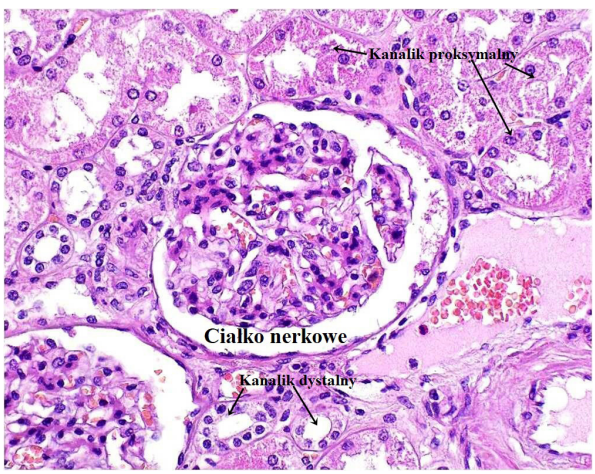
- **środkową (ciemną)**, w której występuje kolagen typu IV; włókna tworzą tu sieć działającą jako bariera fizyczna dla dużych cząsteczek próbujących przeniknąć z krwi do moczu pierwotnego,
- dwie **zewnętrzne (jasne)**, w których występują związki o charakterze polianionów.

Taka budowa błony podstawnej zabezpiecza organizm przed utratą substancji wielkocząsteczkowych i elementów morfotycznych krwi do pramoczu. Składniki błony podstawnej wykazują silne właściwości antygenowe, co ma istotne znaczenie we właściwym doborze dawcy przy przeszczepie nerek. Pomiędzy naczyniami włosowatymi kłębuszka naczyniowego występuje tkanka łączna tworząca **mezangium wewnętrzne**. Jest to element podporowy ciałka nerkowego zbudowany z komórek łącznotkankowych oraz bezkomórkowej macierzy mezangialnej. Komórki są kształtu nieregularnego z licznymi wypustkami, a w cytoplazmie zlokalizowane są filamenty przypominające budową białko kurczliwe – miozynę. Komórki wykazują zdolności proliferacyjne i fagocytarne, ponadto produkują kolagen będący składnikiem macierzy. Nie kontaktują się zarówno ze światłem naczyń włosowatych kłębka, jak i jamą torebki. Macierz mezangium jest przedłużeniem blaszki jasnej wewnętrznej błony podstawnej. Znanych jest wiele funkcji mezangium, m.in.:

- **podpora** dla naczyń kłębuszka,
- **regulacja przepływu krwi przez naczynia włosowate kłębuszka:** dzięki zdolnościom kurczliwym komórki mogą zmieniać szerokość światła naczyń włosowatych,
- **produkcja cytokin**,

– **fagocytarna:** niszczenie kompleksów antygen–przeciwciało, pochłanianie cząstek, które przedostają się poza światło naczyń włosowatych w wyniku filtracji.

Torebka ciałka nerkowego składa się z **dwóch blaszek**: **trzewnej** i **ściennej**, pomiędzy którymi występuje **jama (światło) torebki ciałka nerkowego**, tzw. **przestrzeń moczowa**, do której spływa przefiltrowany izoosmotyczny mocz pierwotny. Blaszka trzewna torebki przylega do naczyń kłębuszka naczyniowego i zbudowana jest z **podocytów/epicytów**. Epicyty posiadają liczne nóżkowate wypustki cytoplazmatyczne, którymi oplatają pętle naczyń włosowatych. Oddalone są od siebie o 20–30 nm i spoczywają na błonie podstawnej. Błona podstawna jest wspólna zarówno dla podocytów, jak i komórek śródbłonka. Pomiędzy pierwszo- i drugorzędowymi wypustkami podocytów występują szczeliny filtracyjne pokryte tzw. **białkową przeponą**. Blaszka trzewna na biegunie naczyniowym zagina się i przechodzi w blaszkę ścienną **torebki ciałka nerkowego** pokrytą **nabłonkiem jednowarstwowym płaskim**. Blaszka ścienna, zwężając się kielichowato na biegunie kanalikowym, przechodzi w część krętą kanalika proksymalnego (**Fot. 143**).



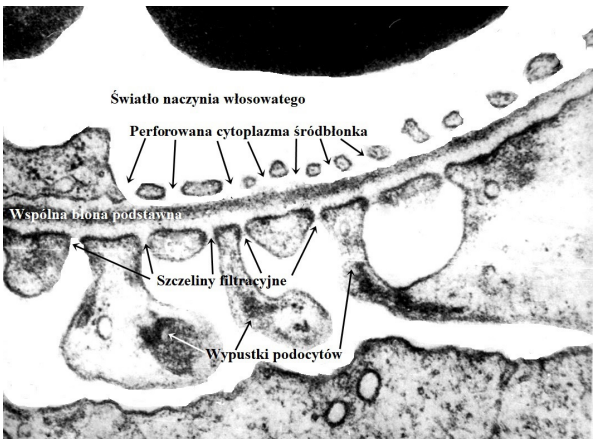
Fot. 143. Ciałko nerkowe (H+E)

Bariera filtracyjna

Jest strukturą uczestniczącą w filtracji krwi i powstawaniu moczu pierwotnego. W ciągu minuty przez nerki filtrowane jest około 1,2 litra krwi, czyli około 20% całkowitej jej objętości. Wysokie ciśnienie krwi w naczyniach włosowatych kłębuszka naczyniowego ułatwia przechodzenie płynnej zawartości naczyń przez barierę filtracyjną do jamy torebki ciałka nerkowego. W ciągu doby powstaje około 150 litrów moczu pierwotnego. 99% przesączu ulega wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach nerkowych, pozostała ilość zostaje wydalona z organizmu w postaci moczu ostatecznego. Błona filtracyjna jest nieselektywna. W warunkach fizjologicznych nie przepuszcza cząstek o masie większej niż 69 tys. W związku z tym w przefiltrowanej frakcji osocza znajdują się małe cząsteczki, takie jak: cukry proste, aminokwasy, kwas moczowy, kreatynina, mocznik, elektrolity, oraz niewielka ilość białek niskocząsteczkowych (głównie albuminy). Mocz pierwotny jest izoosmotyczny z osoczem, tzn. posiada identyczne stężenie jak płyny ustrojowe.

Morfologicznie bariera jest zbudowana z trzech warstw:

– **komórek śródbłonka**, naczyń włosowatych tętniczych o okienkowanej, czyli perforowanej cytoplazmie,
– **grubej błony podstawnej** tworzącej jedyną warstwę błony filtracyjnej, która jest wytworem zarówno komórek śródbłonka, jak i podocytów,
– **szczelin filtracyjnych** zlokalizowanych pomiędzy wypustkami podocytów (**Fot. 144**).



Fot. 144. Elektronogram bariery filtracyjnej

Aparat przykłębkowy

Z ciałkiem nerkowym związany jest **aparat przykłębkowy** nerki, który tworzy grupa komórek zlokalizowana przy biegunie naczyniowym kłębuszka nerkowego. Odgrywa on bardzo ważną rolę w utrzymaniu równowagi (homeostazy) jonowej oraz w regulacji ciśnienia krwi. Dzięki jego obecności dochodzi do usuwania przez nerkę z osocza krwi (a tym samym z organizmu) końcowych produktów przemiany materii i substancji będących

w nadmiarze oraz substancji toksycznych dzięki filtracji osocza krwi w kłębuszku naczyniowym. Proces ten oparty jest na filtracji pod ciśnieniem, jakie panuje w naczyniach kłębuszka. W regulacji tego ciśnienia uczestniczą miocyty znajdujące się w ścianie tętniczki doprowadzającej i odprowadzającej.

Aparat przykłębkowy tworzą trzy elementy:

1. **Komórki przykłębuszkowe (nabłonkowate, ziarniste, mioidalne, JG).** Występują w błonie środkowej tętniczek doprowadzających, czasem także w tętniczkach odprowadzających. Są zmodyfikowanymi miocytami, które w cytoplazmie zawierają pęcherzyki wydzielnicze w postaci ziaren. Dlatego nazwane są również komórkami ziarnistymi. W miejscach, w których występują, przylegają do komórek śródbłonka tętniczek; brak jest blaszki granicznej sprężystej wewnętrznej. Komórki ziarniste wydzielają do krwi enzym proteolityczny reninę katalizujący przejście globuliny – angiotensynogenu do angiotensyny I, która pod wpływem innego enzymu proteolitycznego przechodzi w angiotensynę II (hormon obkurczający miocyty tętnic i tętniczek, zwiększający ciśnienie krwi oraz pobudzający korę nadnerczy do produkcji hormonu aldosteronu). Przypuszcza się, że wydzielają one również erytropoetynę warunkującą erytropoezę.
2. **Plamka gęsta**, nazywana dawniej czujnikiem sodowym. Tworzą ją zmodyfikowane komórkami nabłonka wstawki. Plamka gęsta zlokalizowana jest w pobliżu komórek przykłębuszkowych. W zależności od zawartości w moczu sodu wpływa na zwiększenie lub zmniejszenie resorpcji tego pierwiastka w moczu.
3. **Komórki przynaczyniowe.** To łącznotkankowe komórki mezangium zewnętrznego leżące między tętniczką doprowadzającą a odprowadzającą. Przypisuje się im produkcję reniny.

Funkcja aparatu przykłębkowego

Komórki aparatu przykłębkowego uczestniczą w utrzymaniu homeostazy jonowej organizmu oraz regulacji ciśnienia krwi. Usuwanie przez nerkę z osocza krwi, a tym samym z organizmu, końcowych produktów przemiany materii i substancji będących w nadmiarze, a także substancji toksycznych odbywa się przez filtrację osocza krwi w kłębuszku naczyniowym. Proces ten oparty jest na filtracji pod ciśnieniem, jakie panuje w kłębuszku naczyniowym. W regulacji tego ciśnienia uczestniczą tętniczki doprowadzające i odprowadzające przez skurcz miocytów znajdujących się w ich ścianie. W dalszych odcinkach nefronu dochodzi do **wchłaniania – resorpcji** – która odbywa się w kanaliku krętym I rzędu, gdzie z pramoczu do płynów ciała wchłaniane są: woda, jony sodu, chloru, potasu, aminokwasy, glukoza. W dalszym odcinku nefronu wchłania się mniej składników, dochodzi wchłanianie nadobowiązkowe. Odcinkiem nefronu nieprzepuszczalnym dla wody jest ramię wstępujące pętli nefronu**.**

Aspekt kliniczny

Kłębuszkowe zapalenia nerek (*glomerulonephritis*) to grupa chorób charakteryzujących się zajęciem przez proces zapalny kłębuszków nerkowych, co z kolei jest przyczyną nieprawidłowej pracy nerek. W obrębie kłębuszków nerkowych gromadzą się komórki zapalne (limfocyty i leukocyty) i białka krwi (przeciwciała), co pobudza prawidłowe komórki kłębuszka do namnażania się (rozplemu). Gdy proces zapalny jest przewlekły, kłębuszek nerkowy z czasem ulega zwłóknieniu i staje się nieczynny. Jeśli większość kłębuszków przestaje pracować, pojawia się niewydolność nerek. Kłębuszkowe zapalenie nerek może być ostre i przemijające lub przewlekle – trwające latami, mogące powoli trwale uszkadzać coraz więcej kłębuszków nerkowych, prowadząc do przewlekłej niewydolności nerek. Przyczyną schorzenia jest nieprawidłowa czynność układu odpornościowego. Kłębuszkowe zapalenie nerek rozwija się, gdy z jakiegoś powodu (np. paciorkowcowe zapalenie gardła lub skóry, nowotwór, leki przeciwzapalne stosowane w chorobach stawów) celem ataku układu odpornościowego staną się prawidłowo działające kłębuszki nerkowe. Jeżeli choroba dotyczy tylko nerek, mamy do czynienia z tzw. pierwotnym kłębuszkowym zapaleniem nerek. Jeżeli zapalenie nerek towarzyszy chorobom innych narządów lub jest ich wynikiem, to mówimy o wtórnym kłębuszkowym zapaleniu nerek.

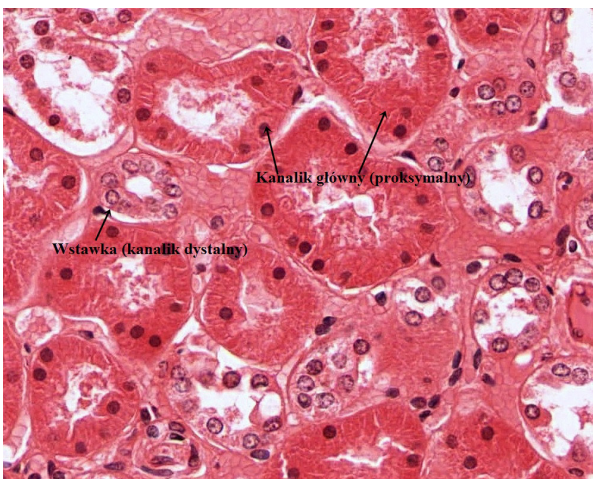
Kanalik główny

Na biegunie kanalikowym część ścienna torebki ciałka nerkowego przechodzi w część krętą kanali-

ka proksymalnego o długości około 14 mm. Kolejny odcinek posiada przebieg prosty i należy do początkowego odcinka ramienia zstępującego pętli nefronu. Kanalik proksymalny jest najdłuższym odcinkiem nefronu. Wyścielony jest nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym lub wałeczkowatym (niskim walcowatym). Od strony światła kanalika komórki wytwarzają palczaste wypustki cytoplazmatyczne (mikrokosmki), które zwiększają powierzchnię wchłaniania. W związku z jego obecnością nieostre są granice pomiędzy szczytową częścią komórek a światłem kanalika. Zatarte są także granice między poszczególnymi komórkami, ponieważ wzajemnie się zazębiają. Komórki posiadają kuliste jądro, liczne mitochondria, lizosomy oraz dobrze rozwinięty AG. Mikrokosmki wykazują aktywność fosfatazy zasadowej, której obecność wskazuje na intensywną funkcję resorpcyjną tej części kanalika. Podstawna powierzchnia komórek posiada liczne wpuklenia błony komórkowej, pomiędzy którymi ustawiają się pionowo wąskie mitochondria, co w mikroskopie świetlnym daje efekt prążkowania.

Funkcja kanalika proksymalnego

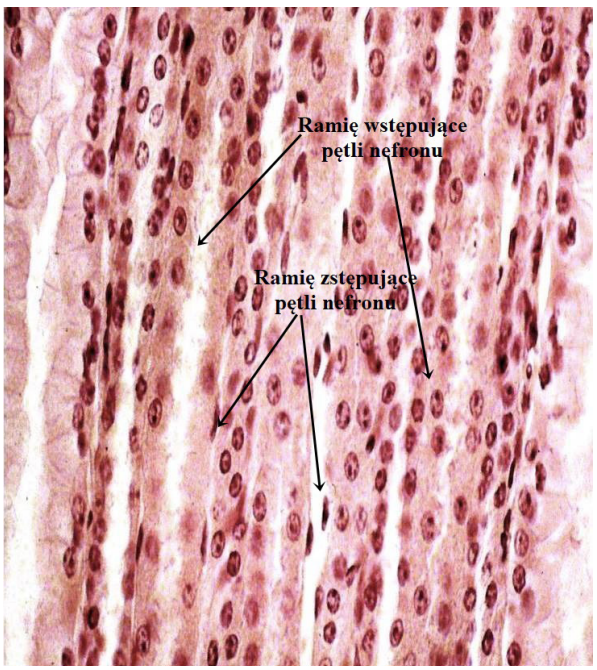
W kanaliku proksymalnym odbywa się tzw. **resorpcja zwrotna obligatoryjna (obowiązkowa)**. Z pramoczu komórki nabłonka kanalika resorbują **wodę (70–80%)**, **jony sodu** i **chloru**, **aminokwasy**, **glukozę**, **witaminy** i **białka o małej masie cząsteczkowej** i te składniki wracają do krwi. Poprzez wchłanianie wody zmniejsza się objętość moczu i wzrasta stężenie składników nieulegających resorpcji zwrotnej, m.in. mocznika, amoniaku lub ciał ketonowych (**Fot. 145**).



Fot. 145. Kora nerki – kanaliki proksymalne i wstawki (H+E)

Pętla nefronu

Zbudowana jest z dwóch ramion. Wąskie – **zstępujące** – wyścielone jest nabłonkiem jednowarstwowym płaskim. Zstępuje ono do rdzenia nerki, gdzie zagina się kolankowato i przechodzi w drugie, szerokie ramię – **wstępujące** – wyścielone nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym. Ramię to wstępuje w kierunku kory nerki i tam przechodzi w ostatni odcinek nefronu zwany wstawką (kanalik kręty II rzędu, dystalny). Komórki nabłonka jednowarstwowego płaskiego są ubogie w organelle komórkowe. Ramię zstępujące pętli nefronu jest przepuszczalne dla wody,



Fot. 146. Nerka – część rdzenna, pętle nefonu (H+E)

a nieprzepuszczalne dla rozpuszczonych w niej substancji. W ramieniu wstępującym pętli nefronu dochodzi do aktywnego transportu jonów Na^+, Cl^-, K^+. Jony Ca^{2+}, Mg^{2+} przechodzą na drodze transportu biernego, woda jest nieprzepuszczana. Pętla nefronu odpowiedzialna jest za wytworzenie gradientu hiperosmotycznego umożliwiającego zagęszczanie moczu. U człowieka pętle nefronu są krótkie, zaginają się u podstawy piramid, a ich część szeroka rozpoczyna się jeszcze w obrębie ramienia zstępującego, przed zagięciem kolankowym (**Fot. 146**).

Kanalik dystalny

Jest ostatnim odcinkiem ramię pętli nefronu (tzw. część gruba pętli) oraz odcinka krętego (tzw.

kanalik kręty II rzędu o długość około 5 mm). Wyścielony jest nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym. Komórki kanalika dystalnego wykazują szczególnie nieregularne kontury, co wynika z obecności licznych i długich wypustek zazębiających się wzajemnie w rejonach przypodstawnym i bocznym. W wypustkach zlokalizowane są długie i smukłe mitochondria wytwarzające prążkowanie przypodstawne. Grupa komórek nabłonka części krętej w pobliżu ciałka nerkowego przekształca się w nabłonek jednowarstwowy walcowaty i nosi nazwę **plamki gęstej**. W porównaniu z kanalikiem krętym I rzędu, kanalik kręty II rzędu jest krótszy, węższy i mniej kręty. Posiada regularne światło, co należy powiązać z obecnością niewielkiej ilości mikrokosmków, a w części podstawnej występuje znacznie mniej wpukleń błony komórkowej. Jądra komórek są gęściej ułożone, a ich cytoplazma wybarwia się słabiej. Komórki kanalika dystalnego połączone są ze sobą w sposób ścisły za pomocą stref zamykających, co czyni ścianę tego kanalika słabo przepuszczalną dla wody.

Funkcja kanalika dystalnego

W kanaliku dystalnym odbywa się tzw. **resorpcja fakultatywna**, zależna od aktualnych potrzeb organizmu. Za pośrednictwem plamki gęstej i pod wpływem aldosteronu kory nadnerczy regulowana jest aktywna resorpcja jonów sodu z moczu do krwi, natomiast do światła wstawki nabłonek pompuje jony wodorowe i amonowe, co wpływa na regulację gospodarki kwasowo-zasadowej organizmu. Uczestniczy również w zagęszczaniu moczu (**Fot. 157**).

Aspekt kliniczny

Nefropatia cukrzycowa (cukrzycowa choroba nerek) to przewlekłe schorzenie nerek, które rozwija się u diabetyków z powodu utrzymującego się wysokiego poziomu cukru we krwi. W wielu przypadkach prowadzi do niewydolności nerek, a wówczas konieczne staje się stosowanie dializ. Choroba początkowo nie daje żadnych symptomów, objawy nefropatii pojawiają się dopiero w stadium znacznego uszkodzenia nerek.

Nefropatia sierpowata jest rodzajem nefropatii związanej z niedokrwistością sierpowatokrwinkową, która powoduje schorzenia nerek w wyniku powstawania sierpowatych krwinek czerwonych w małych naczyniach krwionośnych. Roztwór hipertoniczny oraz niedotlenienia rdzenia nerki w połączeniu z małą ilością krwi przepływającą przez sieć dziwną tętniczo-tętniczą sprzyjają sklejaniu się i sierpowaceniu erytrocytów. To schorzenie jest wynikiem zawałów nerki, najczęściej w obrębie brodawek lub piramid nerkowych.

Sekrecja kanalikowa

Nie wszystkie składniki osocza przedostają się do moczu pierwotnego w wyniku filtracji. Niektóre z nich przenikają z naczyń i tkanki otaczającej bezpośrednio do kanalików nefronu. Jest to proces polegający na aktywnym usuwaniu do moczu pierwotnego zbędnych substancji, np. produktów katabolizmu hormonów i unieczynnienia leków.

Kanalik łączący i prosty

Są to krótkie kanaliki łączące kanalik dystalny z kanalikiem zbiorczym, wyścielone nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym z **komórkami głównymi (jasnymi)** oraz **wstawkowymi – ciemnymi**.

Komórki główne (jasne) występują na całej długości cewek zbiorczych. Posiadają przypodstawne wpuklenia błony komórkowej, pozbawione są jednak mitochondriów, a zatem nie dają efektu prążkowania przypodstawnego. Uczestniczą w ostatecznym zagęszczeniu moczu oraz resorpcji Na^+ (pod wpływem **aldosteronu**) i Cl^-. Dzięki nim dochodzi do ostatecznego zagęszczania moczu (akwaporyny w błonie komórkowej) oraz resorpcji Na^+ i Cl^-.

Pomiędzy poszczególnymi komórkami występują ścisłe połączenia uniemożliwiające transport wody. Woda może przemieszczać się jedynie przez specjalne kanały, tzw. **akwaporyny**, których białkowe prekursory elementów budowy gromadzone są w pęcherzykach cytoplazmatycznych. Pod wpływem **ADH (wazopresyny)** przemieszczają się w kierunku części szczytowych błon komórkowych, do których następnie zostają wbudowane. Wówczas ściana kanalików staje się przepuszczalna dla wody. Funkcjonowanie pozostałych kanałów wodnych nefronu jest niezależne od ADH.

Komórki wstawkowe (ciemne)

Wyróżniają się ciemnobarwliwą i elektronowo gęstą cytoplazmą. W kanaliku zbiorczym lokalizują się tylko w odcinku korowym. Posiadają liczne mitochondria, monitorują zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe pH, transportują jony H^+ i HCO_3^-. Odgrywają główną rolę w regulacji równowagi kwasowo-zasadowej. Jest ich dość dużo w górnych odcinkach kanalików, w dolnych zanikają.

Kanaliki zbiorcze

Stanowią system rozgałęzionych kanalików o długości około 45mm każdy, do których uchodzą cewki kręte II rzędu. Posiadają odcinki: korowy, rdzenny oraz brodawkowy. W części sąsiadującej z nefronem kanaliki wyścielone są nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym, który w miarę zbliżania się do miedniczki nerkowej staje się jednowarstwowy walcowaty. Podobnie jak w kanaliku łączącym, występują komórki główne posiadające przypodstawne wpuklenia błony komórkowej oraz ciemne wstawkowe (tylko w odcinku korowym) z licznymi mitochondriami w cytoplazmie. Funkcja: ostateczne zagęszczenie moczu oraz transport jonów. Końcowe odcinki kanalików zbiorczych określamy mianem **przewodów brodawkowatych**.

Zagęszczanie moczu

W ciągu doby powstaje około 180 litrów przesączu kłębuszkowego, który jest izoosmotyczny względem osocza. 99% przesączu ulega wchłanianiu zwrotnemu w kanalikach nerkowych, natomiast pozostała ilość zostaje wydalona w postaci hipertonicznego moczu ostatecznego. W kanaliku proksymalnym zachodzi odzyskiwanie zarówno wody, jak i Na^+ oraz Cl^-. W związku z tym mocz opuszczający światło kanalika jest izoosmotyczny. W kolejnym odcinku pętli nefronu dwa ramiona – zstępujące i wstępujące – charakteryzują się różną przepuszczalnością dla wody i jonów. Ramię zstępujące jest przepuszczalne dla wody, natomiast nieprzepuszczalne dla jonów. W ramieniu wstępującym jest odwrotnie, przepuszczane są przez ścianę kanalika jony sodu i chloru, które koncentrują się w tkance śródmiąższowej otaczającej kanalik i stanowią tzw. siłę napędową odzyskiwania wody z kanalika zstępującego. W końcowym odcinku ramienia zstępującego powstaje silnie hipertoniczny mocz, który na skutek przenikania jonów poza kanalik w części wstępującej staje się w końcowym jej odcinku hipoosmotyczny. Kolejny etap zagęszczania zachodzi w kanaliku dystalnym, w którym pod wpływem aldosteronu uwalnianego z kory nadnerczy dochodzi do zwiększenia resorpcji jonów i wody. Mechanizm polegający na wymianie jonów pomiędzy naczyniami krwionośnymi a systemem kanalików pętli nefronów nazywany jest wymiennikiem przeciwprądowym. Ostateczne zagęszczenie moczu ma miejsce w kanalikach zbiorczych pod wpływem hormonu ADH. Brak adiuretyny powoduje wydalanie dużych ilości moczu – jest to schorzenie zwane moczówką prostą.

Konsekwencją tych wszystkich procesów jest wytworzenie hipertonicznego moczu ostatecznego, który dostaje się do kielichów i miedniczek nerkowych, a następnie kolejnymi odcinkami wyprowadzany jest poza organizm. Skład i ilość moczu zależy od stanu fizjologicznego organizmu, środowiska życia, składu pobieranego pokarmu oraz wypijanych płynów. Około połowę rozpuszczonych w moczu substancji stanowią: mocznik, barwniki moczowe, kwas moczowy, kreatynina oraz jony: K^+, Na^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, siarczanowe i fosforanowe. Ilość, skład oraz właściwości moczu mają znaczenie diagnostyczne i informują o stanie fizjologicznym organizmu. Obecność białek i hemoglobiny wskazuje na schorzenia zapalne nerek i uszkodzenie kłębuszków oraz kanalików nerkowych. Obecność cukru i ciał ketonowych sugeruje cukrzycę, a zbyt duża produkcja moczu wskazuje na niewydolność przysadki mózgowej i wydzielanie ADH. Mocz jest przeźroczystą cieczą o barwie słomkowej lub jasnożółtej, zagęszczony ma barwę ciemniejszą. Brunatne zabarwienie jest jednym z objawów wirusowego zapalenia wątroby (żółtaczki). Prawidłowe pH moczu mieści się w granicach 4,5–8 i może być kwaśne lub zasadowe zależnie od wielu czynników, w tym wieku czy sposobu odżywiania. Dobowa ilość moczu wydalanego przez zdrowego człowieka waha się od 600 do 2500 ml.

Aspekt kliniczny

Białkomocz, inaczej proteinuria, to – jak sama nazwa wskazuje – obecność białka w moczu. Jest objawem towarzyszącym wielu schorzeniom układu moczowego i sercowo-naczyniowego. Może mieć podłoże fizjologiczne, np. znaczny wysiłek fizyczny

(nazywa się wtedy białkomoczem fizjologicznym), lub podłoże patologiczne – jest wtedy spowodowany chorobą, najczęściej chorobą nerek, i nazywa się białkomoczem patologicznym. Proteinurię można podzielić w zależności od ilości wydalanego moczu i mechanizmu jej powstawania. Diagnostyka białkomoczu jest częścią ogólnego badania moczu. Według zaleceń najlepszym wskaźnikiem utraty białka wraz z moczem jest określenie stosunku stężenia wydalanej albuminy do wydalanej kreatyniny.

Drogi wyprowadzające mocz

Z kanalików zbiorczych mocz jest odprowadzany do **kielichów nerkowych mniejszych**, które otaczają brodawki nerkowe. Są one pierwszym odcinkiem wewnątrznerkowych dróg moczowych lokalizujących się poza miąższem narządu. Kielichy nerkowe mniejsze przechodzą zwykle w dwa **kielichy nerkowe większe**, które łączą się z **miedniczką nerkową**. Ta z kolei przechodzi w **moczowód**, za pośrednictwem którego mocz spływa do okresowo opróżnianego głównego zbiornika moczu, zwanego **pęcherzem moczowym**. Pomiędzy ujściem moczowodu a pęcherzem występuje fałd błony śluzowej działający jak zastawka, zapobiegający cofaniu się moczu wstecznie do moczowodu. Moczowód jest pierwszym zewnątrznerkowym odcinkiem odprowadzającym mocz poza organizm.

Cechy wspólne dróg wyprowadzających mocz

Wszystkie odcinki dróg moczowych posiadają podobną budowę histologiczną i zbudowane są z trzech podstawowych warstw:

- **błony śluzowej** zbudowanej z blaszki nabłonkowej z nabłonkiem przejściowym i blaszki właściwej utworzonej przez tkankę łączną włóknistą luźną,
- **błony mięśniowej** zbudowanej z miocytów,
- **przydanki** zbudowanej z tkanki łącznej włóknistej luźnej.

Kielichy nerkowe

Błona śluzowa jest cienka i niepofałdowana, zawiera liczne włókna sprężyste. Nabłonek przejściowy zbudowany jest z kilku warstw komórek, przy czym początkowy odcinek kielichów mniejszych pokrywa nabłonek jednowarstwowy walcowaty. **Błona mięśniowa** jest cienka, zbudowana z dwóch warstw miocytów o ułożeniu spiralnym. **Przydanka** stanowi cienką warstwę zbudowaną z tkanki łącznej luźnej.

Miedniczka nerkowa

Błona śluzowa jest cienka i niepofałdowana, jednak grubsza niż w kielichach nerkowych. Nabłonek przejściowy jest grubszy i tworzy go pięć warstw komórek. **Błonę mięśniową** tworzą trzy pokłady miocytów, z których najwięcej jest o układzie spiralnym. **Przydanka** zbudowana jest tak jak w kielichach nerkowych.

Aspekt kliniczny

Kamienie nerkowe to złogi minerałów, które mogą gromadzić się m.in. w nerkach, prowadząc do ich dysfunkcji. Mogą powstawać w jednej lub obu nerkach, w pęcherzu moczowym lub w moczowodzie, w których odkładają się minerały. Początkowo zbijają się w małe grudki, tworząc tzw. piasek. Gdy zaczynają się nawarstwiać, tworzą złogi nazywane również kamieniami. Te mniejszych rozmiarów są wydalane razem z moczem z organizmu, natomiast duże kamienie zaczynają się nawarstwiać, doprowadzając do infekcji. Z tego względu należy je usunąć z organizmu. Odkładaniu się złogów minerałów w nerkach, moczowodzie oraz pęcherzu moczowym sprzyjają m.in.: dieta (nadmierne spożywanie białka zwierzęcego, niska podaż płynów), choroby (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, sarkoidoza, nadczynność tarczycy, nadczynność przytarczyc, unieruchomienie chorego, kwasica cewkowa, zespół metaboliczny, hiperoksaluria jelitowa, pierwotna hiperoksaluria), leki (kortykosteroidy, witamina C, witamina D, suplementy z wapniem, hormony tarczycy, żywienie pozajelitowe).
Gromadzenie się kamieni w nerkach jest bezpośrednią przyczyną **kamicy nerkowej**, do której mogą prowadzić też inne zaburzenia (np. przerost gruczołu krokowego, ChLC, nadczynność przytarczyc). Na rozwój kamicy, a tym samym gromadzenie się kamieni w nerkach, ma również wpływ brak cytrynianów i magnezu, czyli substancji, które bezpośrednio odpowiadają za hamowaniu powiększania się złogów. Najczęściej występującą dolegliwością przy kamicy

nerkowej jest **kolka nerkowa** powstająca podczas przemieszczania się kamienia do moczowodu, co powoduje nie tylko niezwykle silny ból, ale także zatkanie przewodu lub jego podrażnienie, czego bezpośrednim objawem jest obecność krwi w moczu.

Odmiedniczkowe zapalenie nerek jest skutkiem źle leczonych lub nieleczonych infekcji i zapaleń pęcherza moczowego oraz cewki moczowej. Bakterie przedostają się do nerek układem moczowym. Choroba jest zaliczana to szerszej grupy zakażeń układu moczowego. Odmiedniczkowe zapalenie nerek ma dwa stadia rozwoju. Pierwsze jest ostre i samo w sobie nie jest niebezpieczne. Może wynikać z zakażenia bakteryjnego, wirusowego lub grzybiczego. Bakteryjne występuje najczęściej (około 80% chorych) i jest skutkiem zakażenia bakterią *Escherichia coli*, rzadziej – bakterią gronkowca, mikoplazmy i dwoinką rzeżączki. Innym źródłem jest wirus opryszki, który jest przenoszony drogą płciową. Jest to tzw. infekcja wstępująca. Szybka interwencja lekarska pomoże wyleczyć ją w ciągu kilku dni. Przewlekłe odmiedniczkowe zapalenie nerek jest poważnym i niebezpiecznym etapem choroby. Może do niego dojść w rezultacie nieskutecznego leczenia zapalenia cewki moczowej lub pęcherza albo przewlekłego utrzymywania się stanu ostrego. Niebezpieczeństwo polega na tym, że nieleczone schorzenie może doprowadzić do niewydolności nerek (w skrajnych przypadkach występuje konieczność przeszczepu), nadciśnienia, upośledzenia rozwoju (w przypadku dzieci), powstania ropni okołonerkowych lub w nerkach oraz posocznicy.

Moczowody

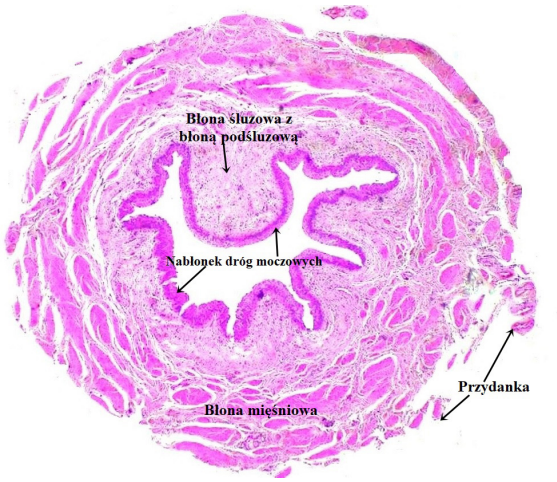
Są parzystymi narządami długości około 27–34 cm i średnicy około 0,8 cm. Ich ściana składa się z czterech warstw:

- **błony śluzowej**,
- **błony podśluzowej**,
- **błony mięśniowej**,
- **przydanki**.

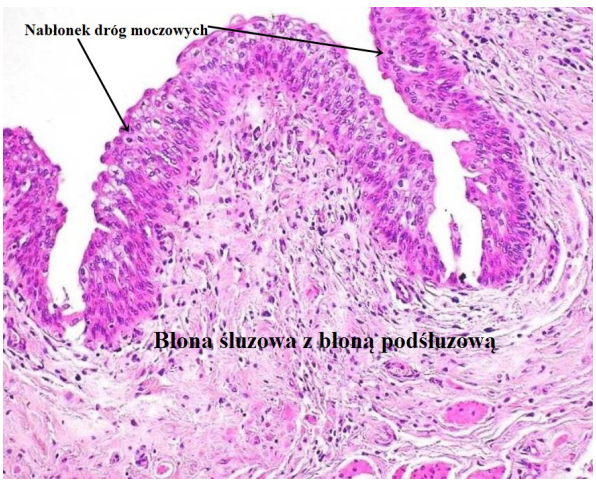
Błona śluzowa i **podśluzowa** tworzą podłużne fałdy, powodując, że światło tego narządu jest gwiazdkowate. Blaszkę nabłonkową pokrywa nabłonek dróg moczowych, pod którym znajduje się łącznotkankowa unaczyniona i unerwiona blaszka właściwa. Błona śluzowa przechodzi bez wyraźnej granicy w błonę podśluzową, ponieważ brak blaszki mięśniowej błony śluzowej.

Błona mięśniowa zbudowana jest z trzech pokładów: wewnętrznego podłużnego, **środkowego** okrężnego oraz **zewnętrznego** podłużnego (warstwa ta występuje jedynie w dolnej 1/3 części moczowodu). Pomiędzy pokładami mięśniówki znajduje się tkanka łączna z dużą ilością włókien sprężystych.

Przydanka zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej i łączy moczowód ze ścianą jamy brzusznej. Funkcją moczowodów jest transport moczu z nerek do pęcherza moczowego (**Fot. 147, 148**).



Fot. 147. Moczowód (H+E)



Fot. 148. Moczowód – błona śluzowa (H+E)

Pęcherz moczowy

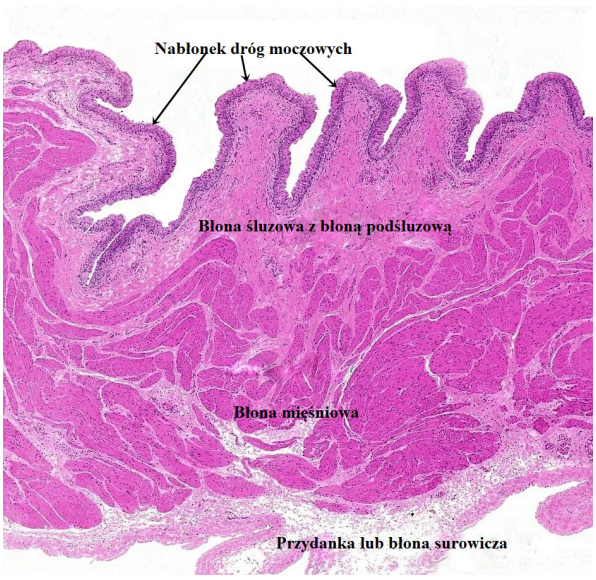
Jest elastycznym zbiornikiem moczu o ograniczonej rozciągliwości. W związku z obecnością narządów rozrodczych usytuowanie pęcherza moczowego, wielkość, kształt oraz położenie cewki moczowej są inne u mężczyzn i kobiet. Grubość ściany pęcherza zależy od jego wypełnienia. Pusty pęcherz ma ścianę grubości około 10 mm, wypełniony do 2 mm. **Pęcherz**

opróżniony ma wielkość cytryny, pojemność około 150 ml, natomiast wypełniony ma pojemność około 700 ml. Opróżnianie pęcherza odbywa się dzięki tłoczni brzusznej (mięśniom brzucha). Grubość ściany pęcherza zależy od jego wypełnienia. Pęcherz moczowy podobnie jak moczowód zawiera cztery błony.

Błona śluzowa jest silnie pofałdowana, szczególnie w fazie skurczu. Zawiera liczne naczynia krwionośne. Pod nią leży **błona podśluzowa**. Warstwy te oddzielają od siebie pasma miocytów. **Błona podśluzowa** nie występuje w dnie pęcherza i w jego przedniej ścianie, dlatego w tych miejscach opróżniony pęcherz nie wytwarza fałdów.

Błona mięśniowa zbudowana jest z trzech pokładów: wewnętrznego o przebiegu podłużnym lub skośnym, środkowego o przebiegu okrężnym, zewnętrznego o ułożeniu podłużnym. Układ pokładów mięśniówki nie jest jednak tak wyraźny jak w moczowodzie. Poszczególne pokłady działają czynnościowo jak jeden mięsień, którego zadaniem jest opróżnianie pęcherza.

Najbardziej zewnętrznie pęcherz otoczony jest **przydanką** lub **błoną surowiczą**. Większą powierzchnię pęcherza pokrywa błona surowicza zbudowana z tkanki łącznej włóknistej luźnej z nabłonkiem surowiczym/*mesothelium*. Pozostałe miejsca pokrywa przydanka (**Fot. 149**).



Fot. 149. Pęcherz moczowy (H+E)

Funkcja nabłonka przejściowego

Nabłonek przejściowy pokrywa większość dróg wyprowadzających mocz ostateczny. Powierzchnia komórek baldaszkowatych posiada upakowane cząsteczki białek, co czyni nabłonek odporny na kontakt z hiperosmotycznym moczem ostatecznym, w którym zawarte są liczne substancje toksyczne.

Adaptacja ściany pęcherza moczowego do jego zmiennej pojemności polega na:

- wygładzeniu fałdów błony śluzowej i reorientacji pokładów miocytów,
- rozciągnięciu nabłonka,
- zwiększeniu powierzchni szczytowej błony komórkowej komórek baldaszkowych przez ich wygładzenie i wbudowanie dodatkowych płytek.

Aspekt kliniczny

Zapalenie pęcherza (zapalenie błony śluzowej) to stan zapalny wywołany przez bakterie i drobnoustroje, dotyczy głównie kobiet. Jego objawy obejmują m.in. ból, pieczenie podczas oddawania moczu, parcie na mocz czy częste oddawanie moczu. W warunkach fizjologicznych drogi moczowe są jałowe, czyli nie występują w nich żadne drobnoustroje. W większości przypadków zakażenia wywołuje pałeczka okrężnicy (*Escherichia coli*), bakteria, która znajduje się w organizmie naturalnie i bytuje w kale. Jej obecność w przewodzie pokarmowym nie stanowi zagrożenia, lecz gdy przedostanie się do pęcherza i przylgnie do jego ścian, powoduje zapalenie pęcherza. Jeżeli chory za późno rozpocznie leczenie, bakterie mogą przedostać się do nerek. Pałeczka okrężnicy może przedostać się do układu moczowego np. przez cewkę moczową. U kobiet z powodu małej odległości pomiędzy ujściem cewki moczowej a przedsionkiem pochwy i odbytu bakterie łatwiej przedostają się do pęcherza moczowego. Niepowikłane zapalenie pęcherza moczowego to najczęstsza infekcja dróg moczowych.

Cewka moczowa

Jest ostatnim odcinkiem wyprowadzającym mocz ostateczny poza organizm. Jej budowa jest odmienna u kobiet i mężczyzn.

Cewka moczowa męska ma długość około 20 cm i dzieli się na trzy części: **sterczową**, **błoniastą** i **gąbczastą**. Od strony światła cewka pokryta jest nabłonkiem, pod którym znajduje się blaszka właściwa błony śluzowej oraz błona podśluzowa zbudowana z tkanki łącznej włóknistej luźnej,

w której zlokalizowane są rozgałęzione gruczoły cewkowo-pęcherzykowe produkujące śluz.

Część sterczowa pokryta jest nabłonkiem przejściowym, rozpoczyna się w dnie/szyjce pęcherza moczowego, a następnie przechodzi przez gruczoł krokowy. **Część błoniasta** pokryta jest nabłonkiem wielowarstwowym walcowatym. Jest najkrótszym odcinkiem cewki długości około 1 cm. C**zęść gąbczasta** pokryta jest nabłonkiem wielowarstwowym walcowatym, który przy ujściu cewki przechodzi w nabłonek wielowarstwowy płaski. Jest najdłuższym odcinkiem cewki długości około 15 cm.

Cewka moczowa żeńska ma długość około 3–5 cm. Błona śluzowa początkowo jest pokryta nabłonkiem przejściowym, który następnie przechodzi w nabłonek wielowarstwowy płaski. W błonie śluzowej cewki leżą gruczoły śluzowe. Błona mięśniowa jest przedłużeniem mięśniówki gładkiej pęcherza.

Aspekt kliniczny

Zapalenie cewki moczowej jest stosunkowo często występującym schorzeniem dolnego odcinka układu moczowego ze względu na usytuowanie samego przewodu odprowadzającego mocz na zewnątrz. Najczęściej odpowiadają za nie patogeny, które mogą pozostać w zewnętrznokomórkowej warstwie nabłonka lub wnikać do jego wnętrza. Należą do nich: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*. Występować może ostre bądź przewlekłe zapalenie cewki moczowej. Osoby, które choć raz przebyły infekcję, są bardziej podatne na jej nawracanie. Objawy mogą być miejscowe: utrudnione oddawanie moczu, towarzyszący ból cewki moczowej, pieczenie (**dyzuria**), częste oddawanie moczu (**polakizuria**), oddawanie moczu w nocy – chory nie jest w stanie „wytrzymać" z pójściem do toalety do rana (**nykturia**), ból w okolicach nerek zlokalizowany w okolicy lędźwiowej, czyli w dole pleców, powyżej miednicy. Mogą występować też objawy ogólne (często niecharakterystyczne): gorączka, czasem z dreszczami, nudności, wymioty, bóle brzucha i głowy oraz ogólne rozbicie. Leczenie polega przede wszystkim na zażywaniu antybiotyków oraz odpowiedniej higienie.

UKŁAD ROZRODCZY

Rozwój układu rozrodczego

Układ rozrodczy rozwija się w ścisłym związku z układem wydalniczym. Wyróżniamy okres niezróżnicowania, gdy narządy zbudowane są podobnie, niezależnie od płci, oraz okres zróżnicowania, w którym dochodzi do wytworzenia charakterystycznych cech morfologicznych związanych z płcią (rozwoju jajników, jąder oraz zewnętrznych narządów płciowych).

Okres niezróżnicowania

Gonady męskie i żeńskie rozwijają się z jednego niezróżnicowanego zawiązka. Zawiązek gonad jest początkowo zagęszczeniem komórek mezenchymalnych pomiędzy fałdem pranercza (śródnercza) a korzeniem krezki jelita. Zawiązek ten pokryty jest mezodermalnym nabłonkiem wtórnej jamy ciała (celomatycznym). W 6. tygodniu życia płodowego gonady pierwotne obu płci są podobne. Składają się z kory, rdzenia i leżącej między nimi jamy gonad pierwotnych wypełnionych dobrze ukrwioną tkanką mezenchymalną. Z mezenchymy gonady pierwotnej rozwija się później osłonka biaława. Z endodermy pęcherzyka żółtkowego migrują pierwotne gonocyty wzdłuż przyśrodkowego brzegu śródnercza.

Rozwój jajników

Warstwa korowa powstaje ze sznurów komórek mezodermalnych wnikających z powierzchni narządu oraz komórek pochodzących ze śródnercza. W ten sposób powstają tzw. sznury korowe (*chordae corticales*). Warstwa mezenchymy wnika pod komórki nabłonka mezodermalnego pokrywającego narząd, wytwarzając błonę białawą. Pierwotne komórki płciowe ulegają podziałom mitotycznym, w wyniku których powstają liczne oogonia, a następnie oocyty I rzędu. Oocyt I rzędu otaczany jest warstwą komórek macierzystych dla komórek pęcherzykowych (a następnie dla komórek błony ziarnistej) pochodzenia mezodermalnego. Powstają pierwotne pęcherzyki jajnikowe, z których część przekształca się w pęcherzyki wzrastające. Pęcherzyki jajnikowe wzrastające ulegają jednak atrezji, tak że w momencie urodzenia w jajnikach występu-

ją prawie wyłącznie pęcherzyki pierwotne. Oocyty, które nie wzięły udziału w tworzeniu pęcherzyków pierwotnych, ulegają degeneracji.

Rozwój jąder

Tworzą się zawiązki kanalików nasiennych. Sznury płciowe powstające z rozrastającego się nabłonka pierwotnej jamy ciała otaczają pierwotne komórki płciowe i przekształcają się w sustentocyty (komórki Sertoliego). Końcowe odcinki sznurów płciowych tworzą sieć jądra. Światło w kanalikach nasiennych zaczyna się pojawiać kilka miesięcy po urodzeniu. Komórki mezenchymalne rdzenia gonady męskiej przekształcają się w duże, wielobocznе komórki gruczołowe (gruczoł śródmiąższowy Leydiga) wydzielające androgeny. Natomiast estrogeny mają hamujący wpływ na rozwój przewodów śródnercza i zatoki moczopłciowej. Z przewodów śródnercza (Wolffa) rozwijają się: najądrze i pęcherzyki nasienne; przewody przyśródnerczowe (Müllera) zaczynają zanikać. Pozostałościami po nich są: przyczepek jądra (*appendix testis*) i łagiewka sterczowa (*utriculus prostaticus*). Przyczepek najądrza i przyjądrze są pozostałościami przewodów i kanalików śródnercza.

Rozwój zewnętrznych narządów płciowych

Następuje rozrost tkanki łącznej, powstaje przegroda oddzielająca jelito odbytnicze od zatoki moczo-płciowej, łącząca się z błoną stekową. W błonie stekowej wyróżnia się dwie części: grzbietową (błonę odbytniczą) i brzuszną (błonę moczo-płciową). Pierwsza przerywa się błona moczo-płciowa, a następnie błona odbytnicza. Powstaje otwór moczo-płciowy i odbytniczy. Brzegi otworu moczo-płciowego grubieją i przekształcają się w fałdy płciowe. W brzusznym kącie otworu moczo-płciowego pojawia się wzniesienie zwane wyrostkiem płciowym, a równocześnie po obu jego stronach formują się uwypuklenia skóry w postaci wałów płciowych. U osobników męskich fałdy płciowe zrastają się, tworząc cewkę moczową i trzon prącia. Z wyrostka płciowego powstaje żołądź, a z wałów płciowych – moszna. U osobników żeńskich wyrostek płciowy przekształca się w łechtaczkę, natomiast fałdy i wały płciowe – w wargi sromowe.

Układ rozrodczy męski

Podstawowymi zadaniami układu rozrodczego są: **produkcja, odżywianie i czasowe magazynowanie plemników; wprowadzenie zawiesiny nasienia do dróg rodnych żeńskich oraz produkcja hormonów płciowych męskich – androgenów**.

Do układu rozrodczego męskiego należą:

- gonady męskie – parzyste jądra,
- drogi wyprowadzające – parzyste najądrza i nasieniowody,
- dodatkowe gruczoły płciowe: pęcherzyki nasienne, gruczoł krokowy (prostata, stercz), gruczoł opuszkowo-cewkowy,
- narząd kopulacyjny – prącie.

Jądro

Gonada męska pełni podwójną funkcję: wytwarza gamety (plemniki) oraz zawiera komórki dokrewne produkujące i wydzielające hormony płciowe męskie androgeny (testosteron i androsteron) warunkujące takie cechy płciowe męskie, jak budowa ciała mężczyzny, barwa jego głosu, owłosienie, masa mięśni oraz tzw. typowe męskie zachowania. Testosteron powstaje już w okresie płodowym i ma ogromny wpływ na ukształtowanie i rozwój jąder, moszny, prącia, nasieniowodów.

Jądra to parzyste narządy kształtu owalnego. Rozpoczynają rozwój około 5. tygodnia życia zarodkowego. Gonady męskie to gruczoły złożone o budowie cewkowej, położone w worku mosznowym. Zwykle lewe jądro znajduje się nieco niżej niż prawe. Objętość jądra dorosłego mężczyzny wynosi zwykle 15–25 ml (norma 12–35 ml). Wielkość jąder to około 4–6 cm długości, szerokość około 2,5–3,5 cm, grubość około 2 cm. Na górnej i tylnej powierzchni jądra położone jest najądrze. Zarówno spermatogeneza, jak i wydzielanie testosteronu pozostają pod stałą kontrolą hormonów gonadotropowych produkowanych przez przedni płat przysadki. Hormon luteinizujący (LH) powoduje wydzielanie testosteronu. Do spermatogenezy niezbędna jest zarówno obecność testosteronu, jak i hormonu folikulotropowego (FSH). Jądra działają najlepiej w temperaturze nieco poniżej podstawowej temperatury ciała. Spermatogeneza jest mniej skuteczna przy niższych i wyższych temperaturach, prawdopodobnie dlatego jądra umieszczone są na zewnątrz ciała. Istnieje szereg mechanizmów utrzymywania jąder w optymalnej temperaturze.

Jądra są unaczynione przez tętnicę jądrową, która wychodzi z aorty brzusznej i wchodzi do jądra na jego tylnym brzegu, przedostaje się przez błonę białawą, a następnie wnika do przegródek jądra. Ukrwienie jąder odbywa się także przez tętnicę nasieniowodu i tętnicę dźwigacza jadra. Do tylnej, górnej powierzchni każdego jądra przylega najądrze wiszące w mosznie na powrózku nasiennym (w jego skład wchodzą: nasieniowód, tętnice, żyły i naczynia chłonne).

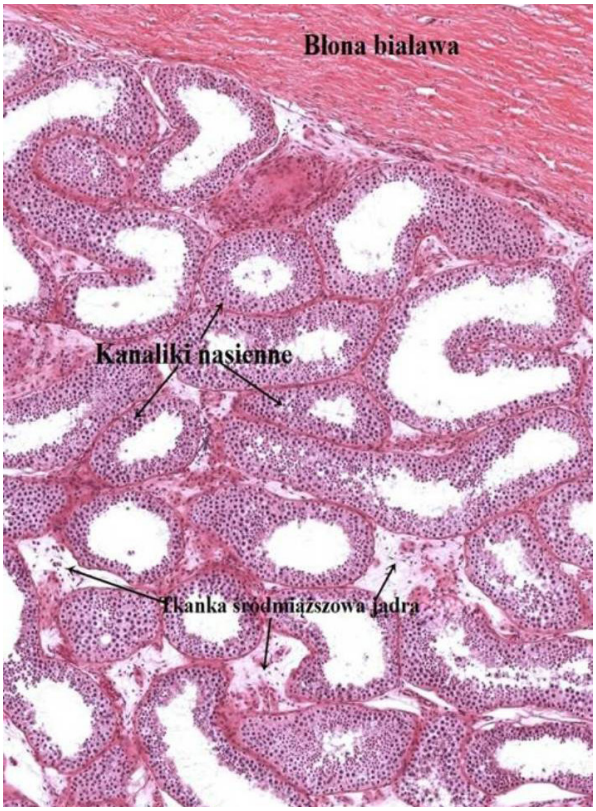
Moszna

Jest tworem skórno-mięśniowym podzielonym na dwie komory, w których znajdują się: jądro, najądrze i początkowe odcinki nasieniowodu. Ściana moszny składa się (idąc od zewnątrz) ze specyficznie zbudowanej skóry, tkanki podskórnej, a także osłonek jądra, najądrza i powrózka nasiennego. Mosznę pokrywa skóra owłosiona zawierająca małe i duże gruczoły potowe oraz gruczoły łojowe. W warstwie siateczkowatej skóry właściwej i w tkance podskórnej występują liczne miocyty (zdolność zmiany objętości w celu utrzymania wewnątrz odpowiedniej dla jąder temperatury) oraz komórki barwnikowe (skóra moszny jest ciemniejsza). W 7. miesiącu ciąży jądra wchodzą do moszny, a ich brak zejścia nosi nazwę **wnętrostwa** (jedna z przyczyn niepłodności). Wewnątrz moszny temperatura jest o 2–3 stopnie niższa od temperatury ciała. Jest to niezbędne dla prawidłowego przebiegu procesu spermatogenezy.

Aspekt kliniczny

Wnętrostwo to wada rozwojowa u noworodków, która charakteryzuje się nieprawidłowym umieszczeniem jądra, np. w jamie brzusznej lub pachwinie. Jest najczęściej pojawiającą się wadą rozwojową u chłopców. U około 3,4% noworodków płci męskiej obserwuje się brak jednego lub obu jąder w worku mosznowym. Jeszcze na etapie płodowym jądra u chłopca zstępują z jamy brzusznej do moszny, ale bardzo często dzieje się to dopiero po urodzeniu, co jest też całkowicie normalne. Dolegliwość, jaką jest wnętrostwo, występuje najczęściej u wcześniaków o małej masie urodzeniowej. Jego przyczyną może być genetyka, problemy endokrynologiczne lub urazy mechaniczne. Ponadto w wieku 4–5 lat intensywnie rozwijający się dźwigacz jądra może powodować wnętrostwo „nabyte".

Wodniak jądra może dotyczyć zarówno niemowląków (wodniak wrodzony), jak i dorosłych mężczyzn (wodniak nabyty). Jego pierwszym i najbardziej charakterystycznym objawem jest powiększenie worka mosznowego. U niemowląków wodniak jądra jest chorobą wrodzoną spowodowaną niewchłonięciem się płynu, który otacza jądra, gdy zstępują do moszny. Inną przyczyną może być też nie do końca zamknięty tzw. wyrostek pochwowy, który jest częścią otrzewnej, przez który przemieszcza się płyn z jamy brzusznej do worka mosznowego. Wodniak nabyty jądra może być wynikiem urazu, stanu zapalnego (np. ostrego lub przewlekłego zapalenie jądra) lub powikłaniem po leczeniu operacyjnym żylaków powrózka nasiennego.



Fot. 150. Gonada męska – jądro (H+E)

Jądro od zewnątrz otoczone jest dwiema osłonkami:

1. **Osłonką pochwową** – podwójną błoną otrzewnej składającą się z blaszki ściennej (wyściela mosznę) oraz blaszki trzewnej (błona surowicza otaczająca jądro). Obie blaszki pokryte są nabłonkiem jednowarstwowym płaskim (*mesothelium*). Pomiędzy blaszkami znajduje się szczelinowata jama surowicza.
2. **Błoną białawą** – torebką narządu zbudowaną z tkanki łącznej włóknistej zwartej o utkaniu re-

gularnym. Jest to wewnętrzna część błony białawej (warstwa naczyniowa, przylega bezpośrednio do jądra), ma luźne utkanie i zawiera dużo naczyń krwionośnych (**Fot. 150**).

Na górnym i tylnym brzegu jądra błona biaława ulega zgrubieniu przechodzi w **śródjądrze**, od którego odchodzą przegrody jądra dzielące miąższ na około 200 płacików. Każdy płacik zawiera 1–4 kanaliki plemnikotwórcze (kanaliki nasienne lub kręte) otoczone tkanką łączną włóknistą luźną. Tkanka stanowi część śródmiąższową jądra, występują tu komórki produkujące hormony płciowe, nazywane **komórkami śródmiąższowymi** lub **komórkami gruczołowymi Leydiga** (**Fot. 153**). Kanaliki kręte każdego z płacików zbiegają się w **kanaliki proste** pokryte nabłonkiem jednowarstwowym cylindrycznym, a te przechodzą w **kanaliki sieci jądra** wyścielonej nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym lub jednowarstwowym płaskim. **Kanaliki proste** i **sieć jądra** stanowią **początek dróg odprowadzających nasienie**. Od sieci jądra odchodzą kanaliki odprowadzające wychodzące z jądra w kierunku najądrza. Następnym odcinkiem dróg wyprowadzających jest **najądrze** składające się z **głowy**, **trzonu** i **ogona**. Kanaliki odprowadzające w głowie najądrza łączą się z **przewodem najądrza**, który przechodzi w **nasieniowód**, a ten u człowieka w **przewód wytryskowy**, który uchodzi do cewki moczowej męskiej.

Kanaliki nasienne

Są odpowiedzialne za produkcję plemników w procesie spermatogenezy, stanowią właściwy miąższ jądra, około 75–85% masy narządu. Rozpoczynają się ślepo u podstawy płacików, są bardzo poskręcane. Całkowita ich długość w obu jądrach u człowieka wynosi około 500 m. Pomiędzy kanalikami nasiennymi występuje unaczyniona i unerwiona tkanka łączna. Kanalik nasienny otoczony jest błoną własną, która składa się z błony podstawnej wzmocnionej włóknami srebrochłonnymi, a zewnętrznie od niej znajduje się tkanka łączna z fibroblastami, włóknami kolagenowymi, sprężystymi oraz z kurczliwymi komórki mioidalnymi (ich skurcz przesuwa plemniki do początkowych odcinków dróg wyprowadzających). Ścianę kanalika tworzy „nabłonek" plemnikotwórczy, który przypomina nabłonek wielowarstwowy. Jego ściana składa się z dwóch rodzajów komórek: **różnicujących się komórek plemnikotwórczych** oraz **Sertolego**. Komórki plemnikotwórcze mają kształt kulisty, słabo rozwinięte organelle i układają się w „nabłonku" zgodnie z przebiegiem różnicowania.

Komórki podporowe (Sertolego)

Komórki podporowe (somatyczne komórki postmitotyczne) są wysokimi komórkami spoczywającymi na błonie podstawnej nabłonka plemnikotwórczego i sięgają do światła kanalika krętego. Pomiędzy nimi leżą komórki szeregu spermatogenezy. Kształt komórek podporowych jest nieregularny – tylko część podstawna jest gładka, natomiast ich boczne powierzchnie posiadają liczne wypustki, fałdy oraz zagłębienia; obejmują komórki szeregu spermatogenezy. Komórki podporowe posiadają owalne jądro leżące w części podstawnej i jasną, słabo barwliwą cytoplazmę, w której znajdują się dobrze rozwinięte organelle komórkowe (sieć SER, silnie wydłużone mitochondria, lizosomy, ziarna glikogenu, kropelki tłuszczu, charakterystyczne krystaloidy Spangaro oraz słabo wykształcone RER). Komórki podporowe razem z wypustkami połączone są za pomocą połączeń zamykających oraz jonowo-metabolicznych (neksus), natomiast z błoną podstawną łączą się hemidesmosomami.

Główne funkcje komórek podporowych (Sertolego):

- **podporowa:** zaopatrzenie komórek germinalnych w składniki odżywcze,
- **otaczanie i zaopatrywanie w substancje odżywcze** komórek szeregu spermatogenezy,
- **wytwarzanie licznych czynników lokalnego mechanizmu regulacji spermatogenezy** na zasadzie parakrynnej, autokrynnej i jukstakrynnej,
- **odżywcza:** wydzielanie płynu bogatego we fruktozę; uczestniczy w tym białko KATNAL-1, którego niedobór powoduje złuszczanie się nabłonka plemnikotwórczego światła kanalików nasiennych, a to prowadzi do bezpłodności i obniżenia masy jader,
- **współtworzenie bariery krew–jądro**,
- **udział w przesuwaniu się komórek szeregu spermatogenezy w kierunku światła kanalika krętego:** wypustki komórek podporowych wykazują zdolność ruchu,
- **wytwarzanie i wydzielanie do światła kanalika krętego płynu stanowiącego środowisko**

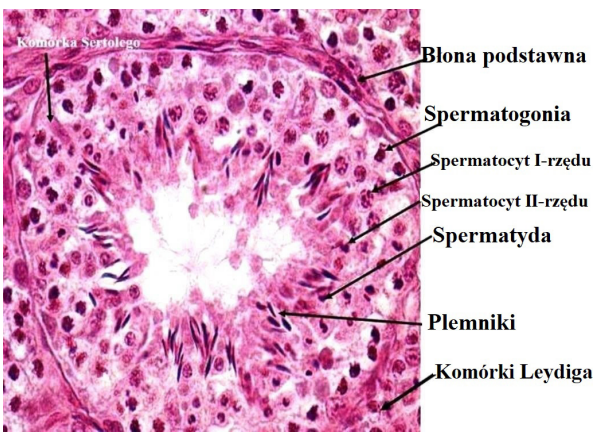
dla plemników: zawiera on duże stężenie testosteronu,
- **fagocytoza ciałek resztkowych plemników oraz komórek ulegających obumieraniu podczas procesów spermatogenezy i spermiogenezy**,
- **wydzielanie hormonów płciowych** (androgeny i niewielka ilość estrogenów), inhibiny M (hamuje wydzielanie hormonów gonadotropowych) oraz hormonu podobnego do luliberyny,
- **wydzielanie białka wiążącego androgeny** (ang. *androgen binding protein*, ABP) zapewniającego wysokie stężenie testosteronu w jądrze i najądrzu, aktywatora plazminogenu oraz czynników wpływających na cykl komórkowy oraz różnicowanie się komórek szeregu spermatogenezy (np. TGF, IGF),
- **synteza w życiu płodowym MIS:** substancja hamująca przewody Müllera MIS AMH,
- **uwalnianie dihydrotestosteronu**.

Bariera krew–jądro

Ma za zadanie izolację środowiska wewnętrznego kanalika krętego, a przede wszystkim powstających plemników (zmienionych immunologicznie w wyniku procesu *crossing-over*) od krwi zawierającej: antygeny, przeciwciała oraz inne substancje mogące uszkadzać plemniki. W skład bariery krew–jądro wchodzą:
- **ciągły śródbłonek naczyń włosowatych jądra**,
- **błona własna kanalika krętego**,
- **wypustki komórek podporowych** połączone ściśle za pomocą złącz komórkowych typu zamykającego.

Procesy patologiczne powodujące nieszczelność bariery krew–jądro mogą prowadzić do pojawienia się we krwi przeciwciał skierowanych przeciwko własnym plemnikom, co może być przyczyną bezpłodności.

U dojrzałych mężczyzn komórki nasienne szeregu spermatogenezy tworzą 4–8 warstw w różnych stadiach rozwojowych. Leżą między komórkami podporowymi, a nawet je przykrywają. Najbardziej obwodowo bezpośrednio przy błonie podstawnej kanalika znajdują się niewielkie kuliste, z dużym kulistym jądrem o zbitej chromatynie **spermatogonie**. Do okresu dojrzałości płciowej są one jedynym rodzajem komórek rozrodczych występujących w ścianie kanalików krętych. U osobników dojrzałych płciowo pod wpływem FSH przebiega spermatogeneza. Spermatogonie dzielą się mitotycznie w procesie spermatogoniogenezy. Nad nimi leżą **spermatocyty I rzędu**, największe spośród wszystkich komórek nasiennych. Posiadają duże kuliste jądra, w których uwidaczniają się chromosomy, i znajdują się w okresie wielkiego wzrostu. Spermatocyty I rzędu wstępują w I podział mejotyczny (redukcyjny), dzielą się na **spermatocyty II rzędu**, które są od nich o połowę mniejsze. Mają małe kuliste jądro także z luźno rozmieszczoną chromatyną, wstępują w II podział mejotyczny (ekwacyjny) i przekształcają się w znajdujące się nad nimi **spermatydy** zwane **spermidami.** Komórki te są niewielkie, kuliste lub owalne, przekształcają się w **plemniki** w procesie spermiogenezy. Dojrzewające plemniki znajdują się w świetle kanalika zwrócone główkami do wypustek komórek podporowych. Pod wpływem hormonu LH zachodzi wydzielanie testosteronu (**Fot. 151**).



Fot. 151. Jądro, kanalik nasienny (H+E)

Spermatogeneza

Pełen cykl spermatogenezy u człowieka trwa około 72–74 dni. Jest swoistym biologicznym, kontrolowanym hormonalnie procesem podziałów i transformacji, w którym z komórki macierzystej powstaje plemnik. Zachodzi on w kanalikach krętych jądra pod wpływem hormonów FSH i LH oraz odpowiedniego poziomu testosteronu. Poszczególne etapy spermatogenezy przebiegają z regularnością, precyzją i stabilnością. Spermatogeneza składa się z:
- **spermatocytogenezy:** przekształcania spermatogonii w spermatydy zawierające zredukowaną o połowę liczbę chromosomów,
- **spermiogenezy:** przekształcania spermatyd w plemniki (komórki o specyficznej budowie i funkcji).

Spermatogeneza charakteryzuje się:
- stałym czasem trwania i niezmiennością tego czasu,
- niezdolnością komórek zatrzymanych na jednym z etapów spermatogenezy do kontynuowania tego procesu.

Procesu spermatogenezy nie można przyspieszyć ani zwolnić, tylko zahamować. Hormonalnie można jedynie zwiększyć liczbę komórek plemnikotwórczych kończących ten proces (np. hamowanie apoptozy).

Spermatocytogeneza rozpoczyna się około 10. roku życia podziałami mitotycznymi spermatogonii. Spermatogonie leżą na błonie podstawnej kanalików krętych jądra, a ze względu na wygląd jądra komórkowego dzielimy je na:
- **spermatogonie Ad (z ciemnymi jądrami)** uważane za komórki rezerwowe (lub macierzyste), rzadko ulegają podziałom,
- **spermatogonie Ap (z jasnymi jądrami i równo rozproszoną chromatyną)** dzielące się mitotycznie, często bez całkowitej cytokinezy (powstają komórki połączone ze sobą mostkami cytoplazmatycznymi), tak że po drugim podziale mamy cztery spermatogonie B połączone mostkami cytoplazmatycznymi,
- **spermatogonie B (z jądrem zawierającym grudki chromatyny przy błonie jądrowej oraz wokół jąderka)**, po podziałach przekształcają się w spermatocyty I rzędu.

Powstałe ze spermatogonii B spermatocyty I rzędu przesuwają się w kierunku światła kanalika krętego, gdzie są całkowicie otaczane przez cytoplazmę (wypustki) komórek podporowych (Sertolego) i wchodzą w podział mejotyczny (profazę mejozy I).

Prespermatogeneza

Pierwotne komórki rozrodcze mnożą się. Część z nich przekształca się w spermatogonie płodowe, które degenerują, a reszta pozostaje w stadium spoczynkowym – prespermatogonialnym. Komórki prespermatogonialne mają dwie fazy rozmnażania: po urodzeniu oraz na początku okresu dojrzewania płciowego osobnika. Z ostatniego pokolenia prespermatogonii tworzą się spermatogonie.

Spermatogoniogeneza

Jest procesem wytworzenia się spermatogonii z prespermatogonii oraz różnicowania w spermatocyty I rzędu. W jego trakcie **spermatogonie** podlegają podziałom mitotycznym. Niektóre dają początek kolejnym generacjom spermatogonii, inne dzielą się (mitotycznie) i przekształcają w spermatocyty I rzędu.

Spermatocytogeneza

Rozpoczyna się po zakończonej mitozie spermatogonii, z których powstają spermatocyty I rzędu. Przechodzą one interfazę, wchodzą w profazę I podziału mejotycznego i powstają spermatocyty II rzędu. Drugi podział mejotyczny (podział ewakcyjny) kończy się powstaniem dwóch spermatyd.

Spermiogeneza

Jest procesem przekształcania spermatyd w plemniki i trwa około 3 tygodni. Dochodzi wówczas do:
- kondensacji chromatyny jądra komórkowego i zmiany kształtu jądra (zamiany histonów na protaminy, zaniku porów w otoczce jądrowej),
- wytworzenia akrosomu, dzięki akrozynie i hialuronidazie dochodzi do fuzji pęcherzyków z AG,
- wytworzenia aparatu ruchowego plemnika, czyli witki (aksonema 9x2+2); wyrasta z centrioli, otacza ją dziewięć włókien białkowych oraz białkowa osłonka,
- wytworzenia mankietu mitochondrialnego naprzeciw akrosomu, na zewnątrz od włókien białkowych witki,
- specjalizacji obszarów błony komórkowej, rejony: akrosomu, równikowy główki, tylny główki, początkowy odcinek witki, główny oraz końcowy odcinek witki; białka ważne dla zapłodnienia znajdują się tylko w rejonie akrosomu,
- redukcji cytoplazmy: na wysokości początkowego odcinka witki tworzy się ciałko resztkowe fagocytowane przez komórkę Sertolego; likwidacja mostków międzykomórkowych i uwolnienie plemnika.
- Podczas spermiogenezy chronologicznie zachodzą następujące po sobie fazy:
  - **faza Golgiego**,
  - **faza czapeczki**,
  - **faza akrosomu**,
  - **faza dojrzewania**.

W wyniku mejozy I podziału powstają dwa spermatocyty II rzędu, każdy z haploidalną liczbą chro-

mosomów (23), zbudowany z dwóch chromatyd. Spermatocyty II rzędu nie replikują DNA, ale szybko wchodzą w mejozę II podziału trwającą krótko, a w jej wyniku powstają dwa spermatydy. Mają po 1n liczbę chromosomów, tj. po 23 jednochromatydowe chromosomy. Wśród chromosomów spermatydy występują: 22 chromosomy somatyczne (autosomy) i jeden chromosom płciowy X lub Y.

Cykl nabłonka plemnikotwórczego

Jest to zespół przemian w nabłonku polegający na kolejnej wymianie wszystkich sześciu stadiów. W nabłonku wyróżnić można określoną liczbę powtarzających się ugrupowań komórkowych. W nabłonku plemnikotwórczym mężczyzny jest sześć układów komórek różnych etapów spermatogenezy powtarzających się cyklicznie, ułożonych w formie helisy. Sześć układów pojawia się w kolejności stadiów od **I** do **VI** (**to jeden cykl nabłonka plemnikotwórczego trwający 16 dni**). Jest to czas pomiędzy pojawieniem się stadium I jednego cyklu a I stadium drugiego cyklu. Potem sekwencja tych układów komórek jest powtórzona, aż łącznie zajdą w ten sposób cztery takie cykle (trwa to 64 dni). W ciągu tych 64 dni (cztery cykle) następuje powstanie plemników z komórki macierzystej. Kolejne sześć stadiów zachodzi po kolei w następujący sposób: spermatogonia Ap (18 dni) – spermatogonia B (9 dni) – spermatocyt I rzędu (23 dni) – spermatocyt II rzędu (l dzień) – spermatyda (23 dni) – plemnik. **Spermiacja** to proces utraty łączności plemnika z komórką Sertolego.

Plemnik

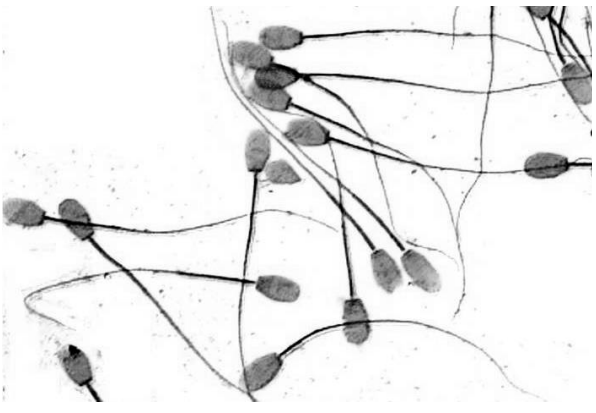
Dojrzały plemnik jest wysoce zróżnicowaną komórką niezdolną do podziału (**Fot 152**). Ma długość około 60 μm i składa się z: **główki**, **szyjki**, **wstawki** oraz **witki**.

Główka jest podobna kształtem do spłaszczonej gruszki, ma długość około 4–5 μm, szerokość około 2,5–3,5 μm. Zawiera jądro komórkowe ze skondensowaną chromatyną otoczone błoną jądrową, pozbawione porów, a na przedniej powierzchni pokryte akrosomem. W akrosomie znajdują się enzymy proteolityczne konieczne dla przejścia przez osłonkę przejrzystą oocytu (**hialuronidaza**, **akrozyna**, **fosfataza kwaśna**, **neuraminidaza**). Z tyłu akrosomu błona komórkowa plemnika ma zagłębienie zwane **pierścieniem równikowym**. Od strony szyjki główka jest wklęsła i tworzy wgłębienie zwane **dołkiem implantacyjnym**.

Szyjka jest najkrótszą częścią plemnika. Zawiera centriole ciałka podstawowego oraz tzw. część łączącą (z dziewięcioma włóknami grubymi wstawki i witki).

Wstawka ma grubość poniżej 1 μm i długość około 5–7 μm. Jej główną część stanowi aksonema o charakterystycznym układzie mikrotubul (dziewięć par obwodowych i jedna para centralna). Wzdłuż każdej pary obwodowej leżą tzw. włókna grube (zbudowane z filamentów pośrednich). We wstawce oprócz centralnie umieszczonej aksonemy znajduje się mankiet składający się z 20 wydłużonych mitochondriów ułożonych spiralnie, pomiędzy włóknami grubymi a błoną komórkową (pochewka mitochondrialna).

Witka jest najdłuższą częścią plemnika (około 45 μm). Jej szkielet tworzy aksonema, a włókna grube są otoczone przez okrężną osłonkę włóknistą (bez mitochondriów). Zawiera białka kurczliwe (**flaktynę** i **spermiozynę**) wywołujące charakterystyczny falisty ruch witki. Aparat ruchowy plemnika zlokalizowany jest w witce. W jej początkowej części – szyjce – znajdują się struktury łączące główkę plemnika z pozostałymi częściami witki. Zawiera dwie centriole, z których dystalna stanowi równocześnie ciałko podstawne witki i bierze udział w tworzeniu włókna aksonemalnego. Aksonema to podstawowy aparat ruchu plemnika i przebiega przez całą witkę, jest otoczona przez dziewięć w części głównej, a na końcu przez siedem włókien grubych i osłonkę. W części końcowej witki, o długości 5 μm, brak jest włókien grubych i osłonki włóknistej, a aksonema otoczona jest jedynie przez błonę komórkową.



Fot. 152. Rozmaz plemników (H+E)

Wyróżniamy **plemniki X** i **Y** w zależności od zawartych w nich chromosomów płciowych. Plemniki powstające podczas spermiogenezy i gromadzące się następnie w przewodzie najądrza są niedojrzałe (pozbawione zdolności ruchu i niezdolne do zapłodnienia). W najądrzu pod wpływem testosteronu dochodzi do ich dojrzewania.

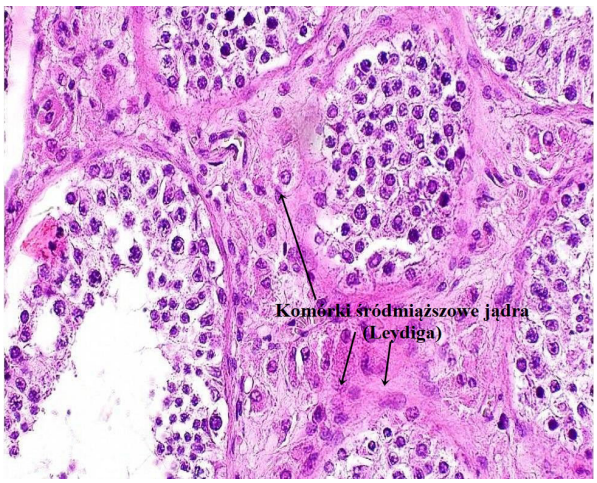
W odróżnieniu od biernego transportu plemników w męskim układzie płciowym, ich czynną wędrówkę w żeńskim układzie płciowym nazywamy migracją. **Ostatecznie zdolność do zapłodnienia komórki jajowej plemniki uzyskują w drogach rodnych kobiety (mogą tam żyć przez około 7 dni) w procesie tzw. kapacytacji (fizjologicznego uzdatniania)**, który jest procesem dalszego dojrzewania plemników w trakcie migracji w żeńskim układzie płciowym i jest konieczny do zapoczątkowania tzw. **reakcji akrosomalnej plemnika** niezbędnej do penetracji otoczki komórki jajowej. Kapacytacja jest niewykrywalna morfologicznie, rozpoczyna się od szybkiego napływu jonów wapnia do komórki, co wywołuje nasilenie ruchliwości plemnika (**hiperkinezę**). W błonie komórkowej dochodzi do obniżenia stosunku cholesterolu do fosfolipidów i utraty z powierzchni plemników resztek plazmy nasienia, która ma właściwości utrudniające zapłodnienie. Występuje też destabilizacja (częściowe upłynnienie) błony komórkowej plemnika. Czas potrzebny do kapacytacji u człowieka wynosi około 6 godzin. Ostatni etap dojrzewania plemników w trakcie migracji to reakcja akrosomalna, która polega na rozpadzie i uwolnieniu zawartości akrosomu po kontakcie plemnika z osłonką przejrzystą oocytu. Reakcja akrosomalna zapoczątkowana jest napływem jonów wapnia do plemnika. Uwolnienie enzymów proteolitycznych z akrosomu, np. proakrozyny, umożliwia plemnikom przejście przez otoczkę komórki jajowej. Podczas tej reakcji zmienia się struktura równikowego regionu błony główki plemnika, pozwalając na boczne, równikowe przylgnięcie plemnika do oolemy komórki jajowej, od którego zaczyna się proces zapłodnienia.

Komórki śródmiąższowe jądra

Nazywane są także **komórkami Leydiga**. Leżą w małych grupach w tkance łącznej znajdującej się pomiędzy kanalikami krętymi jądra, czasem również w tkance łącznej najądrza. Suma wszystkich komórek Leydiga tworzy **gruczoł śródmiąższowy jądra**. Komórki śródmiąższowe pokryte są licznymi drobnymi mikrokosmkami zapewniającymi bezpośredni kontakt z naczyniami włosowatymi. Są komórkami wielokątnymi, owalnymi, czasem wydłużonymi, z okrągłym, pęcherzykowym jądrem (czasami dwujądrzaste) z chromatyną o grubych ziarnach i jąderkiem (mogą być dwa). W kwasochłonnej cytoplazmie występują dobrze rozwinięte organelle (AG, RER, SER, mitochondria z tubularnymi grzebieniami), kropelki tłuszczu, ziarna lipofuscyny oraz krystaloidy Reinkego (białkowe wtręty o pałeczkowatym kształcie i nieznanej funkcji). Komórki śródmiąższowe jądra syntetyzują i wydzielają steroidowe hormony płciowe męskie androgeny. Najważniejszy z nich to testosteron. Oprócz testosteronu wydzielany jest **dihydrotestosteron** (DHT) i **androstendiol**. Do podstawowych funkcji testosteronu należą:

- w życiu płodowym rozwój narządów układu płciowego męskiego,
- regulacja kształtowania się drugorzędowych cech płciowych (owłosienie, budowa ciała), zwiększanie masy mięśni szkieletowych, synteza cząsteczek i makrocząsteczek (działanie anaboliczne na syntezę białek),
- utrzymanie prawidłowego przebiegu spermatogenezy, produkcja DHT oraz 17β-estradiolu.

Oprócz androgenów komórki śródmiąższowe jądra wydzielają: oksytocynę (zwiększa kurczliwość komórek mioidalnych znajdujących się w błonie własnej), hormon melanotropowy (MSH), endorfiny (pobudzają komórki podporowe jądra), TGF-β (wpływa na wydzielanie FSH z przysadki mózgowej) (**Fot. 153**).



Fot. 153. Jądro, kanalik nasienny, komórki Leydiga (H+E)

Aspekt kliniczny

Nowotwory jąder są to guzy złośliwe, które występują najczęściej u młodych mężczyzn. Charakteryzują się tym, że w jednym guzie mogą znajdować się fragmenty nowotworowe wywodzące się z całkowicie różnych komórek. Rak może ograniczać się do jednego lub do obu jąder. Wówczas dzielimy je na **nasieniakowate** i **nienasieniakowate**, a ich leczenie różni się od siebie. Przyczyny powstawania nowotworu nie są do końca znane, jednak mogą mieć związek z dziedziczeniem. Do czynników sprzyjających występowaniu nowotworu możemy zaliczyć: nawracające infekcje (stany zapalne jąder oraz najądrzy), przebyty nowotwór jądra, przebytą w przeszłości operację przepukliny pachwinowej, niezstąpienie jądra do moszny, predyspozycje genetyczne, nieprawidłowości w czynności kanalików plemnikotwórczych, zanieczyszczone środowisko, siedzący tryb życia, zakażenie wirusem HIV.

Układ podwzgórze–przysadka–gonada

Z wyniosłości pośrodkowej podwzgórza do układu naczyń wrotnych przysadki wydzielana jest GnRH (gonadoliberyna, luliberyna), która stymuluje pulsacyjne uwalnianie z przedniego płata przysadki gonadotropin LH i FSH. Komórkami docelowymi dla LH są komórki Leydiga w gruczole śródmiąższowym jądra. LH aktywuje enzymy uczestniczące w procesie steroidogenezy jądra, dzięki czemu wytwarzany jest testosteron. FSH działa pobudzająco na komórki Sertolego. Ważnym mechanizmem w regulacji czynności osi podwzgórze–przysadka–jądro jest mechanizm ujemnego sprzężenia zwrotnego, w którym odpowiednio wysoki poziom testosteronu we krwi hamuje wydzielanie GnRH przez podwzgórze i gonadotropin, głównie LH, przez przysadkę. Białkowe produkty komórek Sertolego zarówno hamują (**inhibina**), jak i pobudzają (**aktywina**) wydzielanie FSH przez przysadkę.

Mechanizm działania androgenów

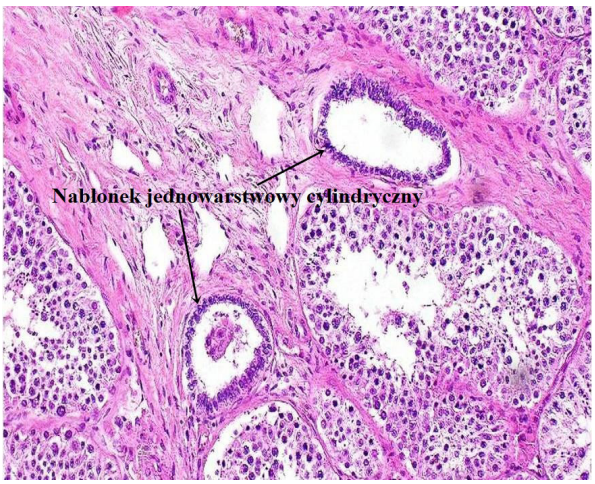
Komórki gruczołu śródmiąższowego jądra wytwarzają androgeny, głównie testosteron. W tkankach obwodowych z testosteronu powstaje DHT, który jest najaktywniejszym biologicznie androgenem. Źródłem androgenów jest również kora nadnerczy – powstaje tutaj dehydroepiandrosteron (DHEA).

Biologiczne efekty działania androgenów różnią się w zależności od okresu życia, w którym działają. W okresie życia płodowego około 8.–20. tygodnia wywołują różnicowanie wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych. W okresie okołoporodowym, od około 8. miesiąca ciąży do 4. miesiąca po urodzeniu, uczestniczą w procesie zstępowania jąder do moszny oraz prawdopodobnie w różnicowaniu płciowym podwzgórza i wyższych pięter mózgu odpowiedzialnych za płeć psychiczną. W okresie dojrzewania i dojrzałości płciowej możemy obserwować efekty:

- **androgenne:** androgeny współuczestniczą w inicjacji i regulacji spermatogenezy, wywołują rozwój i utrzymują drugo- i trzeciorzędowe cechy płciowe męskie oraz popęd płciowy,
- **metaboliczne:** androgeny mają pobudzający wpływ na czynność wątroby oraz układu krwiotwórczego, mięśniowego, kostnego.

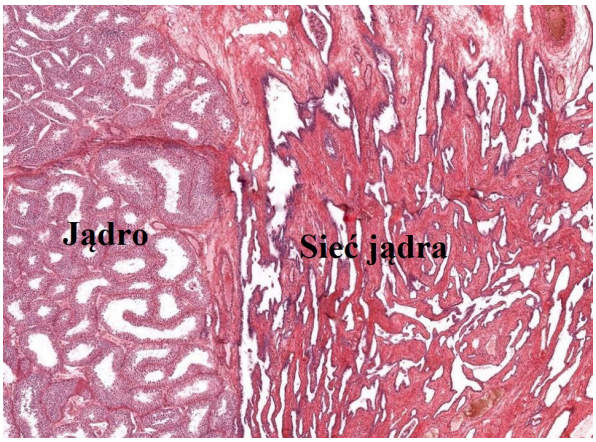
Przewody wyprowadzające jądra

Zaliczamy do nich kanaliki proste, kanaliki sieci jądra. Po wyjściu z kanalików krętych plemnikotwórczych, jeszcze na terenie jadra, plemniki dostają się do pierwszych odcinków wyprowadzających, czyli kanalików prostych. Są to krótkie kanaliki łączące kanaliki nasienne z siecią jadra. Pokryte są nabłonkiem jednowarstwowym cylindrycznym spoczywającym na błonie podstawnej wzmocnionej przez komórki mioidalne (**Fot. 154**).

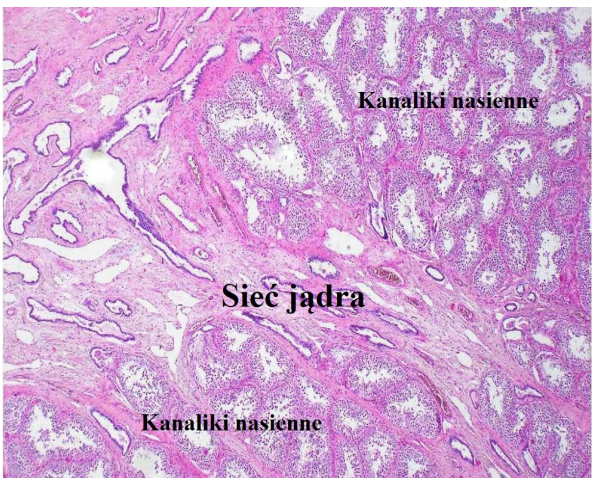


Fot. 154. Kanaliki proste (H+E)

Z kanalików prostych plemniki dostają się do sieci jądra, która w tkance łącznej śródjadrza tworzy labirynt łączących się ze sobą kanalików (kanaliki sieci jądra). Pokrywa je nabłonek jednowarstwowy sześcienny lub jednowarstwowy płaski (**Fot. 155, 156**).



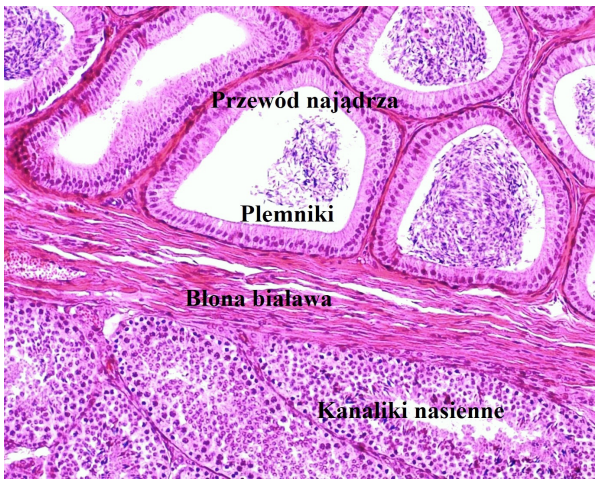
Fot. 155. Sieć jądra (H+E)



Fot. 156. Sieć jądra (H+E)

Najądrze

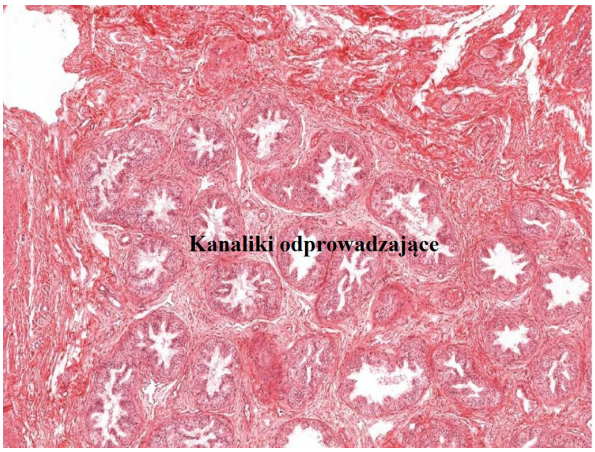
Plemniki uwolnione z jądra nie są jeszcze w pełni funkcjonalne. Aby uzyskać pełną dojrzałość i sprawność, muszą przebywać w najądrzu. W trakcie tego pobytu dokonują się zmiany w ich metabolizmie, budowie błony komórkowej, dochodzi do dalszej kondensacji jądra komórkowego, a także nabywania przez nie zdolności ruchu. Okres przebywania plemników w najądrzu nie jest stały i wynosi od kilku do kilkunastu dni (2–12 dni). Z sieci jądra wychodzą kanaliki odprowadzające tworzące pierwszy odcinek najądrza. Przewody te łączą się w jeden silnie poskręcany przewód najądrza długości około 3–5 m. Anatomicznie najądrze składa się z **głowy**, **trzonu** i **ogona**, a histologicznie wyróżnia się w nim: **kanaliki odprowadzające jądra** oraz **przewód najądrza** (**Fot. 157**). Kanaliki odprowadzające jądra wchodzą do głowy najądrza i uchodzą do zwiniętego przewodu najądrza zajmującego część głowy trzon oraz ogon narządu. Dystalny odcinek przewodu najądrza opuszcza ogon narządu i przekształca się w nasieniowód. Dzięki ruchom perystaltycznym przewodu najądrza plemniki przesuwane są do nasieniowodu podczas pierwszej fazy wytrysku. W najądrzu plemniki podlegają dojrzewaniu czynnościowemu, które polega na uzyskaniu przez nie zdolności do poruszania się szybkim ruchem prostoliniowym, pokryciu główki plemników białkami umożliwiającymi rozpoznanie i związanie do komórki jajowej, substancjami immunosupresyjnymi chroniącymi przed rozpoznaniem przez układ immunologiczny kobiety i zmianach w metabolizmie. Jednym ze składników wydzieliny najądrzy jest α-glukozydaza obojętna, która oznaczana w plazmie nasienia, jest markerem czynności najądrzy i pozwala na różnicowanie azoospermii obstrukcyjnej od sekrecyjnej. Czynność sekrecyjna najądrza kontrolowana jest przez testosteron, a aktywność skurczowa przewodu najądrza – przez nerwowy układ autonomiczny.



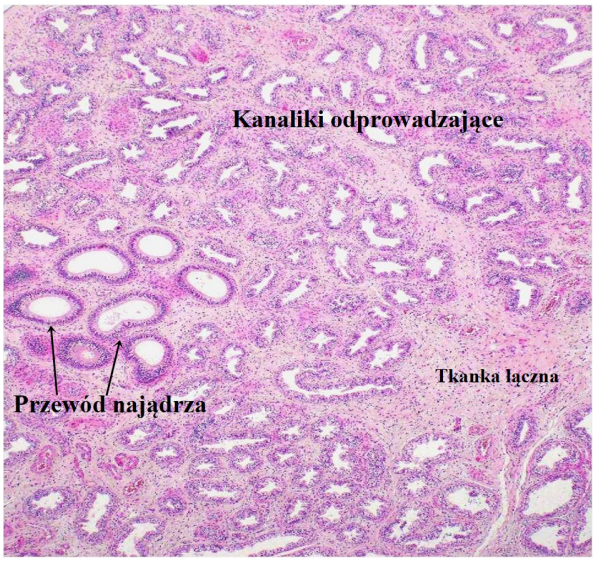
Fot. 157. Jądro z najądrzem (H+E)

Kanaliki odprowadzające jądra

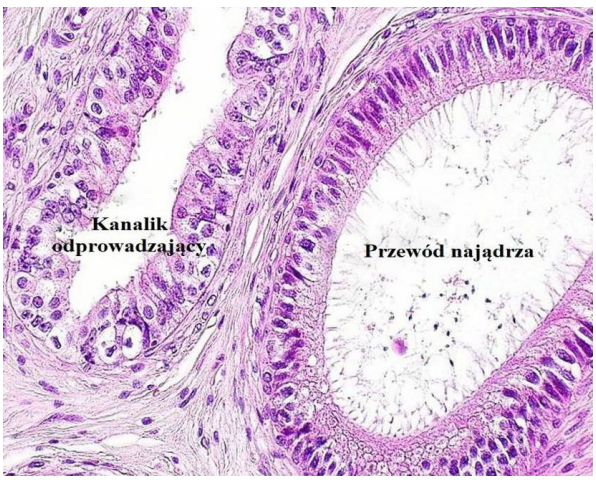
Wyścielone są nabłonkiem jednowarstwowym z komórkami o różnej wysokości, co sprawia, że w przekroju poprzecznym mają pofałdowane światło. Nabłonek kanalików odprowadzających spoczywa na błonie podstawnej otoczonej przez tkankę łączną włóknistą luźną wzmocnioną przez pokład okrężny miocytów (**Fot. 158–160**). W nabłonku występują trzy rodzaje komórek:



Fot. 158. Kanaliki odprowadzające (H+E)



Fot. 159. Kanaliki odprowadzające (H+E)



Fot. 160. Głowa najądrza – kanaliki odprowadzające, przewód najądrza (H+E)

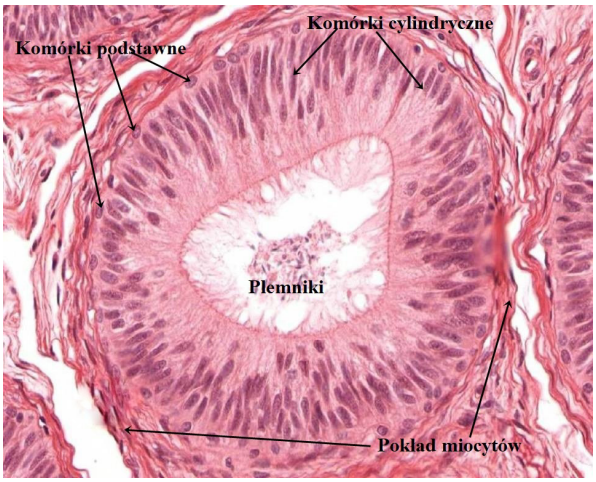
- **walcowate:** pokryte rzęskami poruszającymi się w kierunku przewodu najądrza,
- **sześcienne** (gruczołowe): o jasnej cytoplazmie, pokryte mikrokosmkami,
- **podstawne:** występujące pomiędzy podstawnymi częściami komórek cylindrycznych i sześciennych; spoczywają na błonie podstawnej, ale nie dochodzą do powierzchni nabłonka, są ubogie w organelle komórkowe.

Przewód najądrza

Jest pojedynczy, kręty, ma długość kilku metrów. Plemniki są w nim przesuwane dzięki jego perystaltyce, która powoduje także przejście plemników z najądrza do nasieniowodu w pierwszej fazie wytrysku. Jeśli wytrysk nie następuje przez dłuższy czas, gromadzące się plemniki ulegają lizie i fagocytozie lub też są spontanicznie przemieszczane do dalszych odcinków układu płciowego i usuwane przez cewkę moczową. Przewód najądrza rozpoczyna się w głowie najądrza, wypełnia trzon i ogon narządu. Światło jest regularne, a średnica zwiększa się wraz ze zbliżaniem do końca przewodu najądrza. Towarzyszy temu stopniowe zmniejszanie wysokości komórek wyścielającego go nabłonka. Przewód najądrza wyścielony jest nabłonkiem dwurzędowym walcowatym, w którym występują dwa główne rodzaje komórek:

- **walcowate:** pokryte długimi, nietypowymi mikrokosmkami (stereocyliami); jądro znajduje się w części podstawnej, a nad nim AG, RER i lizosomy; bliżej powierzchni szczytowej znajdują się pęcherzyki pinocytarne oraz ziarnistości wydzielnicze,
- **podstawne:** leżące na błonie podstawnej; nie dochodzą do powierzchni nabłonka; są małe o zaokrąglonym kształcie, ubogie w organelle, uważane za komórki prekursorowe dla komórek walcowatych.

Pomiędzy komórkami przewodu najądrza występują liczne limfocyty cytotoksyczne i limfocyty NK (ochrona przed antygenami plemników). Nabłonek przewodu najądrza spoczywa na cienkiej błonie podstawnej otoczonej przez tkankę łączną włóknistą luźną z licznymi włóknami kolagenowymi, naczyniami włosowatymi i zakończeniami nerwowymi należącymi do układu autonomicznego. W miarę przebiegu w kierunku nasieniowodu zwiększa się ilość miocytów ułożonych okrężnie za błoną podstawną. W końcowej części najądrza tworzą one już dwa lub trzy pokłady określane mianem błony mięśniowej najądrza (**Fot. 161**).



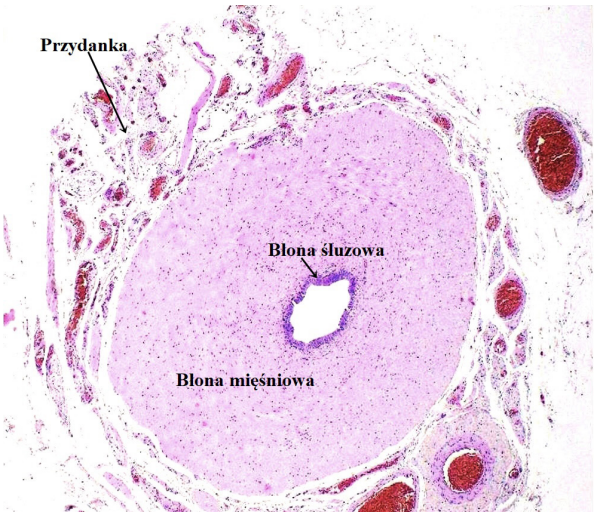
Fot. 161. Przewód najądrza (H+E)

Podstawowe funkcje najądrza:

- magazynowanie plemników (końcowy odcinek przewodu najądrza, a także początkowy odcinek nasieniowodu),
- dojrzewanie plemników w obecności wysokiego stężenia androgenów zapewnianego przez **ABP**,
- absorpcja płynu kanalikowego – w kanalikach odprowadzających jądra oraz w początkowym odcinku przewodu najądrza wchłaniane jest 90% płynu, co powoduje przepływ płynu produkowanego w kanalikach krętych jądra w kierunku najądrza (warunkiem absorpcji jest obecność testosteronu w postaci wolnej i związanej z ABP),
- wchłanianie przez komórki walcowate **testosteronu** oraz **inhibiny**,
- wydzielanie substancji wpływających na dojrzewanie plemników, takich jak: **glikoproteiny**, **glicerolfosforylocholina**, **kwas sialowy** (związki te zasłaniają receptory błonowe zlokalizowane na główkach plemników, ulegają rozkładowi dopiero w drogach rodnych kobiety) i **karnityna** (warunkuje prawidłową funkcję miocytów najądrza, a wraz z jonami Ca^{2+} i białkiem CRBP wiążącym witaminę A wpływa na uzyskanie przez plemniki zdolności ruchu),
- fagocytoza i trawienie zdegenerowanych plemników.

Nasieniowód

Jest przedłużeniem przewodu najądrza, długości około 35–50 cm. Jest parzystym narządem rurowym, który łączy przewód najądrza z częścią sterczową cewki moczowej męskiej. Wyróżnia się część moszną, pachwinową i miedniczną (w miednicy mniejszej). Część pachwinowa nasieniowodu wraz tętnicą jądrową, splotem wiciowatym, tętnicą i żyłami nasieniowodu, splotem nerwowym jądrowym, nerwami nasieniowodu oraz naczyniami limfatycznymi wchodzi w skład powrózka nasiennego. Dystalna poszerzona część miednicza nasieniowodu (w pobliżu gruczołu krokowego) nosi nazwę bańki, w której przechowywane są plemniki. Łączy się z przewodem odprowadzającym pęcherzyka nasiennego na tylnej powierzchni gruczołu krokowego. Od miejsca połączenia tych przewodów powstaje przewód wytryskowy, który po wniknięciu do gruczołu krokowego uchodzi do cewki moczowej na wzgórku nasiennym. Głównym zadaniem nasieniowodu jest transport plemników w czasie ejakulacji. Komórki gruczołowe bańki nasieniowodu wytwarzają wydzielinę pobudzającą plemniki do ruchu. Histologicznie ściana nasieniowodu składa się z trzech błon: **śluzowej**, **mięśniowej** oraz **przydanki**.



Fot. 162. Nasieniowód (H+E)

Błona śluzowa wytwarza podłużne fałdy, przez co na preparatach histologicznych światło nasieniowodu jest małe, nieregularne, o gwiazdkowatym kształcie. Na powierzchni błony śluzowej znajduje się nabłonek początkowo dwurzędowy, w dalszej części jednowarstwowy walcowaty. W odróżnieniu od przewodu najądrza komórki walcowate nabłonka nasieniowodu mają mniejszą wysokość oraz niższe mikrokosmki, które zanikają w pobliżu bańki nasieniowodu. Nabłonek spoczywa na błonie podstawnej, pod którą leży blaszka właściwa zbudowana z tkanki łącznej włóknistej luźnej z licznymi włóknami sprężystymi.

Błona mięśniowa, najlepiej rozwinięta, składa się z trzech pokładów miocytów. W warstwie **wewnętrznej** (sąsiadującej z błoną śluzową) miocyty ułożone są **podłużnie**, w warstwie **środkowej** ich układ jest **okrężny**, a w warstwie **zewnętrznej** ponownie **podłużny**. Duża grubość błony mięśniowej i charakterystyczne ułożenie miocytów w pęczki pozwala na szybkie przesuwanie plemników z najądrza do cewki moczowej.

Przydanka zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej. Zawiera naczynia krwionośne, chłonne i włókna nerwowe. Łączy nasieniowód z otoczeniem (**Fot. 162**).

Aspekt kliniczny

Wazektomia, czyli przecięcie nasieniowodów, jest jedną z metod antykoncepcji dla mężczyzn. To mikrochirurgiczna procedura, która jest bezpieczna, prosta, a co najważniejsze – charakteryzuje ją bardzo wysoką skuteczność sięgająca do 99%. Polega na przecięciu i podwiązaniu nasieniowodów, które są odpowiedzialne za transport plemników do ejakulatu. Po wazektomii męskie hormony płciowe są wytwarzane tak jak wcześniej, a wygląd, zapach czy ilość nasienia nie ulegają zmianie. Jedyną różnicą jest brak plemników w ejakulacie. Odwracalność zabiegu jest możliwa, ale nie zawsze skuteczna, dlatego przed jego wykonaniem mężczyzna powinien zdeponować w banku nasienia próbki. Takiego nasienia można użyć do zapłodnienia metodą inseminacji lub *in vitro*. Do tego ostatniego zabiegu można wykorzystać też plemniki pobrane bezpośrednio z jądra pod warunkiem, że nie zniszczyły ich przeciwciała. Zabieg *in vitro* ma skuteczność na poziomie około 40%.

Gruczoły dodatkowe układu płciowego męskiego

Do gruczołów dodatkowych układu płciowego męskiego zalicza się: **pęcherzyki nasienne (gruczoły pęcherzykowe)**, **gruczoł krokowy (prostata, stercz)** oraz **gruczoły opuszkowo-cewkowe**.

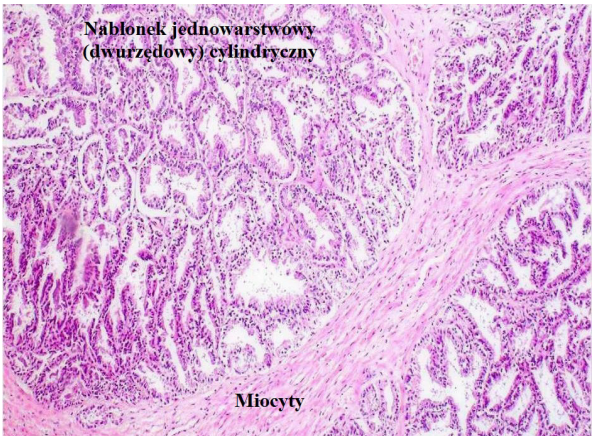
Pęcherzyki nasienne

Są to parzyste gruczoły, uchyłki nasieniowodu, położone na tylnej powierzchni pęcherza moczowego, tuż powyżej gruczołu krokowego, o długości około 5 cm i objętości około 3–4 ml. Dalszy koniec cewki (stanowiący część wydzielniczą gruczołu) jest szerszy i ślepo zakończony, a bliższy zwęża się i uchodzi w postaci przewodu wyprowadzającego do bańki nasieniowodu. Ich wydzielina stanowi 70–80% objętości ejakulatu (plazmy nasienia) i ma odczyn zasadowy (pH około 8–9), jest jasna i lepka, pobudza plemniki do ruchu. Jest bogata we fruktozę (substancję energetyczną dla plemników), PGs (pobudzają ruch) oraz seminogelinę, która odpowiada za koagulację nasienia. Fruktoza uważana jest za wskaźnik czynności pęcherzyków nasiennych i może być oznaczana w plazmie nasienia. Wydzielanie pęcherzyków nasiennych pobudzają androgeny, a hamują estrogeny. Ściana pęcherzyków wydzielniczych ma budowę podobną do budowy ściany nasieniowodu i składa się z: **błony śluzowej**, **błony mięśniowej** oraz **przydanki**.

Błona śluzowa zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej (dużo włókien sprężystych), tworzy liczne fałdy i zagłębienia (dające obraz jam o różnej wielkości). Wyścielona jest nabłonkiem dwurzędowym walcowatym składającym się z komórek walcowatych wysokich, bezrzęskowych, o silnych właściwościach sekrecyjnych (gruczołowych), i komórek podstawnych (przypodstawnych).

Błona mięśniowa zbudowana jest z miocytów ułożonych w dwa pokłady: wewnętrzny – okrężny i zewnętrzny – podłużny.

Przydanka zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej (z włóknami sprężystymi i kolagenowymi) (**Fot. 163**).



Fot. 163. Pęcherzyki nasienne (H+E)

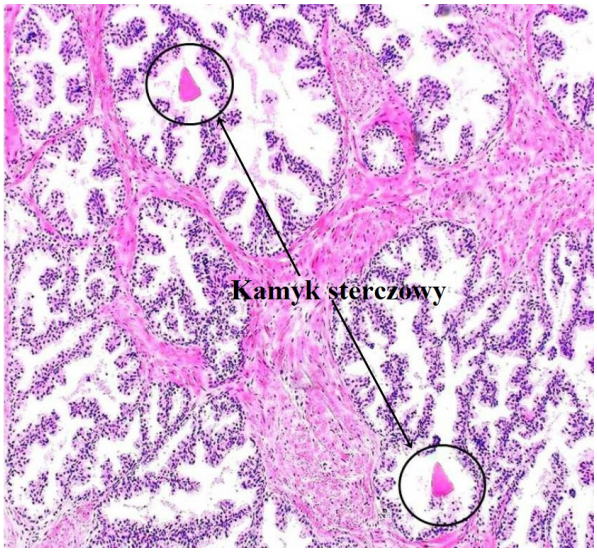
Gruczoł krokowy (stercz, prostata)

Jest nieparzystym gruczołem położonym poniżej pęcherza moczowego. Otacza początkowy

odcinek cewki moczowej męskiej po jej wyjściu z pęcherza moczowego. Miąższ gruczołu krokowego zbudowany jest z gruczołów cewkowo-pęcherzykowych, które kończą się przewodzikami stercza uchodzącymi do cewki moczowej wokół wzgórka nasiennego. Gruczoł krokowy zbudowany jest z trzech płatów: **lewego**, **prawego** i **środkowego**. W zaawansowanym wieku płat środkowy ulega przerostowi, co może być przyczyną zwężenia światła cewki moczowej i kłopotów z oddawaniem moczu. Od zewnątrz otoczony jest torebką włóknistą, pod którą występuje kilka pokładów miocytów. Mięśniówka wraz z włóknami kolagenowymi wnika do wnętrza narządu i dzieli go na słabo zaznaczone zraziki. Części wydzielnicze i przewody odprowadzające gruczołu otoczone są zrębem zbudowanym z substancji podstawowej, miocytów, fibroblastów i włókien kolagenowych. Miąższ podzielony jest pasmami mięśniówki gładkiej oraz tkanki łącznej na nieregularne jednostki zbudowane z 30–50 oddzielnych gruczołów o budowie cewkowo-pęcherzykowej. Przewody wyprowadzające dwóch sąsiadujących gruczołów bardzo często łączą się ze sobą i w ten sposób ich liczba wynosi od około 25–30. Uchodzą one do cewki moczowej w pobliżu ujścia przewodów wytryskowych. Gruczoły cewkowo-pęcherzykowe prostaty tworzą trzy grupy ułożone koncentrycznie wokół cewki moczowej:

- **gruczoły błony śluzowej:** niewielka grupa gruczołów uchodzących bezpośrednio do cewki moczowej,
- **gruczoły błony podśluzowej:** większa grupa gruczołów uchodzących do cewki moczowej krótkimi przewodami odprowadzającymi,
- **gruczoły główne:** największa grupa gruczołów leżących najbardziej obwodowo i posiadających najdłuższe przewody odprowadzające.

Nabłonek wyścielający części wydzielnicze gruczołów prostaty jest zróżnicowany. Najczęściej występuje nabłonek dwurzędowy walcowaty oraz typowy nabłonek jednowarstwowy walcowaty. Może występować też nabłonek jednowarstwowy sześcienny lub jednowarstwowy płaski. Wysokość komórek nabłonkowych ulega zmianom pod wpływem działania hormonów płciowych. Androgeny zwiększają wysokość komórek oraz pobudzają wydzielanie, natomiast estrogeny zmniejszają wysokość nabłonka i hamują wydzielanie. Nabłonek gruczołowy prostaty spoczywa na cienkiej błonie podstawnej, pod którą znajduje się blaszka właściwa (tkanka łączna włóknista luźna z licznymi włóknami kolagenowymi i sprężystymi). Błona śluzowa otoczona jest przez liczne pęczki miocytów o różnej grubości. W świetle pęcherzyków i cewek gruczołu krokowego spotyka się często owalne lub okrągłe twory o budowie warstwowej. Noszą one nazwę **kamyków** albo **ciałek sterczowych**. Zbudowane są ze skondensowanych, czasem zwapnianych białek i węglowodanów. Ich liczba wzrasta wraz z wiekiem (**Fot. 164**). W pobliżu ujścia do cewki moczowej nabłonek może przechodzić w nabłonek jednowarstwowy sześcienny lub przejściowy.



Fot. 164. Prostata (H+E)

Wydzieliną gruczołu krokowego jest płyn (sok) sterczowy o kwaśnym odczynie (pH 4,5–5,5). Zawiera on duże ilości kwasu cytrynowego, kwaśnej fosfatazy, cynku i proteinaz. Kwas cytrynowy jest uważany za wskaźnik czynności gruczołu krokowego i może być oznaczany w plazmie nasienia metodą spektrofotometryczną. Poliaminy (spermina, spermidyna i putreiscyna) są cząsteczkami o dodatnim ładunku i zasadowym odczynie. Łatwo łączą się z cząsteczkami kwaśnymi lub o ujemnym ładunku elektrycznym, jak jony fosforanowe, fosfolipidy czy kwasy nukleinowe. Poliaminy mogą być utleniane przez oksydazę diaminową do aldehydów, które są toksyczne dla bakterii i plemników oraz odpowiadają za charakterystyczny zapach nasienia. Cynk ma działanie antybakteryjne i jest składnikiem wielu metaloproteinaz. Antygen specyficzny dla prostaty (ang. *prostate specific antigen*, PSA) wydzielany w dużych ilościach do nasienia jest proteinazą serynową i odpowiada za upłynnianie nasienia poprzez trawienie seminogeliny – białka powodującego koagulację nasienia, wydzielanego przez pęcherzyki

nasienne. Wydzielina stercza stanowi około 15–30% objętości nasienia. Plemniki zawieszone w wydzielinie stercza zachowują lepsze parametry ruchu i lepszą stabilizację chromatyny. Kwaśne pH wydzieliny gruczołu krokowego podtrzymuje ruch plemników, a cynk obecny w wysokich stężeniach odpowiada za utrzymanie prawidłowej struktury DNA plemników.

Aspekt kliniczny

Zapalenie prostaty to choroba zapalna, która dotyka mężczyzn w różnym wieku. Może mieć formę ostrą lub przewlekłą. Przewlekła odmiana zapalenia może wskazywać na zespół bólowy miednicy mniejszej. Leczenie, objawy oraz diagnostyka tego schorzenia różnią się w zależności od jego postaci. Pierwszymi objawami są zwykle: częste oddawanie moczu z silnym uczuciem parcia, pieczenie przy oddawaniu moczu oraz ból w okolicy krocza. Ostre zapalenie prostaty jest poważną chorobą, której towarzyszy czasem obecność bakterii w krwi. Zapalenie przewlekłe prostaty bakteryjne powstaje na skutek niewystarczającego wyleczenia zapalenia ostrego prostaty. Powodują je mikroorganizmy. Ponadto schorzenie może być powikłaniem np. gruźlicy. W zapaleniu przewlekłym prostaty niebakteryjnym nie są znane przyczyny dolegliwości, chociaż ta postać jest najczęściej występująca. Prawdopodobnie spowodowane jest ono przez kumulację wielu czynników, np. zaburzeń w regulacji nerwowej, napięcia mięśni prostaty czy cewki moczowej.

Rak prostaty (stercza, gruczołu krokowego) zajmuje u mężczyzn drugie miejsce w zestawieniu zapadalności i umieralności z powodu nowotworów złośliwych. Liczba diagnozowanych chorych z rakiem prostaty rośnie w większości rozwiniętych krajów świata, głównie w wyniku upowszechnienia się oznaczania stężenia markera nowotworowego PSA w surowicy u osób bez klinicznych objawów raka prostaty (tzw. skrining), dzięki większej świadomości zdrowotnej oraz wydłużaniu się długości życia mężczyzn. Prawdopodobieństwo zachorowania na raka prostaty rośnie wraz z wiekiem. Rzadko rozpoznawany jest poniżej 40. rokiem życia, a szczyt zachorowania występuje około 65.–70. roku życia. Do czynników ryzyka należy spożywanie produktów bogatotłuszczowych, otyłość oraz obciążenie genetyczne.

Gruczoły opuszkowo-cewkowe (Cowpera)

Są parzystymi gruczołami, każdy ma wielkość ziarna grochu (5–8 mm średnicy), koloru żółtobrązowego. Leżą w przeponie moczowo-płciowej na wysokości części błoniastej cewki moczowej męskiej. Czasem nie tworzą zwartej struktury, są rozproszone pomiędzy mięśniami. Należą do gruczołów złożonych, o budowie cewkowo-pęcherzykowej. Każdy gruczoł podzielony jest tkanką łączną włóknistą luźną (z miocytami i włóknami mięśniowymi szkieletowymi) na zraziki. Odcinki wydzielnicze gruczołu pokryte są nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym, a wysokość komórek nabłonka zależy od stanu czynnościowego gruczołu (komórki wypełnione wydzieliną stają się niższe). Ich budowa jest typowa dla komórek wydzielających śluz (jądro spłaszczone w przypodstawnej części komórki, cytoplazma jasna z licznymi pęcherzykami wydzielniczymi). Od odcinków wydzielniczych odchodzą przewody wyprowadzające długości 3–4 cm, uchodzące do części błoniastej cewki moczowej męskiej. Wyścielone są nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym zmieniającym się w pobliżu ujścia w nabłonek wielowarstwowy walcowaty. Gruczoły opuszkowo-cewkowe wydzielają śluz. Wydzielina, którą produkują gruczoły Cowpera, to preejakulat (płyn ejakulacyjny). Jest przezroczysty, śluzowaty i lepki, wydzielany podczas pobudzenia seksualnego. Ułatwia przechodzenie nasienia oraz stymuluje ruchliwość plemników. Ma odczyn zasadowy, dzięki czemu chroni plemniki przed kwaśnym odczynem cewki moczowej i pochwy. Zawiera galaktozę i kwas sjalowy. Podczas wytrysku wydzielina gruczołów Cowpera jest wydalana najwcześniej, co ułatwia przechodzenie nasienia przez cewkę moczową. Ponadto jest naturalnym lubrykantem.

Nasienie

Gęsty, nieprzeźroczysty płyn o pH 7,4. Złożony jest z osocza nasienia (wydzielina 70% pęcherzyków nasiennych, 20% gruczołu krokowego) oraz plemników (10%). W 1 ml nasienia znajduje się około 250–300 mln plemników. Zachowują żywotność co najmniej przez 10–20 godzin. U dorosłego mężczyzny codziennie może powstać ponad 100 mln plemników. Najlepszymi warunkami dla powstających plemników jest temperatura o 3–5°C niższa niż ciepłota ciała.

Parametry nasienia

Badanie nasienia to podstawa diagnostyki niepłodności u mężczyzn. Służy ono ocenie jakości plemników, ich liczby oraz aktywności w oparciu o normy wytyczone przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization, WHO) w 2010 roku. W trakcie badania analizowane są ogólne parametry nasienia, takie jak objętość i lepkość ejakulatu, czas upłynnienia, pH, wygląd nasienia, ogólna liczba plemników w nasieniu, liczba plemników w 1 ml ejakulatu, odsetek żywych i poruszających się plemników, a także ewentualna aglutynacja (zgrupowanie) plemników i stopień jej zaawansowania. W rozszerzonym badaniu nasienia ocenia się dodatkowo budowę plemników i określa proporcje pomiędzy prawidłowo zbudowanymi plemnikami oraz tymi, u których występują uszkodzenia strukturalne:

- objętość ejakulatu ≥ 1,5 ml,
- całkowita liczba plemników w ejakulacie ≥ 39 mln,
- koncentracja plemników (liczba plemników w 1 ml nasienia) ≥ 15 mln,
- ogólny odsetek ruchliwych plemników (ruch postępowy i niepostępowy) ≥ 40%,
- odsetek plemników o ruchu postępowym ≥ 32%,
- żywotność plemników (odsetek plemników żywych) ≥ 58%
- morfologia plemników (odsetek plemników o całkowicie prawidłowej budowie) ≥ 4%,
- pH ≥ 7,2.

Aspekt kliniczny

W ocenie płodności męskiej koniecznym i niezbędnym badaniem jest ocena nasienia. Ostatnie badania WHO wykazały udział mężczyzn w niepłodności u 51% par. Najczęściej stwierdzane są takie anomalie nasienia, jak: zbyt mała liczba plemników, nieprawidłowa ich ruchliwość czy morfologia. Czynników, które mogą powodować niepłodność mężczyzn, jest wiele. To m.in. ogólny stan organizmu, zaburzenia równowagi hormonalnej, stan układu nerwowego.

Do najczęstszych nieprawidłowości nasienia należą: **aspermia** (brak nasienia), **azoospermia** (brak plemników), **hypospermia** (mała objętość nasienia), **oligozoospermia** (obniżona liczba plemników), **astenozoospermia** (obniżona ruchliwość plemników), **teratozoospermia** (zwiększona liczba plemników z defektami morfologicznymi).

Prącie

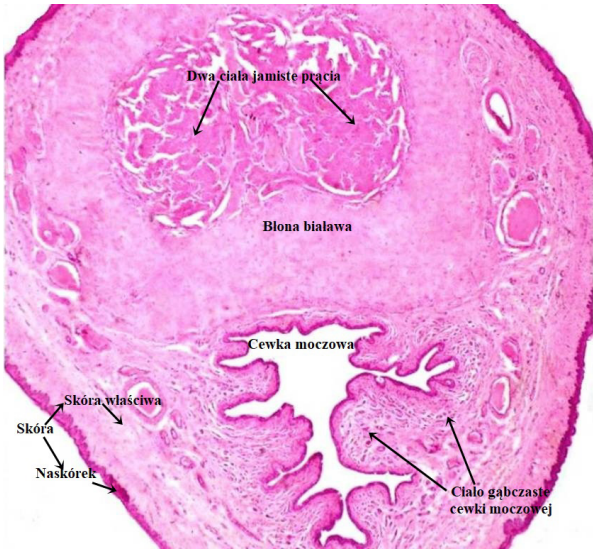
Anatomicznie w budowie prącia wyróżnia się nieruchomą część tylną – nasadę – połączoną z przeponą moczowo-płciową kośćmi łonowymi i spojeniem łonowym oraz ruchomy odcinek, na który składa się część pośrednia (trzon) oraz przednia (żołądź), stożkowate zgrubienie oddzielone od trzonu wgłębieniem zwanym rowkiem wieńcowym. W budowie prącia najważniejszą rolę odgrywają trzy struktury wzwodowe, z których każda otoczona jest przez błonę białawą zbudowaną z tkanki łącznej włóknistej zwartej o utkaniu regularnym. Prącie utworzone jest z parzystych ciał jamistych i nieparzystego ciała gąbczastego obejmującego cewkę moczową. Odnogi ciał jamistych prącia przykryte są mięśniami kulszowo-jamistymi i przytwierdzone do gałęzi dolnej kości łonowej. Od zewnątrz prącie pokryte jest **skórą** zbudowaną z **naskórka** i **skóry właściwej**.

Dwa ciała jamiste prącia

Gruba łącznotkankowa błona biaława otacza dwa ciała jamiste prącia, przedzielając je łącznotkankową przegrodą. Położone są po stronie grzbietowej prącia. Mają gąbczaste utkanie zbudowane z systemu jam wyścielonych śródbłonkiem i oddzielonych od siebie beleczkami łącznotkankowymi (tkanką łączną włóknistą zwartą z licznymi włóknami sprężystymi i miocytami). Jamy w części środkowej prącia są większe niż w części obwodowej, występują w nich specyficzne połączenia tętniczo-żylne.

Ciało gąbczaste

Ciało gąbczaste rozpoczyna się opuszką prącia przykrytą mięśniem opuszkowo-gąbczastym. Leży po stronie brzusznej prącia, przebiega w nim część jamista cewki moczowej, jego koniec dalszy przekształca się w żołądź. Ciało gąbczaste cewki moczowej ma budowę podobną do ciał jamistych prącia, otoczone jest cieńszą błoną białawą. Dzielące je beleczki zawierają więcej włókien sprężystych i mniej miocytów (odwrotnie niż w ciałach jamistych prącia). Ciało gąbczaste zbudowane z licznych jam, które po wypełnieniu krwią znacznie zwiększają swą objętość, powodując wzwód prącia (**Fot. 165**).



Fot. 165. Prącie (H+E)

Ciała jamiste prącia i ciało gąbczaste cewki moczowej otoczone są wspólnie:

- powięzią głęboką prącia zbudowaną z tkanki łącznej włóknistej (liczne włókna sprężyste),
- powięzią powierzchowną prącia zbudowaną z tkanki łącznej włóknistej luźnej (liczne włókna sprężyste, naczynia i włókna nerwowe),
- błoną mięśniową utworzoną przez cienką warstwę miocytów ułożonych w sieć,
- skórą owłosioną w części tylnej (w pobliżu nasady), bez tkanki podskórnej i tkanki tłuszczowej.

Żołądź prącia jest przedłużeniem i stożkowatym pogrubieniem ciała gąbczastego w jego dalszej części. Nie zawiera ciał jamistych, a wewnątrz znajduje się skomplikowany splot żylny. Osłonki prącia w obrębie żołędzi mają inną budowę. Nie występuje tu błona biaława, a powierzchnię pokrywa cienka warstwa skóry nieowłosionej, zawierającej gruczoły łojowe. Powierzchnię skóry żołędzi wyściela nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący. Ponadto żołądź prącia pokryta jest napletkiem, czyli ruchomym fałdem skórnym składającym się z dwóch blaszek (wewnętrznej i zewnętrznej). Blaszka wewnętrzna napletka, przylegająca do żołędzi, jest podobna do błony śluzowej, ale zawiera charakterystyczne dla skóry gruczoły łojowe (gruczoły napletkowe Tysona).

Struktury wzwodowe prącia to połączone ze sobą przestrzenie naczyniowe napełniające się krwią podczas wzwodu (erekcji). Krew do prącia dostarczają tętnice głębokie i tętnice grzbietowe odchodzące od tętnicy prącia. Liczne anastomozy tętniczo-żylne łączą tętnice głębokie z żyłami odprowadzającymi krew z prącia. Odgałęzienia tętnic głębokich, tzw. tętnice spiralne (lub ślimakowate), dostarczają krew do ciał jamistych i ciała gąbczastego. W stanie spoczynku są one skręcone i obkurczone, a cała krew przepływa przez tętnice głębokie i anastomozy tętniczo-żylne, omijając jamy struktur wzwodowych. Podczas erekcji tętnice spiralne wyprostowują się i poszerzają, co powoduje napływ krwi do jam ciał jamistych i ciała gąbczastego. Napełnianie się jam struktur wzwodowych krwią jest zależne od zamykania się anastomoz tętniczo-żylnych w wyniku pobudzenia nerwów przywspółczulnych. Dodatkowo na zatrzymanie odpływu krwi z jam ciał jamistych i ciała gąbczastego wpływa zaciskanie światła cienkościennych żył odprowadzających przez krew wypełniającą jamy. Po zmniejszeniu podniecenia włókna nerwowe przywspółczulne przestają dostarczać impulsy, dochodzi do otwarcia anastomoz tętniczo-żylnych i odpływu krwi ze struktur wzwodowych. Podczas wzwodu ciała jamiste uzyskują większą sztywność niż ciało gąbczaste. Odpływ krwi z ciała gąbczastego nie jest tak mocno hamowany, co pozwala na zachowanie drożności cewki moczowej.

Aspekt kliniczny

Choroba Peyroniego nazywana jest też stwardnieniem ciał jamistych prącia lub włóknistym stwardnieniem członka. Nazwy te, choć opisowe, nie oddają zapewne najlepiej namacalnej istoty tej choroby penisa, a jest nią skrzywienie prącia. Zazwyczaj skrzywienie to jest tak duże, że powoduje silny ból w czasie wzwodu, uniemożliwia lub ogranicza erekcję, powoduje duży dyskomfort u partnerki, niekiedy całkowicie rujnując życie seksualne. Do skrzywienia członka dochodzi wskutek zwłóknienia osłonki ciał jamistych. Na grzbiecie członka dotkniętego chorobą Peyroniego wyczuwalne stają się charakterystyczne płytki. Na chorobę tę cierpi około 5% mężczyzn. Dotyka ona głównie panów w średnim wieku. Tę przykrą chorobę prącia jako pierwszy opisał w 1743 roku François de la Peyronie, naczelny chirurg króla Francji Ludwika XV. Właśnie na jego cześć włókniste stwardnienie członka zostało nazwane chorobą Peyroniego.

Układ rozrodczy żeński

Do układu rozrodczego żeńskiego zalicza się:

- parzyste gonady żeńskie jajniki odpowiedzialne za produkcję komórek jajowych podczas oogenezy oraz hormonów – estrogenów (estronu,

estriolu, estradiolu) wpływających na cechy płciowe żeńskie,
- paryste jajowody,
- macicę,
- pochwę – narząd kopulacyjny,
- narządy płciowe zewnętrzne (przedsionek pochwy, łechtaczkę, wargi sromowe mniejsze i wargi sromowe większe).

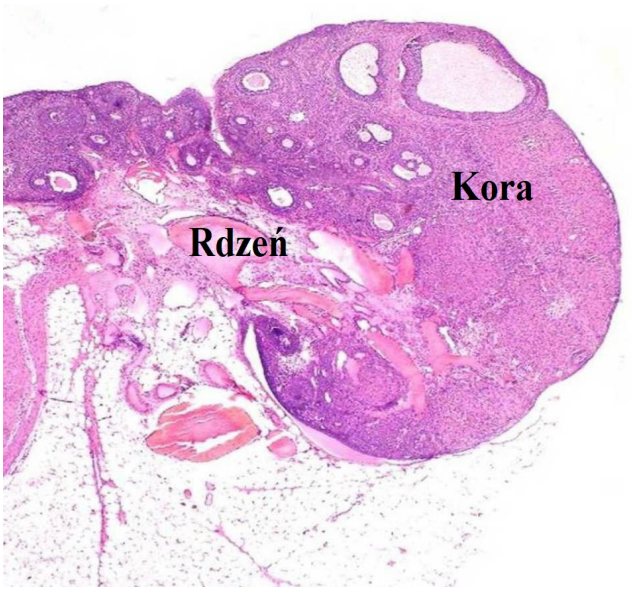
Do najważniejszych funkcji układu rozrodczego żeńskiego należą:
- dojrzewanie komórek jajowych,
- zapewnianie środowiska do zapłodnienia komórki jajowej przez plemniki,
- wytwarzanie odpowiednich warunków do zagnieżdżenia się zarodka, jego odżywiania, prawidłowego przebiegu ciąży oraz porodu,
- produkcja i uwalnianie hormonów.

U kobiet w wieku rozrodczym (od pokwitania do menopauzy) dochodzi do cyklicznych zmian budowy i funkcji narządów płciowych wewnętrznych. Zmiany te (najczęściej co około 28 dni) są najsilniej zaznaczone w jajnikach (cykl jajnikowy) oraz macicy (cykl menstruacyjny), ale dotyczą także jajowodów i pochwy (przede wszystkim jej nabłonka). Zmiany w przebiegu cyklu płciowego są uwarunkowane działaniem układu nerwowego (kory mózgu, podwzgórza) oraz gruczołów dokrewnych (przysadki mózgowej, jajników).

Jajnik

Jest parzystym narządem kształtu owalnego, leżącym wewnątrzotrzewnowo, podwieszonym na krezce jajnikowej (*mesovarium*) przymocowanej do więzadła szerokiego macicy po obu stronach jamy miednicy. Do jego najważniejszych funkcji należą: wytwarzanie dojrzałych komórek jajowych (oocyt II rzędu, w stadium metafazy mejozy II podziału) oraz synteza i wydzielanie hormonów płciowych. Powierzchnia jajnika pokryta jest nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym (rzadziej jednowarstwowym walcowatym), który wraz z wiekiem ulega obniżeniu do nabłonka jednowarstwowego płaskiego. Powierzchnia komórek nabłonkowych pokryta jest mikrokosmkami (czasem rzęskami), u podstawy których występują pęcherzyki pinocytarne. Nabłonek bywa niesłusznie nazywany nabłonkiem płciowym, gdyż nie jest on związany z powstawaniem komórek płciowych. Nabłonek spoczywa na błonie podstawnej, pod którą znajduje się torebka jajnika zbudowana z tkanki włóknistej zwartej zawierającej liczne i gęsto ułożone włókna kolagenowe oraz niewiele komórek. Torebka jajnika nie zawiera naczyń krwionośnych, nazywana jest błoną białawą jajnika.

W budowie jajnika wyróżnia się trzy główne części:
- **korę** (część pęcherzykową), która składa się ze zrębu, pęcherzyków jajnikowych w różnych stadiach rozwojowych lub zanikowych oraz różnych odmian ciałka żółtego,
- **rdzeń**, część naczyniową,
- **wnękę** (**Fot. 166**).



Fot. 166 Jajnik (H+E)

Zrąb jajnika

Zbudowany jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej, a fibroblasty w części korowej często przyjmują charakterystyczny spiralny układ. Substancja międzykomórkowa zrębu zawiera liczne włókna kolagenowe (ilość wzrasta wraz z wiekiem), retikulinowe oraz obfitą sieć naczyń krwionośnych. Budowa zrębu oraz ilość lipidów zawartych w komórkach zmienia się pod wpływem działania hormonów. Zwiększone gromadzenie tłuszczy w komórkach zrębu, tzw. **luteinizacja komórek zrębu**, jest obserwowana podczas ciąży.

Do najważniejszych funkcji zrębu jajnika należą: wytwarzanie podpory dla pęcherzyków jajnikowych oraz powstających z nich ciałek żółtych, dostarczanie komórek do budowy osłonki zewnętrznej i wewnętrznej pęcherzyka jajnikowego wzrastającego oraz produkcja i wydzielanie hormonów (estrogenów i progesteronu).

Pęcherzyki jajnikowe

Liczba pęcherzyków jajnikowych znajdujących się po urodzeniu w korze obydwu jajników jest szacowana na 400 tys. do 1 miliona. Po urodzeniu pęcherzyki stale ulegają degeneracji (podobnie dzieje się w życiu płodowym) i ich liczbę w okresie dojrzewania ocenia się na około 250 tys., przy czym każdy pęcherzyk zawiera jeden oocyt (wyjątkowo dwa). W zależności od wieku kobiety i fazy cyklu jajnikowego pęcherzyki jajnikowe przyjmują różne formy wykazujące odmienną budowę histologiczną. Wyróżnia się pęcherzyki:

- **pierwotne**,
- **wzrastające (wzrastające bezjamiste)**,
- **dojrzewające (wzrastające jamiste)**,
- **dojrzałe (Graafa)**.

Pęcherzyki pierwotne

Są najliczniejsze, położone najbardziej obwodowo, bezpośrednio pod błoną białawą jajnika. Mają kształt owalny lub okrągły i niewielki rozmiar (około 40–70 μm). W środku pęcherzyka znajduje się **oocyt I rzędu**, który zlokalizowany jest w **zahamowanym** (wydłużonym) **diplotenie profazy mejozy I** (nazywanym także **diktiotenem**). Oocyt I rzędu ma duże, ułożone mimośrodkowo jądro zawierające słabo skondensowaną chromatynę oraz 1–2 jąderka. W cytoplazmie posiada liczne wczesne endosomy gromadzące białka. W pobliżu jednego z biegunów jądra zgromadzone są organelle komórkowe, a równolegle do błony jądrowej ułożone są charakterystyczne błony pierścieniowe (fragmenty otoczki jądrowej z porami w cytoplazmie) oraz liczne cząsteczki mRNA.

Oocyt I rzędu jest ściśle otoczony jedną warstwą komórek nazywanych **komórkami pęcherzykowymi (ziarnistymi)**. Komórki pęcherzykowe są połączone z oocytem oraz pomiędzy sobą desmosomami, a ich wygląd jest typowy dla komórek pozostających w spoczynku (nieliczne organelle, brak podziałów mitotycznych). Leżą na błonie podstawnej otaczającej pęcherzyk od strony zrębu jajnika. W okresie od urodzenia do początku pokwitania jajnik zawiera przede wszystkim pęcherzyki pierwotne, które powstają jeszcze w okresie zarodkowym. W wieku 6–7 lat pod wpływem hormonów FSH i LH niektóre pęcherzyki pierwotne wchodzą w okres wzrostu, którego jednak nie kończą i ulegają zanikowi (**atrezji**). Te zanikające pęcherzyki są w tym okresie źródłem niewielkiej ilości estrogenów wpływających na rozwój drugorzędnych cech płciowych. Po osiągnięciu dojrzałości płciowej pod wpływem cyklicznego wydzielania FSH i LH niektóre pęcherzyki pierwotne wchodzą na drogę pełnego rozwoju. Kończy się to powstaniem komórki jajowej zdolnej do zapłodnienia, uwalnianej z jajnika podczas jajeczkowania. Jednak i w tym okresie większość pęcherzyków rozpoczynających wzrost ulega zanikowi (**Fot. 167**).



Fot. 167. Kora jajnika – pierwotne pęcherzyki jajnikowe (H+E)

Pęcherzyk wzrastający (wzrastający bezjamisty)

W okresie dojrzałości płciowej z olbrzymiej liczby pęcherzyków pierwotnych w pełni rozwija się tylko około 400. Przed osiągnięciem stadium dojrzałego pęcherzyka pęcherzyki jajnikowe przechodzą przez fazę pęcherzyka wzrastającego, którego wielkość wynosi około 100 μm. Wzrost i dojrzewanie pęcherzyków pierwotnych do stadium pęcherzyka wzrastającego polega na równoczesnych zmianach komórki jajowej, komórek pęcherzykowych (otaczających oocyt I rzędu) i tkanki łącznej otaczającej pęcherzyk (czyli zrębu jajnika).

Zmiany oocytu

Oocyt I rzędu zahamowany w diktiotenie zwiększa dwukrotnie swoją średnicę oraz 2-, a nawet 3-krotnie swoją objętość. Organelle komórkowe ulegają rozproszeniu w cytoplazmie, rozbudowuje się AG, zwiększa się liczba mitochondriów i rybosomów, pojawiają się krople tłuszczu, a maleje ilość błon pierścieniowych. Na obwodzie oocytu, pod

błoną komórkową, widoczne są liczne ziarna wydzielnicze (tzw. **ziarna korowe** o średnicy 300–800 nm) zawierające GAG, a także enzymy, np. peroksydazę. Powierzchnia oocytu ulega pofałdowaniu. Pojawia się wytwarzana przez oocyt I rzędu **osłonka przejrzysta**, która oddziela komórkę jajową od komórek pęcherzykowych. Jest jasną, jednorodną błoną o budowie ziarnisto-włóknistej. W jej skład wchodzą przede wszystkim glikoproteidy ZP-1, ZP-2, ZP-3, ZP4 (ZP-3: receptor rozpoznający białka błonowe plemnika, ZP-3 i ZP-4 indukują reakcję akrosomalną, ZP-1 i ZP-2 uczestniczą w blokowaniu polispermii) uczestniczące w wytwarzaniu siateczkowatej struktury błony przejrzystej oraz rozpoznawaniu i wiązaniu błony komórkowej główki plemnika podczas zapłodnienia. Oocyt i komórki pęcherzykowe komunikują się poprzez wypustki przebijające osłonkę przejrzystą i połączone są ze sobą za pomocą połączeń typu neksus. Wymiana sygnałów chemicznych między oocytem a komórkami pęcherzykowymi pobudza aktywność komórek pęcherzykowych oraz umożliwia blokowanie, a następnie uruchomienie podziału mejotycznego oocytu.

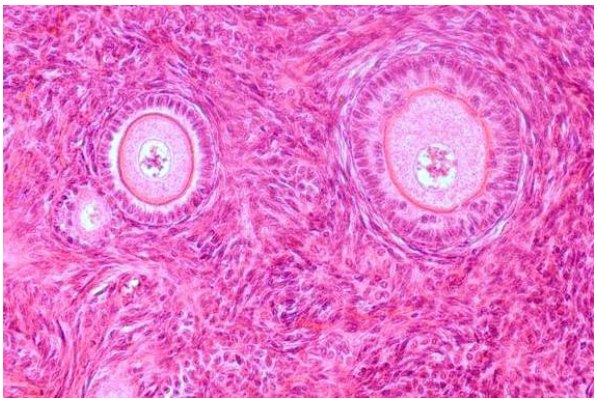
Zmiany komórek pęcherzykowych

Komórki pęcherzykowe zaczynają dzielić się mitotycznie, co prowadzi do powstania **warstwy ziarnistej**. Jest ona zbudowana z kilku pokładów komórek sześciennych, wielobocznych lub cylindrycznych leżących na błonie podstawnej. Komórki pęcherzykowe tworzące warstwę ziarnistą posiadają liczne wypustki. Łączą się z błoną komórkową oocytu za pośrednictwem desmosomów i złącz typu neksus. Uważa się, że rozrost i różnicowanie się komórek warstwy ziarnistej odbywa się pod wpływem GDF-9 oraz estrogenów i progesteronu, wytwarzanych i wydzielanych przez sam oocyt.

Do najważniejszych funkcji komórek pęcherzykowych tworzących warstwę ziarnistą należą:

- otaczanie i ochrona oocytu,
- udział w wytwarzaniu błony podstawnej oraz osłonki przejrzystej,
- przekazywanie do komórek płciowych substancji odżywczych oraz czynników regulujących ich wzrost i podział,
- wytwarzanie czynnika hamującego dojrzewanie oocytów (OMI), odpowiedzialnego prawdopodobnie za pozostawanie oocytu I rzędu w diktiotenie aż do osiągnięcia dojrzałości płciowej,
- produkcja niektórych składników płynu pęcherzykowego.

Większość wymienionych funkcji komórek pęcherzykowych jest związana z biosyntezą białka i glikoprotein. Uważa się również, że komórki te mogą uczestniczyć w powstawaniu steroidowych hormonów płciowych. Funkcje komórek pęcherzykowych znajdują odzwierciedlenie w ich morfologii. W cytoplazmie obserwuje się: dobrze wykształcony AG, liczne mitochondria, dobrze rozwinięte RER oraz skupienia rybosomów niezwiązanych z siecią (**Fot. 168**).



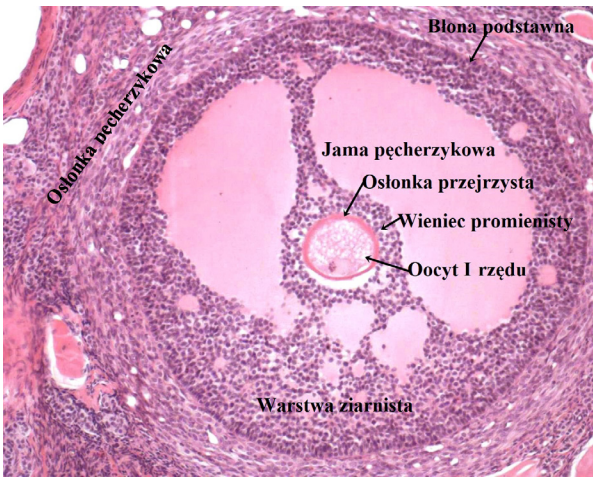
Fot. 168. Kora jajnika – pęcherzyki jajnikowe w fazie wzrostu (H+E)

Pęcherzyk dojrzewający (wzrastający jamisty)

W miarę zwiększania się ilości warstw komórek pęcherzykowych tworzących warstwę ziarnistą pojawiają się w niej przestrzenie wypełnione płynem, które nazywamy **wodniczkami**, **wakuolami** lub **ciałkami Call-Exnera**. Komórki warstwy ziarnistej produkują: inhibinę, folistatynę, aktywinę, regulują wydzielanie FSH. Stopniowo wodniczki ulegają powiększeniu, a następnie zlewają się w jedną dużą i wypełnioną płynem jamę pęcherzyka. Pęcherzyki wzrastające, w których pojawia się jama pęcherzyka, są nazywane **pęcherzykami dojrzewającymi**. Ich wielkości wynosi około 0,5 mm. Powiększanie się jamy powoduje zepchnięcie oocytu I rzędu na jeden z biegunów pęcherzyka wzrastającego, gdzie część otaczających go komórek pęcherzykowych wytwarza tzw. **wzgórek jajonośny**. Centralną część pęcherzyka zajmuje wówczas jama wypełniona płynem pęcherzykowym i otoczona pozostałymi komórkami pęcherzykowymi. Płyn pęcherzykowy ma skład podobny do chłonki z dodatkową zawarto-

ścią: kwasu hialuronowego, czynnika hamującego dojrzewanie oocytów, hormonów płciowych żeńskich i ich prekursorów oraz substancji regulujących miejscowe działanie hormonów płciowych i gonadotropowych. Zmiany dotyczące tkanki łącznej (zrębu jajnika) otaczającej błonę podstawną pęcherzyka prowadzą do powstania osłonki pęcherzykowej składającej się z dwóch części:

1. **Warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzykowej** położonej bliżej błony podstawnej, zawierającej dużo komórek o budowie charakterystycznej dla komórek syntetyzujących hormony sterydowe (dobrze rozwinięte SER, mitochondria z tabularnymi grzebieniami, liczne krople tłuszczu) oraz obfitą sieć naczyń włosowatych. Komórki tej warstwy produkują estrogeny (estradiol, estron, estriol).
2. **Warstwy zewnętrznej osłonki pęcherzykowej** zbudowanej przede wszystkim z włókien kolagenowych i retikulinowych, niewielkiej ilości komórek, naczyń krwionośnych i miocytów. Ze względu na swą włóknistą budowę izoluje od otoczenia i ściśle otacza pęcherzyk wzrastający (**Fot. 169**).



Fot. 169. Kora jajnika – dojrzewający pęcherzyk jajnikowy (H+E)

Dojrzały pęcherzyk jajnikowy (Graafa)

Ma średnicę około 10 mm i tworzy uwypuklenie na powierzchni jajnika. Część centralną dojrzałego pęcherzyka zajmuje duża jama pęcherzykowa wypełniona płynem pęcherzykowym. Oocyt I rzędu (w stadium zahamowanej profazy) kończy podział mejotyczny. Powstaje oocyt II rzędu i I ciałko kierunkowe, które zostaje wydalone do przestrzeni okołożółtkowej. Proces ten zależy od działania LH, który znosi działanie czynnika hamującego dojrzewanie oocytów. Oocyt II rzędu rozpoczyna natychmiast II podział mejotyczny, który zostaje zahamowany w stadium **metafazy (II stadium spoczynkowym oogenezy)**. W takim oocycie chromosomy zgrupowane są zazwyczaj w jednym biegunie komórki, a warstwa korowa cytoplazmy jest pozbawiona organelli komórkowych. Drugi podział mejotyczny zostaje zakończony, a II ciałko kierunkowe wydzielone, jeśli komórka jajowa zostanie uwolniona podczas owulacji do jajowodu i następnie zapłodniona. Oocyt II rzędu w stadium zahamowanej metafazy mejozy II podziału znajduje się na jednym z biegunów pęcherzyka w miejscu zwanym wzgórkiem jajonośnym. Jest otoczony osłonką przejrzystą i komórkami pęcherzykowymi tworzącymi tzw. **wieniec promienisty**. Ściana dojrzałego pęcherzyka jajnikowego otaczająca jego jamę składa się z:

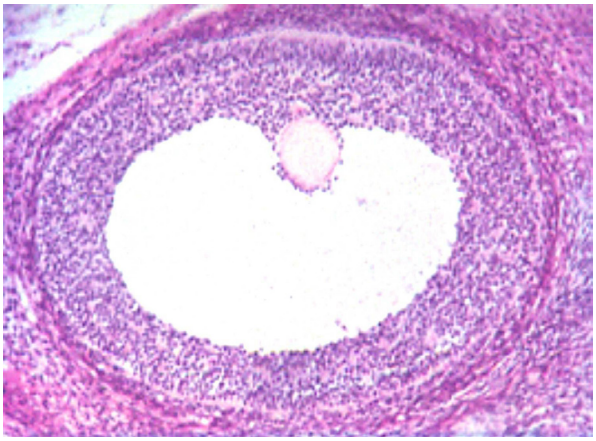
- kilku–kilkunastu pokładów komórek pęcherzykowych tworzących **warstwę ziarnistą**,
- **błony podstawnej** zwanej błoną Sławiańskiego,
- **warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzykowej**,
- **warstwy zewnętrznej osłonki pęcherzykowej**.

W okresie poprzedzającym jajeczkowanie, przede wszystkim pod wpływem działania LH, w budowie dojrzałego pęcherzyka jajnikowego zachodzi szereg zmian. Najważniejsze z nich to:

- rozluźnienie budowy warstwy ziarnistej (tworzące ją komórki pęcherzykowe tracą połączenia międzykomórkowe pomiędzy sobą i z oocytem II rzędu),
- przekształcenie się komórek pęcherzykowych na podobieństwo komórek luteinowych ciałka żółtego,
- utrata ciągłości przez błonę podstawną, co może powodować przenikanie płynu tkankowego do jamy pęcherzyka i powstanie tzw. wtórnego płynu pęcherzykowego,
- przerost komórek warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzykowej,
- wzrost przepuszczalności naczyń włosowatych warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzykowej,
- znaczne zmniejszenie grubości warstwy zrębu jajnika leżącej pomiędzy nabłonkiem pokrywającym jajnik a pęcherzykiem jajnikowym dojrzewającym.

Przygotowany w ten sposób dojrzały pęcherzyk jajnikowy pęka, a oocyt II rzędu (wraz z osłonką przejrzystą i częścią płynu pęcherzykowego) wydostaje się na zewnątrz jajnika w procesie zwanym **jajeczkowaniem (owulacją)**. Zdarza się, że w cza-

sie owulacji uwalniany jest więcej niż jeden oocyt II rzędu. Owulacja następuje pod wpływem działania hormonów: FSH i LH. Według teorii enzymatycznego mechanizmu owulacji wzrost aktywności kolagenazy prowadzi do zmian degeneracyjnych w tkance łącznej błony białawej oraz w elementach łącznotkankowych osłonki pęcherzykowej. Owulacja występuje cyklicznie, około 14. dnia cyklu jajnikowego (**Fot. 170**).



Fot. 170. Kora jajnika – dojrzały pęcherzyk jajnikowy (H+E)

Atrezja pęcherzyków

Atrezja, czyli **zanikanie** pęcherzyków jajnikowych, może mieć miejsce na każdym etapie rozwoju pęcherzyka. Proces ten dotyczy około 99% pęcherzyków i występuje najczęściej w okresie płodowym, a także w latach poprzedzających osiągnięcie dojrzałości płciowej (atrezji ulegają wtedy pęcherzyki pierwotne). W okresie dojrzałości płciowej w czasie każdego cyklu jajnikowego szereg pęcherzyków rozpoczyna wzrost i dojrzewanie. Zwykle tylko jeden z nich kończy rozwój jajeczkowaniem, a pozostałe ulegają atrezji. Atrezja pęcherzyków pierwotnych i mniejszych wzrastających polega na zmianach degeneracyjnych oocytu oraz otaczających go komórek. Objawami atrezji są: kariopyknoza warstwy ziarnistej oraz utrata kontaktu między komórką jajową a komórkami warstwy ziarnistej. Pęcherzyki ulegają pełnej resorpcji, a miejsce po nich jest wypełniane tkanką łączną zrębu. W przypadku większych pęcherzyków oocyt rozpada się, otaczająca go osłonka przejrzysta ulega pofałdowaniu i obkurczeniu, ale przez długi czas jest widoczna w centrum pęcherzyka atrezyjnego. Jama pęcherzyka zapada się, a pomiędzy komórki pęcherzykowe wnika tkanka łączna zrębu z licznymi fibroblastami, makrofagami oraz naczyniami krwionośnymi. Komórki warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzykowej ulegają przerostowi, powodując zapadnięcie pęcherzyka. Komórki pęcherzykowe ulegają degeneracji i są zastępowane przez tkankę łączną. Efektem atrezji dużych pęcherzyków jajnikowych jest najczęściej blizna łącznotkankowa zwana także ciałkiem włóknistym i przypominająca ciałko białawe.

Oogeneza

Proces powstawania żeńskich komórek płciowych, czyli komórek jajowych (oocytów II rzędu), nazywamy oogenezą. W jego trakcie dochodzi do podziałów mitotycznych, mejotycznych oraz różnicowania się komórek. Oogeneza rozpoczyna się jeszcze w okresie embrionalnym w zawiązkach jajników. Znajdujące się tam oogonie w wyniku podziałów mitotycznych przekształcają się w oocyty I rzędu. Proces ten trwa zwykle w okresie do 6. miesiąca rozwoju płodowego. Następnie oocyty I rzędu wchodzą w profazę I podziału mejotycznego, przechodząc przez kolejne stadia: leptotenu, zygotenu oraz pachytenu, w którym podobnie jak podczas spermatogenezy, ma miejsce zjawisko *crossing-over*. Dochodząc do diplotenu, dalszy podział oocytów I rzędu ulega zahamowaniu. Stan ten jest nazywany diktiotenem lub pierwszym zahamowaniem w oogenezie, zachodzi pod wpływem działania OMI. Diktioten oocytów I rzędu może trwać od okresu życia płodowego aż do przekwitania. Dalsze etapy oogenezy, czyli dokończenie mejozy I podziału oraz mejoza II podziału, zachodzą podczas dojrzewania pęcherzyków jajnikowych i po zapłodnieniu komórki jajowej. Przed przekształceniem się dojrzewającego pęcherzyka jajnikowego w pęcherzyk dojrzały oocyt I rzędu w stadium diktiotenu kończy mejozę I podziału. Powstaje oocyt II rzędu posiadający objętość zbliżoną do oocytu I rzędu oraz ciałko kierunkowe I, czyli małą komórkę z niewielką ilością cytoplazmy. W wyniku dokończenia I mejozy obie te komórki mają haploidalną liczbę chromosomów (23 dwuchromatydowe chromosomy). Następnie oocyt II rzędu wchodzi niezwłocznie w II mejozę (drugi podział mejotyczny) i po przejściu profazy zostaje zahamowany w metafazie. Stan ten jest nazywany drugim zahamowaniem w oogenezie, a znajdujący się w tym stanie oocyt II rzędu jest już gotową do zapłodnienia komórką jajową. Po owulacji i zapłodnieniu kończy mejozę II podzia-

łu, przechodząc przez anafazę, telofazę i cytokinezę. Powstaje zapłodniona komórka jajowa, czyli zygota, oraz II ciałko kierunkowe (komórka o niewielkich rozmiarach). Zygota składa się z dwóch przedjądrzy (żeńskiego i męskiego), a każde z nich zawiera po 23 jednochromatydowe chromosomy.

Owulacja (jajeczkowanie)

Jest to uwolnienie oocytu II rzędu w stadium metafazy II podziału dojrzewania z dojrzałego pęcherzyka jajnikowego znajdującego się w jajniku. Zwykle trwa około 1–2 minut i przechodzi przez następujące po sobie etapy:

- wzrost poziomu LH,
- wzrost przepływu krwi w naczyniach osłonki pęcherzyka,
- wydzielenie przez komórki wzgórka czynnika indukującego mejozę,
- oocyt przechodzi pierwszy podział mejotyczny i rozpoczyna drugi,
- komórki warstwy ziarnistej wydzielają PG i kwas hialuronowy, które „przyciągają" wodę – rozproszenie komórek warstwy ziarnistej, wzrost ciśnienia wewnątrz pęcherzyka,
- utworzenie cienkiego, beznaczyniowego obszaru (stigmy) na powierzchni jajnika stykającej się z pęcherzykiem,
- komórki warstwy ziarnistej wydzielają aktywator plazminogenu, tworzy się plazmina, która aktywuje kolagenazy, które nadtrawiają rejon stigmy, powodując jego perforację,
- oocyt II rzędu w stadium metafazy II podziału dojrzewania wraz z wieńcem promienistym wydostają się na strzępki jajnika; struktury pęcherzyka pozostałe w jajniku przekształcą się w ciałko żółte.

Ciałko żółte

Po owulacji w wyniku działania LH pozostałość po pęcherzyku jajnikowym przekształca się w **ciałko żółte**. W jego powstawaniu uczestniczą przede wszystkim komórki warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzykowej oraz pozostała część komórek pęcherzykowych. W zależności od tego, czy doszło do zapłodnienia komórki jajowej, czy nie, wyróżnia się ciałko żółte:

- **miesiączkowe (menstruacyjne, rzekome)**, które powstaje, gdy komórka jajowa nie została zapłodniona; pełni funkcje hormonalne przez około 14 dni i zanika,
- **ciążowe (właściwe)**, które powstaje po zapłodnieniu komórki jajowej i zagnieżdżeniu się zarodka w endometrium macicy; pełni funkcje hormonalne przez 3–6 miesięcy, następnie ulega inwolucji, a jego funkcję przejmuje częściowo łożysko.

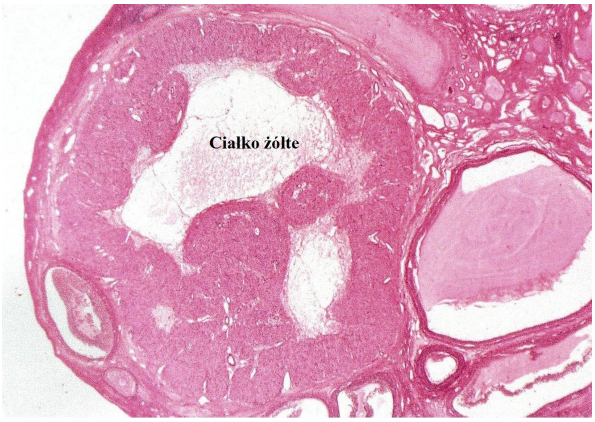
Budowa ciałka żółtego miesiączkowego i ciążowego jest podobna, a w ich powstawaniu i rozwoju można wyróżnić następujące etapy:

- rozrost i przekrwienie,
- wnikanie naczyń krwionośnych,
- przekształcenia,
- dojrzałości,
- inwolucji.

Na etapie rozrostu i przekrwienia, które występuje tuż po owulacji i trwa bardzo krótko, dochodzi do proliferacji komórek pęcherzykowych oraz przekrwienia warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzykowej. Ściana dawnego pęcherzyka fałduje się, zapada, a komórki pęcherzykowe razem z błoną podstawną i komórkami warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzykowej wpuklają się do wnętrza. Warstwa zewnętrzna osłonki pęcherzykowej nie zmienia się i tworzy torebkę ciałka żółtego. W drugim etapie naczynia włosowate warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzyka (z niewielką ilością tkanki łącznej) wnikają do wnętrza ciałka, pomiędzy komórki pęcherzykowe. Krew z naczyń uszkodzonych podczas jajeczkowania tworzy skrzep (na tym etapie rozwoju ciałko żółte nazywane jest ciałkiem krwotocznym). Na etapie przekształceń komórki pęcherzykowe ulegają zmianom – powstają z nich komórki **luteinowe właściwe (luteinowe ziarniste, luteinowe warstwy ziarnistej)**, a komórki warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzyka przekształcają się w **komórki paraluteinowe (luteinowe osłonkowe)**. Na etapie dojrzałości ciałko żółte jest w pełni wykształcone, a jego komórki są najbardziej aktywne w syntezie i wydzielaniu hormonów. W ostatnim etapie, czyli inwolucji, komórki luteinowe razem z komórkami paraluteinowymi ulegają zanikowi, naczynia krwionośne zarastają się, a w tkance łącznej wzrasta ilość włókien kolagenowych, co prowadzi do powstania ciałka włóknistego. W wyniku gromadzenia się mas hialinowych w tkance łącznej ciałka włóknistego dochodzi do przekształcenia się go w **ciałko białawe**, które tworzy bliznę po ciałku żółtym (**Fot. 171**).

Najważniejszą różnicą pomiędzy ciałkiem żółtym miesiączkowym a ciałkiem żółtym ciążowym jest czas trwania etapu dojrzałości. Ma to wpływ na dłu-

gość okresu aktywności hormonalnej komórek ciałka żółtego oraz na moment rozpoczęcia jego inwolucji. Ciałko żółte odpowiedzialne jest głównie za produkcję i wydzielanie **progesteronu**. Ponadto komórki luteinowe ciałka żółtego ciążowego, oprócz hormonów wydzielanych także przez komórki ciałka żółtego miesiączkowego, produkują również relaksynę, która ma działanie przeciwne do oksytocyny. Hamuje skurcze myometrium macicy oraz wpływa na zmianę chrząstkozrostu spojenia łonowego we włóknozrost, a to ułatwia poszerzenie kanału rodnego. W obrębie ciałka żółtego komórki luteinowe zlokalizowane są w części środkowej, a komórki paraluteinowe układają się na obwodzie oraz w pobliżu przegród łącznotkankowych wnikających pomiędzy komórki luteinowe.



Fot. 171. Kora jajnika – ciałko żółte (H+E)

Komórki luteinowe

Mają średnicę około 30–40 μm, a ich nazwa pochodzi od zawartego w ich cytoplazmie barwnika – luteiny, który nadaje ciałku żółtemu charakterystyczne zabarwienie. Posiadają dobrze rozwinięte organelle związane z produkcją steroidów (SER, liczne mitochondria z tabularnymi grzebieniami), krople lipidów, fosfolipidy oraz cholesterol. Komórki luteinowe odpowiedzialne są za produkcję i wydzielanie **progesteronu**, a także **relaksyny**, **oksytocyny** i **neurofizyny**, czyli białka transportowego dla oksytocyny.

Komórki paraluteinowe

Są mniejsze od komórek luteinowych i mniej od nich liczne. Wygląd ich organelli komórkowych jest charakterystyczny dla komórek produkujących steroidy. Uważa się, że produkują estrogeny.

Podstawową funkcją ciałka żółtego jest synteza i uwalnianie hormonów, przede wszystkim progesteronu. Do głównych zadań należy produkcja progesteronu (w czasie ciąży jest on wydzielany także przez syncytiotrofoblast kosmówki), a po zapłodnieniu komórki jajowej: przystosowanie błony śluzowej macicy do zagnieżdżenia się zarodka, podtrzymywanie odpowiedniego stanu macicy w czasie ciąży, przygotowanie gruczołu mlekowego do wydzielania.

Poza układem rozrodczym progesteron działa w:

- **OUN:** pobudza ośrodek termoregulacji,
- **układzie wydalniczym:** zmniejsza napięcie mięśniówki moczowodu, w nerce działa diuretycznie, zwiększając wydalanie Na^+ i H_2O, blokuje działanie aldosteronu we wstawce nefronu,
- **układzie oddechowym:** stymuluje oddychanie i zwiększa wydalanie CO_2,
- **wątrobie:** zwiększa katabolizm białek (hamowanie syntezy białek transportowych),
- **skórze:** warunkuje jej zdrowy wygląd, w okresie okołomenopauzalnym przyczynia się do pogłębienie zmarszczek oraz powoduje utratę jej jędrności.

Ponadto progesteron podwyższa temperaturę ciała, obniża stężenie aminokwasów w surowicy krwi oraz normalizuje poziomu glukozy w surowicy krwi. Działa przeciwandrogennie, powodując hamowanie aktywności 5-α reduktazy przekształcającej testosteron w dihydrotestosteron.

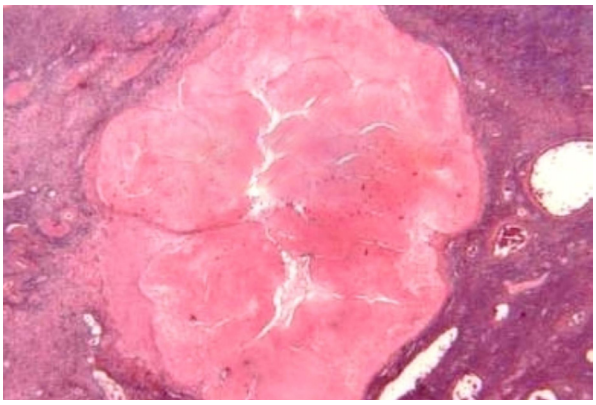
Ciałko białawe

W razie niezapłodnienia komórki jajowej lub niezagnieżdżenia zarodka w endometrium macicy w ciałku żółtym rozpoczynają się procesy wsteczne. Komórki luteinowe i paraluteinowe ulegają zwyrodnieniu tłuszczowemu i zanikowi. Naczynia krwionośne podlegają zmianom zarostowym, a w tkance łącznej przybywa włókien. Powstaje **ciałko włókniste**, które przekształca się w białą bliznę zawierającą **masy hialinowe**, czyli **ciałko białawe**, które przesuwa się w kierunku części rdzennej jajnika i w ciągu kilku miesięcy zanika całkowicie (**Fot. 172**).

Gruczoł śródmiąższowy jajnika

Przerost komórek warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzyka prowadzi do powstania komórek śródmiąższowych jajnika. Ich grupy leżące pomiędzy

komórkami zrębu jajnika są nazywane gruczołem śródmiąższowym jajnika, a jego głównym zadaniem jest produkcja i wydzielanie estrogenów. Komórki gruczołu śródmiąższowego jajnika zajmują mniej niż 1% objętości jajnika. Przypominają komórki luteinowe ciałka żółtego, wykazują cechy charakterystyczne dla komórek produkujących steroidy. Otoczone są przez obfitą sieć naczyń krwionośnych. Gruczoł śródmiąższowy jajnika jest najsilniej rozwinięty w okresie poprzedzającym dojrzałość płciową. Wydzielane w tym czasie estrogeny wpływają na rozwój drugorzędowych cech płciowych, natomiast w okresie dojrzałości płciowej wydzielina gruczołu śródmiąższowego stanowi istotne źródło estrogenów w fazie lutealnej cyklu jajnikowego. Uważa się, że czynność hormonalna tego gruczołu jest zależna od wydzielania hormonów gonadotropowych z przysadki mózgowej.



Fot. 172. Kora jajnika – ciałko białawe (H+E)

Funkcje estrogenów

Estrogeny powodują wzrost ukrwienia wszystkich narządów rodnych; rozplem, rozrost oraz urzęsienie komórek błony śluzowej macicy i jajowodów; rozplem i rozrost komórek myometrium macicy oraz wykształcenie w nich receptorów dla oksytocyny; rozbudowę i uczynnienie gruczołów endometrium macicy oraz błony śluzowej jajowodów; wykształcenie receptora dla progesteronu w komórkach błony śluzowej i mięśniowej macicy oraz zmiany w strukturze nabłonka pochwy.

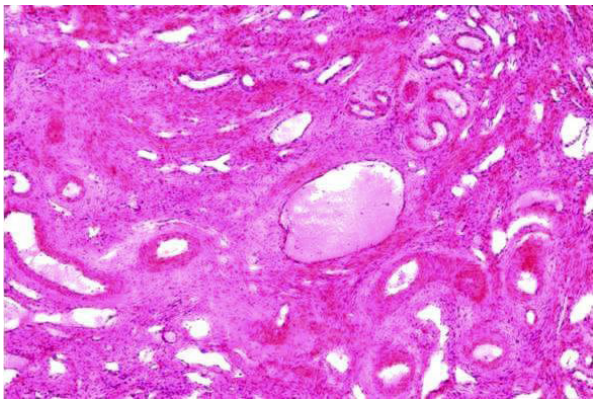
Poza układem rozrodczym estrogeny działają w:

- **układzie nerwowym:** zwiększają libido, wpływają na ośrodek termoregulacji, prowadząc do podwyższenia jego punktu nastawczego, czyli obniżenia temperatury ciała,
- **wątrobie:** zwiększają produkcję białek, wpływają na gospodarkę lipidową i węglowodanową,
- **tkance kostnej:** zapobiegają osteoporozie, przyspieszają kostnienie chrząstek nasadowych kości długich, rozwój kobiecego kształtu miednicy, hamowanie produkcji prostaglandyn odpowiedzialnych za resorpcję kości, pobudzają osteoklasty, hamują produkcję cytokin (TNF-α, IL-1),
- **układzie krwionośnym:** obniżają ciśnienie tętnicze krwi, chronią integralność ściany naczyń krwionośnych, poprawiają ukrwienie mięśnia sercowego, zwiększają krzepliwość krwi,
- **układzie wydalniczym:** wywołują efekt antydiuretyczny w nerkach (doprowadzają do zatrzymanie wody i sodu w organizmie),
- **skórze:** powodują jej rozrost oraz zwiększają jej turgor, hamują wydzielania łoju,
- **tkance podskórnej:** przyczyniają się do rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w obrębie pasa biodrowego i ud.

Uczestniczą też w **regulacji gospodarki lipidowej** poprzez zwiększanie stężenia we krwi cholesterolu HDL i jednoczesną zdolność obniżania stężenia we krwi cholesterolu LDL.

Rdzeń jajnika

Nazywany jest częścią naczyniową, posiada zrąb łącznotkankowy bogaty we włókna sprężyste z nielicznymi miocytami. Przez wnękę jajnika wnikają do rdzenia liczne naczynia limfatyczne i krwionośne o krętym przebiegu oraz włókna nerwowe. W pobliżu wnęki mogą występować także owalne lub kuliste twory wyścielone nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym, tworzące **sieć jajnika**. Jest ona pozostałością rozwojową stanowiącą odpowiednik sieci jądra. W rdzeniu jajnika nie występują pęcherzyki jajnikowe, ale mogą pojawiać się ciałka białawe. We wnęce jajnika znajdują się skupiska komórek przypominających swą budową komórki śródmiąższowe jądra. Ze względu na lokalizację komórki te są nazywane komórkami wnękowymi, a ich budowa wykazuje cechy charakterystyczne dla komórek syntetyzujących steroidy. W ich kwasochłonnej cytoplazmie występują, charakterystyczne również dla komórek Leydiga, białkowe wtręty zwane krystaloidami Reinkego. Komórki wnękowe leżą w grupach, którym towarzyszą liczne naczynia krwionośne oraz włókna nerwowe pochodzące z układu współczulnego. Uważa się, że komórki wnękowe, podobnie jak komórki śródmiąższowe jądra, produkują i wydzielają androgeny (**Fot. 173**).



Fot. 173. Rdzeń jajnika – część naczyniowa (H+E)

Aspekt kliniczny

Zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome*, PCOS) jest najczęstszą endokrynopatią (zaburzeniem wydzielania hormonów). Nazywany jest też zespołem wielotorbielowatych jajników, drobnotorbielkowatych jajników lub zespołem Steina-Leventhala. Kobiety z PCOS mają hiperandrogenizm jajników, który oprócz problemów z płodnością, nadmiernego owłosienia, trądziku i łysienia androgenowego prowadzi do rozwoju otyłości brzusznej i jej niekorzystnych konsekwencji metabolicznych.
Ponadto u kobiet z PCOS występuje wrodzona insulinooporność i związana z nią hiperinsulinemia, która może prowadzić do rozwoju miażdżycy tętnic, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2. Schorzenia te wpływają na choroby sercowo-naczyniowe. Zaburzenia równowagi hormonalnej powodują, że komórki jajowe nie dojrzewają lub nie mogą zostać uwolnione do jajowodu podczas owulacji. Pęcherzyki jajnikowe otaczające komórki jajowe obumierają i zmieniają się w małe torbiele. Jednym z najbardziej dokuczliwych i zmniejszających komfort życia objawem jest hirsutyzm, czyli nadmierne owłosienie typu męskiego. Pojawia się ono w okolicy twarzy, brodawek sutkowych oraz okolicy lędźwiowo-krzyżowej.

Cykl jajnikowy

Cyklem jajnikowym nazywamy powtarzające się (co około 28 dni) zmiany budowy i funkcji jajnika. Od cyklu jajnikowego uzależnione są cykliczne zmiany błony śluzowej macicy (cykl menstruacyjny), a także zmiany zachodzące w jajowodach i pochwie. Wszystkie te zmiany określane są łącznie jako cykl płciowy.

Cykl jajnikowy składa się z dwóch faz:
- **folikularnej (pęcherzykowej, estrogenowej)**,
- **lutealnej (progesteronowej)**.

Faza folikularna rozpoczyna się wzrastaniem około 10–20 pęcherzyków pierwotnych. Proces ten zachodzi na skutek wzrostu stężenia FSH wydzielanego z przedniego płata przysadki pod wpływem gonadoliberyny uwalnianej z podwzgórza. Podczas dojrzewania pęcherzyków jajnikowych komórki warstwy wewnętrznej osłonki pęcherzykowej zaczynają uwalniać estrogeny (do krwi i płynu pęcherzykowego). Pomimo obniżania się poziomu FSH we krwi pod wpływem dużego stężenia estrogenów w płynie pęcherzykowym jednego z pęcherzyków dochodzi do jego dalszego rozwoju. Pozostałe pęcherzyki z małą ilością estrogenów w płynie pęcherzykowym w wyniku zmniejszania się stężenia FSH ulegają atrezji. Wysokie stężenie estrogenów pod koniec fazy folikularnej (najwyższy poziom we krwi występuje około 13.–14. dnia cyklu jajnikowego) na drodze dodatniego sprzężenia zwrotnego powoduje wyraźny wzrost uwalniania LH oraz FSH. Prowadzi to (około 14. dnia cyklu jajnikowego) do pęknięcia dojrzałego pęcherzyka jajnikowego i uwolnieniem komórki jajowej, czyli do owulacji.

Faza lutealna rozpoczyna się po owulacji, kiedy pod wpływem działania LH dochodzi do powstawania ciałka żółtego. Komórki ciałka żółtego rozpoczynają wydzielanie progesteronu i niewielkiej ilości estrogenów. Wzrost poziomu progesteronu, osiągający szczyt około 22.–23. dnia cyklu jajnikowego, powoduje zmniejszenie uwalniania LH oraz FSH z płata przedniego przysadki mózgowej. W warunkach, gdy nie doszło do zapłodnienia komórki jajowej, ma miejsce zanik ciałka żółtego, a w efekcie obniżenie poziomu progesteronu i estrogenów. To z kolei powoduje wzrost wydzielania gonadoliberyny z podwzgórza, prowadząc do zwiększenia uwalniania FSH i warunkując rozpoczęcie kolejnego cyklu jajnikowego. W przypadku zapłodnienia komórki jajowej i rozwoju zarodka ciałko żółte nie zanika, nadal produkując progesteron i estrogeny, ale funkcję pobudzającą wydzielanie hormonów przejmuje od LH produkowana przez łożysko gonadotropina kosmówkowa (ang. *human chorionic gonadotropin*, HCG). Od 3. miesiąca ciąży rozpoczyna się zanik ciałka żółtego, jego funkcje hormonalne przejmuje łożysko.

Jajowód

Jest parzystym przewodem (długości 10–15 cm). Rozpoczyna się w pobliżu jajnika otwartym końcem tworzącym ujście brzuszne, a kończy w jamie macicy przebiegającą przez jej mięśniówkę zwężoną częścią zwieńczoną ujściem macicznym. W jajowodzie odbywa się zapłodnienie i bruzdowanie. Anatomicznie w budowie jajowodu wyróżnia się cztery części, które wykazują różnice w morfologii dotyczące nabłonka, pofałdowania błony śluzowej i grubości mięśniówki. Są to: **lejek**, **bańka**, **cieśń** oraz **część maciczna**.

Lejek posiada postrzępione końce tworzące strzępki jajowodu, które mogą przylegać do powierzchni jajnika. **Bańka** to najszersza i najdłuższa część jajowodu o najcieńszej ścianie, najczęstsze miejsce zapłodnienia komórki jajowej. **Cieśń** to krótka i wąska część (średnica około 2–3 mm), posiadająca grubą ścianę. **Część maciczna**, nazywana odcinkiem śródściennym, przebiega w ścianie macicy i przez ujście maciczne jajowodu uchodzi do jej jamy.

Histologicznie ściana jajowodu ma budowę warstwową i składa się z: **błony śluzowej**, **błony mięśniowej** oraz **błony surowiczej**.

Błona śluzowa

Wytwarza fałdy, a skala pofałdowania (ilość, wysokość i stopień rozgałęzienia fałdów) zależy od części narządu. Najliczniejsze i najlepiej wykształcone fałdy występują w bańce jajowodu, w cieśni stają się nieliczne i zanikają w części macicznej. Błona śluzowa składa się z nabłonka, błony podstawnej i blaszki właściwej. Nabłonek wyścielający światło jajowodu to nabłonek jednowarstwowy walcowaty. Wśród komórek tego nabłonka wyróżnia się:

1. **Komórki urzęsione** – pokryte są rzęskami poruszającymi się w kierunku macicy (pomaga to w przesuwaniu komórki jajowej lub zarodka). Stanowią około 50% komórek nabłonka (przy czym w lejku i bańce jest to około 60–80%, a w pobliżu macicy około 20%). W zależności od faz cyklu jajnikowego ich wysokość oraz ilość rzęsek ulega zmianie (w fazie folikularnej pod wpływem estrogenów wydłużają się, a liczba rzęsek wzrasta, zaś w fazie lutealnej pod wpływem progesteronu skracają się, tracąc część rzęsek). Posiadają owalne lub kuliste jądro (1–2 jąderka) umiejscowione centralnie, słabo barwiącą się kwasochłonną cytoplazmę.
2. **Komórki wydzielnicze (sekrecyjne)** – są szczególnie liczne w cieśni i części macicznej. Mają kształt walcowaty, pokryte są mikrokosmkami. Zawierają liczne ziarna wydzielnicze w części wierzchniej. Posiadają wydłużone jądro komórkowe (kilka jąderek), kwasochłonną cytoplazmę. Ich aktywność wydzielnicza oraz budowa (wysokość komórek, ilość ziaren wydzielniczych, wygląd organelli komórkowych) zależy od faz cyklu jajnikowego (wydzielanie jest najintensywniejsze tuż przed owulacją i w fazie lutealnej). Produkują płyn jajowodowy podobny do surowicy krwi, bogaty w potas, chlorki oraz immunoglobuliny (pełni funkcję odżywczą dla komórki jajowej lub zarodka).
3. **Komórki klinowate** – stanowią 0,5–1% komórek nabłonka. Szeroka część podstawna leży na błonie podstawnej, w kierunku wierzchołka się zwęża. Jądro ma kształt klinowaty, brak ziaren wydzielniczych. Są ubogie w organelle. Mogą być nieaktywną formą komórek wydzielniczych. Podlegają zmianom cyklicznym w zależności od faz cyklu jajnikowego.
4. **Limfocyty śródnabłonkowe** są to limfocyty głównie Tc i NK, leżące pomiędzy komórkami nabłonkowymi.

Blaszka właściwa błony śluzowej jest cienka, buduje ją tkanka łączna włóknista luźna zawierająca liczne naczynia krwionośne i chłonne. W substancji międzykomórkowej dominują włókna kolagenowe.

Błona mięśniowa

Jest najgrubszą warstwą ściany jajowodu. Jej grubość zmienia się w zależności od części narządu. Najgrubsza mięśniówka występuje w pobliżu macicy, wraz z przebiegiem jajowodu w kierunku jajnika staje się coraz cieńsza. Błona mięśniowa składa się z dwóch słabo od siebie oddzielonych pokładów miocytów:

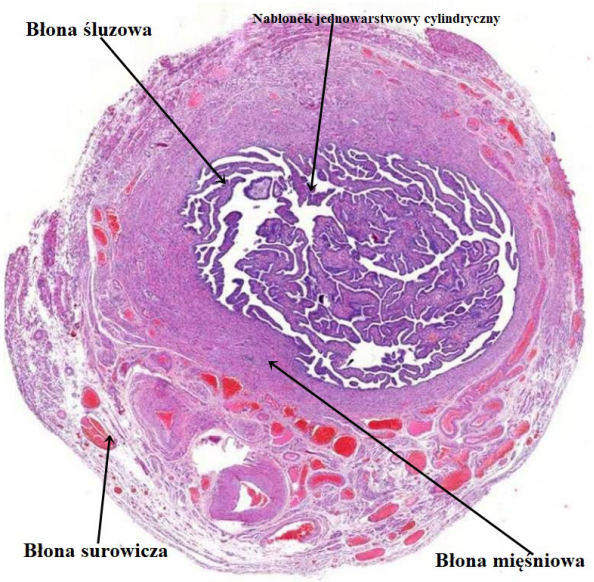
- wewnętrznego – miocyty o przebiegu okrężnym i spiralnym,
- zewnętrznego – miocyty o przebiegu podłużnym.

Taki układ miocytów jest widoczny w preparatach histologicznych, ale faktycznie miocyty ułożone są w postaci spirali zwartej (o małym

skoku), co odpowiada warstwie okrężnej, i spirali rozciągniętej (o dużym skoku), co odpowiada warstwie podłużnej. W pobliżu macicy, gdzie błona mięśniowa jest najgrubsza, występuje także trzecia warstwa. Jest ona położona najbardziej wewnętrznie (najbliżej błony śluzowej), a miocyty mają w niej układ podłużny. Mięśniówka jajowodu, kurcząc się, wywołuje ruchy perystaltyczne jajowodu, które stanowią główny mechanizm odpowiedzialny za przesuwanie komórki jajowej lub zarodka w kierunku macicy. Skurcze mięśniówki macicy są zależne od fazy cyklu jajnikowego. W fazie folikularnej następuje stopniowy wzrost aktywności skurczowej, która osiąga szczyt w czasie owulacji i następnie zmniejsza się w fazie lutealnej.

Błona surowicza

Utworzona przez otrzewną, zbudowaną jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej pokrytej *mesothelium* (**Fot. 174**).



Fot. 174. Jajowód (H+E)

Funkcje jajowodu:

- bierze aktywny udział w wychwytywaniu komórki jajowej z jajnika podczas owulacji,
- wspomaga ruch plemników w kierunku jajnika,
- tworzy środowisko umożliwiające uzdatnianie (kapacytację) plemników,
- stanowi najczęstsze miejsce zapłodnienia komórki jajowej (odbywa się to przede wszystkim w bańce jajowodu),
- wytwarza płyn jajowodowy (komórki wydzielnicze nabłonka), który stanowi odpowiednie środowisko dla plemników i komórki jajowej, zapłodnienia oraz odżywiania zarodka,
- bierze udział w transporcie zarodka do macicy,
- jest miejscem, gdzie dochodzi do usuwania niewykorzystanych (podczas zapłodnienia) komórek płciowych żeńskich i męskich.

Aspekt kliniczny

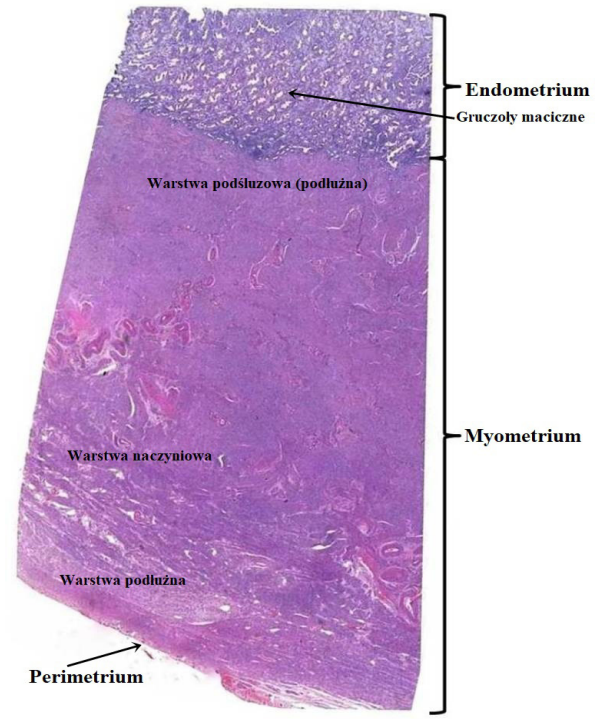
Zapalenie jajowodu (*salphingitis*) to w większości przypadków tzw. infekcja wstępująca, co oznacza, że bakterie wnikają z zewnątrz przez pochwę, szyjkę macicy, jamę macicy, docierając do jajowodów, gdzie wywołują stan zapalny. Często występuje z **zapaleniem jajników**. Pierwsze objawy choroby to: ból w dole brzucha i podwyższona temperatura. W zdecydowanej większości przypadków infekcja nie zatrzymuje się na poziomie jajowodów, ale szerzy się dalej na jajniki – wtedy nazywana jest zapaleniem przydatków. Skutkiem zapalenia jajowodu są konsekwencje zdrowotne, czyli zrosty pozapalne i utrudniony transport lub nawet uniemożliwienie swobodnego przemieszczania się komórki jajowej i ostatecznie niedrożność jajowodów i niepłodność kobiety. Zdarzają się także infekcje krwiopochodne, czyli sytuacje, kiedy patogeny docierają do jajowodów ze strumieniem krwi, oraz infekcje szerzące się przez ciągłość, co należy rozumieć jako rozprzestrzenienie się stanu zapalnego toczącego się w sąsiednich narządach, np. w przebiegu zapalenia wyrostka robaczkowego. Zapalenie jajowodu, jak również zapalenie przydatków (jajowodów i jajników) wywołują gronkowce, paciorkowce oraz *E. coli*. Do organizmu dostają się przez pochwę i macicę, następnie wędrują do jajników i jajowodów. Do przydatków mogą też dostać się z chorego zęba, wyrostka robaczkowego, chorych migdałków, chorych zatok. Bakterie wędrują po organizmie przez krew.

Macica

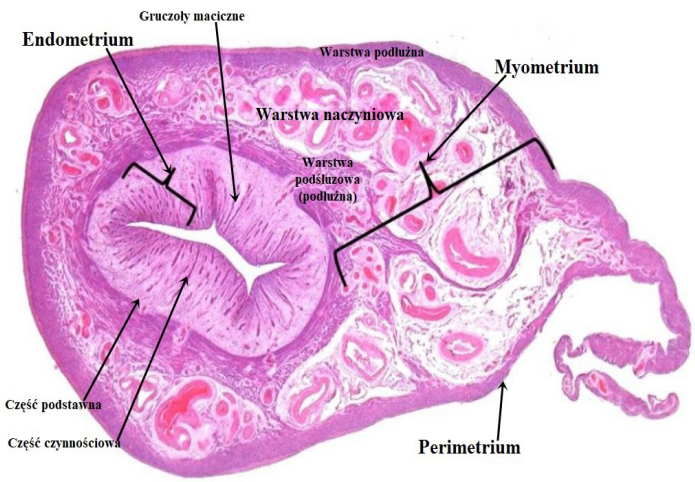
Jest nieparzystym narządem mięśniowym o masie około 30–40 g, do którego uchodzą jajowody. W ścianie i świetle macicy rozwija się zarodek, a następnie płód. Anatomicznie macica dzieli się na:

- **trzon:** w tym miejscu światło macicy ma kształt trójkąta i nosi nazwę jamy macicy; górna część

trzonu powyżej ujścia jajowodów stanowi dno macicy (**Fot. 175**),



Fot. 175. Trzon macicy (H+E)



Fot. 176. Macica (H+E)

- **cieśń:** wąski, krótki odcinek tworzący kanał łączący jamę macicy z przewodem szyjki (ujście wewnętrzne macicy),
- **szyjkę:** składa się z odcinka dolnego wchodzącego do pochwy i tworzącego jej część pochwową oraz leżącej powyżej części nadpochwowej; znajdujące się tu światło jest nazywane przewodem szyjki; otwiera się do pochwy ujściem zewnętrznym macicy (**Fot. 177**).

Trzon i cieśń macicy mają podobną budowę histologiczną, natomiast szyjka wykazuje pewne różnice. Histologicznie ściany macicy składa się z: **endometrium (błony śluzowej)**, **myometrium (błony mięśniowej)** i **perimetrium (błony surowiczej)** (**Fot. 176**).

Endometrium

Na powierzchni błony śluzowej występuje nabłonek jednowarstwowy walcowaty (przed okresem dojrzewania płciowego jest to nabłonek jednowarstwowy sześcienny, który ulega podwyższeniu) leżący na błonie podstawnej. W nabłonku wyróżniamy: komórki nieurzęsione o charakterze gruczołowym i mniej liczne komórki urzęsione, pokryte rzęskami. Pomiędzy komórkami walcowatymi występują liczne limfocyty i komórki NK. Nabłonek wpukla się do błony śluzowej macicy i tworzy gruczoły maciczne. Są to najczęściej gruczoły proste cewkowe, których dna znajdują się w głębszych warstwach błony śluzowej właściwej, tj. w jej części podstawnej. Komórki wyścielające cewki gruczołowe są podobne do tych znajdujących się na powierzchni błony śluzowej, ale w gruczołach występuje mniej komórek urzęsionych. Wydzielina gruczołów macicznych ma charakter śluzowy, a jej składniki uczestniczą m.in. w procesie kapacytacji plemników oraz zaspokajaniu potrzeb metabolicznych komórek płciowych i zarodka. W endometrium macicy występują komórki **macierzyste endometrium**, do których należą **nabłonkowe komórki macierzyste** lokalizujące się w nabłonku blisko dna gruczołów, odpowiedzialne za regenerację gruczołów i nabłonka powierzchniowego, oraz **zrębowe (mezenchymatyczne) komórki macierzyste** obecne na granicy z myometrium z reguły w kontakcie ze ścianą naczynia, odpowiedzialne za regenerację łącznotkankowego zrębu.

Blaszka właściwa endometrium macicy zbudowana jest z tkanki łącznej, w której występują liczne słabo zróżnicowane komórki kształtu gwiaździstego, łączące się ze sobą długimi wypustkami, komórki tuczne, makrofagi, wędrujące neutrofile oraz limfocyty. W substancji międzykomórkowej znajdują się liczne włókna srebrochłonne oraz obfita sieć naczyń krwionośnych.

Blaszka właściwa endometrium macicy składa się z dwóch części:

- **czynnościowej (funkcjonalnej):** gruba warstwa wierzchnia ulegająca cyklicznemu złuszczaniu

podczas cyklu menstruacyjnego, zawiera górne i środkowe odcinki gruczołów macicznych,
- **podstawnej (doczesnowej):** cienka warstwa leżąca bliżej myometrium, nie złuszcza się i podlega niewielkim zmianom podczas cyklu menstruacyjnego, zawiera głównie dna gruczołów macicznych, występują w niej liczne komórki oraz włókna łącznotkankowe.

Cykl menstruacyjny (miesiączkowy)

Występuje u kobiet w okresie dojrzałości płciowej i polega na cyklicznych zmianach endometrium macicy powtarzających się co około 28 dni. Jego przebieg zależy od zmian hormonalnych towarzyszących cyklowi jajnikowemu. Wraz ze zmianami endometrium macicy dochodzi także do zmian:
- nabłonka jajowodu,
- nabłonka pochwy,
- substancji międzykomórkowej tkanki łącznej w całym organizmie.

Cykl menstruacyjny jest podzielony na trzy okresy:
- **złuszczania (menstruacyjny)**,
- **wzrostu (proliferacyjny)**,
- **wydzielania (sekrecyjny)**.

Okres złuszczania (menstruacyjny)

Trwa 3–5 dni. Występuje, gdy komórka jajowa nie zostanie zapłodniona. Rozpoczyna się nagłym rozszerzeniem tętnic spiralnych (wrażliwych na zmiany poziomu estrogenów i progesteronu) w endometrium, co powoduje duży napływ krwi do naczyń leżących powyżej nich oraz pękanie ich ścian. Wynaczyniona krew powoduje odrywanie i złuszczanie się fragmentów części funkcjonalnej endometrium macicy. Wraz z krwią dostają się one do jamy macicy, a następnie poprzez pochwę wydostają na zewnątrz. Ponowny skurcz tętnic spiralnych nasila zmiany martwicze i prowadzi do całkowitego złuszczenia i wydalenia części czynnościowej endometrium macicy. Przed rozpoczęciem okresu wzrostu endometrium macicy składa się jedynie z cienkiej części podstawnej (grubości około 0,5 mm), w której znajdują się dna gruczołów macicznych i niewielkie fragmenty tętnic spiralnych. Za początek cyklu menstruacyjnego przyjmuje się pierwszy dzień krwawienia miesiączkowego. Na początku okresu menstruacyjnego następuje gwałtowny spadek poziomu estrogenów i progesteronu we krwi, a brak tych hormonów jest odpowiedzialny za złuszczanie się endometrium macicy.

Okres wzrostu

Rozpoczyna się wraz z zakończeniem krwawienia miesięcznego i trwa 10–12 dni. Dochodzi do całkowitej odbudowy części funkcjonalnej endometrium macicy oraz pokrywającego ją nabłonka. Źródłem regeneracji są komórki nabłonka gruczołowego znajdujące się w dnach gruczołów cewkowych oraz komórki tkanki łącznej, w których wyraźnie zwiększa się ilość podziałów mitotycznych. Komórki nabłonka gruczołowego wywędrowują na powierzchnię, dzielą się, przyczyniając się do regeneracji nabłonka uszkodzonej błony śluzowej. W tym czasie fibroblasty dzielą się i produkują włókna oraz składniki substancji podstawowej zasiedlanej następnie przez komórki tkanki łącznej. Do odbudowywanej części czynnej endometrium macicy wrastają cewki gruczołowe oraz naczynia krwionośne. Gruczoły maciczne są cienkie, mają wąskie światło oraz prosty przebieg, rzadko wykazują aktywność wydzielniczą. Pod koniec okresu wzrostu endometrium składa się już z dwóch części (grubości około 2 mm). Wzrasta w niej ilość naczyń krwionośnych, a gruczoły zaczynają produkować wydzielinę. Około 14.–16. dnia cyklu menstruacyjnego w jajniku dochodzi do owulacji, po którym okres wzrostu trwa jeszcze dzień lub dwa. Okres wzrostu zachodzi pod wpływem wzrostu poziomu estrogenów we krwi wytwarzanych w jajniku przez dojrzewający oraz dojrzały pęcherzyk jajnikowy.

Okres wydzielania

Trwa około 13 dni, dochodzi w nim do dalszego pogrubienia endometrium (do około 5–6 mm). W tym okresie część czynnościowa endometrium dzieli się na warstwę wierzchnią nazywaną **częścią zbitą** oraz położoną głębiej **część gąbczastą**. Komórki części zwartej, głównie fibroblasty, powiększają się, ulegają zaokrągleniu i gromadzą w cytoplazmie ziarna glikogenu oraz kropelki tłuszczu. Zmienione w ten sposób komórki nazywamy komórkami doczesnowymi. W części gąbczastej zmniejsza się ilość tkanki łącznej kosztem zwiększenia ilości gruczołów oraz naczyń krwionośnych. Gruczoły ulegają posze-

rzeniu, a ich odcinki środkowe skręcają się, przyjmując kształt spiralny. Wyraźnie wzrasta wydzielanie śluzu zawierającego glikogen. Na początku okresu wydzielania komórki nabłonkowe zawierają liczne ziarna glikogenu w części podstawnej oraz jądro leżące bliżej powierzchni komórki. W dalszej części tego okresu struktury te zamieniają się w komórce miejscami. W okresie wydzielania cyklu menstruacyjnego zmniejsza się aktywność mitotyczna komórek tkanki łącznej, dochodzi do tworzenia nowych naczyń krwionośnych. Tętnice spiralne rozrastają się i skręcają, poszerzają się naczynia żylne i pojawiają liczne anastomozy tętniczo-żylne. Pod koniec okresu wydzielania dochodzi do obkurczania się tętnic spiralnych, co powoduje niedokrwienie części czynnościowej endometrium, prowadząc do zmian martwiczych, zmniejszenia grubości tej części endometrium i ograniczenia wydzielania śluzu przez gruczoły maciczne. Skurcz tętnic spiralnych trwa przez ostatnie dni okresu wydzielania. Zachodzące w tym czasie zmiany są czasem wyróżniane jako czwarty okres cyklu menstruacyjnego i nazywane **okresem niedokrwienia**. Okres wydzielania przebiega przede wszystkim pod wpływem progesteronu wydzielanego przez ciałko żółte powstające po owulacji. Spadek poziomu progesteronu (oraz estrogenów) w końcowych dniach cyklu menstruacyjnego powoduje skurcz naczyń spiralnych i niedokrwienie błony śluzowej macicy, co w konsekwencji prowadzi do zamknięcia cyklu i przejścia w kolejny okres złuszczania.

Myometrium

Jest najgrubszą częścią ściany macicy, zbudowaną z miocytów przeplecionych elementami tkanki łącznej. Długość miocytów różni się w zależności od okresu cyklu menstruacyjnego i jest największa w okresie wydzielania. W czasie ciąży miocyty ulegają wyraźnemu przerostowi, a ich wymiary mogą ulec 10–20-krotnemu zwiększeniu.

Miocyty tworzą przeplatające się pęczki układające się w trzy warstwy:

- **podśluzową (wewnętrzną):** położoną najbliżej endometrium; miocyty układają się podłużnie,
- **naczyniową (środkową):** najgrubszą; układ okrężny i skośny; swą nazwę zawdzięcza obecności licznych naczyń krwionośnych,
- **nadnaczyniową (zewnętrzną, nad-podsurowiczą):** najcieńszą; o układzie podłużnym, częściowo okrężnym.

Na skurcz mięśniówki macicy mogą wpływać hormony oraz układ nerwowy. Wśród hormonów najważniejsza jest oksytocyna, ale ona działa cały czas, a macica kurczy się lub nie, ponieważ skurcz możliwy jest jedynie przy obecności receptorów dla oksytocyny i wysokim poziomie estrogenów. Cała faza progesteronowa cyklu oraz okres ciąży to czas występowania bloku oksytocynowego (oksytocynowo-progesteronowego), czyli zupełnej niewrażliwości mięśniówki macicy na działanie oksytocyny.

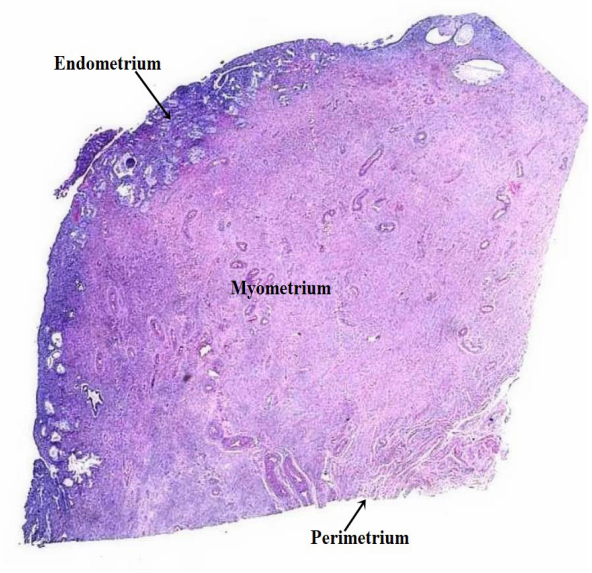
Perimetrium

Leży na przedniej i tylnej powierzchni narządu. Jest typową otrzewną, która łącząc się wzdłuż brzegów macicy, tworzy wiązadło szerokie. Zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej (liczne naczynia krwionośne, chłonne, włókna nerwowe) pokrytej *mesothelium*.

Szyjka macicy

Jest dolną częścią macicy wchodzącą do pochwy. Jej światło tworzy kanał szyjki otwierający się do pochwy ujściem zewnętrznym, a do jamy macicy – ujściem wewnętrznym. Nabłonek pokrywający szyjkę macicy to nabłonek jednowarstwowy walcowaty z licznymi komórkami wydzielniczymi i nielicznymi urzęsionymi oraz nabłonek wielowarstwowy płaski. W okresie dojrzałości płciowej nabłonek jednowarstwowy walcowaty pokrywa błonę śluzową kanału szyjki i przechodzi w ujściu zewnętrznym w nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący. Pod nabłonkiem występuje blaszka właściwa błony śluzowej zbudowana z tkanki łącznej z licznymi włóknami kolagenowymi oraz gęsto ułożonymi fibroblastami. Powierzchnia błony śluzowej jest pofałdowana, gdyż występują w niej charakterystyczne fałdy pierzaste. Komórki nabłonka walcowatego wpuklają się do blaszki właściwej i wytwarzają cewkowo-rozgałęzione gruczoły szyjki macicy produkujące śluz. Ilość, jakość śluzu oraz wygląd komórek wydzielniczych ulega zmianie w poszczególnych okresach cyklu menstruacyjnego.

Błona mięśniowa szyjki macicy jest cieńsza niż w trzonie, zawiera więcej elementów tkanki łącznej, co wpływa na jej mniejszą kurczliwość. Podczas porodu pod wpływem relaksyny wydzielanej przez ciałko żółte ciążowe ulega zwiotczeniu (**Fot. 177**).



Fot. 177. Szyjka macicy (H+E)

Aspekt kliniczny

W okresie wzrostu pod wpływem działania estrogenów śluz szyjki maicy jest rzadki, rozwodniony, ma odczyn zasadowy, co ułatwia ruch plemników. W okresie owulacji, gdy poziom estrogenów osiąga swój szczyt wydzielania, śluz jest najintensywniejszy, najbardziej rozwodniony, ma dużą lepkość oraz elastyczność. Zwiększona zawartość jonów powoduje, że po umieszczeniu go na szkiełku podstawowym i wyschnięciu ulega on krystalizacji, dając obraz przypominający liście paproci. Ta metoda oceny śluzu szyjkowego służy w praktyce do określania terminu owulacji. Po owulacji, w okresie wydzielania, sekrecja śluzu maleje, staje się on gęsty, wykazuje kwaśne pH, co hamuje przenikanie plemników. W okresie cyklu menstruacyjnego błona śluzowa szyjki macicy nie ulega złuszczaniu.

Endometrioza, czyli gruczolistość macicy lub wędrująca śluzówka macicy, to choroba, u podłoża której leży rozrost błony śluzowej macicy (endometrium) poza jamą macicy. Przypomina to wysepki endometrium macicy rozrzucone po różnych narządach, w których w warunkach fizjologicznych nie występują. „Wysepki" najczęściej pojawiają się w jamie otrzewnej, rzadziej stwierdza się je innych lokalizacjach (np. w sklepieniu pochwy).

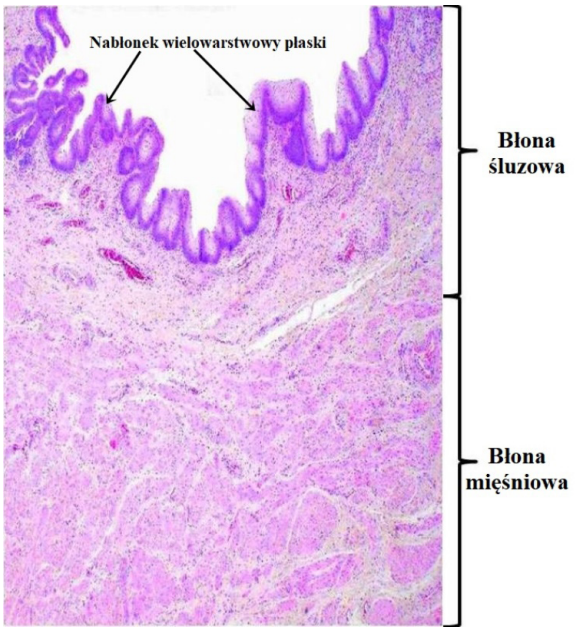
W wyniku stanu zapalnego mogą powstawać w ich obrębie guzki i zrosty. U kobiet z regularnym cyklem miesiączkowym przez 3 tygodnie błona śluzowa narasta w macicy, aby następnie złuszczyć się podczas miesiączki, natomiast u pewnej grupy kobiet część komórek endometrium razem z krwią miesiączkową przedostaje się do jajowodów, a następnie dostaje do jamy brzusznej. Komórki mogą docierać do jajników, otrzewnej, jelit, a nawet ścian pęcherza, zostając tam na zawsze. Taka sytuacja nazywana jest endometriozą, czyli wędrującą śluzówką macicy. Przyczyny powstawania endometriozy nie są do końca znane. Jedna z teorii wyjaśniających przyczynę endometriozy tłumaczy, że w trakcie menstruacji (zwłaszcza obfitej) krew miesiączkowa razem z komórkami endometrium przedostaje się wstecznie do jamy brzusznej (otrzewnej). Tam komórki endometrium zasiedlają się i zaczynają żyć własnym życiem poza jamą macicy. Inna teoria mówi o tym, że endometrioza ma podłoże genetyczne oraz związana jest z zaburzeniami hormonalnymi i immunologicznymi.

Rak szyjki macicy jest przyczyną śmierci pięciu kobiet dziennie w Polsce. Chociaż w początkowym stadium, tzw. stadium przedinwazyjnym, jest prawie całkowicie uleczalny, to umieralność z jego powodu wciąż jest wysoka. Ten typ raka jest najczęściej skutkiem długotrwałego zakażenia **wirusem brodawczaka ludzkiego** (ang. *human papillomavirus*, HPV), szczególnie jego wysoko rakotwórczymi typami HPV16, HPV18, i należy do nowotworów złośliwych. Inwazyjne stadium raka szyjki macicy poprzedza śródnabłonkowa **neoplazja szyjki macicy**, wcześniej zwana dysplazją lub rakiem przedinwazyjnym. Neoplazja szyjki macicy nie ma charakterystycznych objawów i nie stanowi zagrożenia dla zdrowia kobiety. Niewykryta i nieleczona, może jednak ulegać progresji do raka inwazyjnego, który jest zagrożeniem dla zdrowia, a nawet życia kobiety. Taki stan przednowotworowy może trwać 3–10 lat. Dlatego tak ważne są profilaktyczne badania cytologiczne. Do innych czynników ryzyka raka szyjki macicy zalicza się m.in. palenie papierosów, wiek, niski status socjoekonomiczny, wieloletnie przyjmowanie hormonalnych leków antykoncepcyjnych, obniżenie odporności, stany zapalne dróg rodnych spowodowane przez rzęsistki, chlamydie, wirus opryszczki, paciorkowiec beta-hemolizujący, niedobory witaminowe (głównie witaminy C). Podstawowym badaniem jest badanie cytologiczne (wymaz z szyjki macicy), czyli test Papanicolaou, nazywany też wymazem cytologicznym Pap od nazwiska jego twórcy George'a Papanicolaou.

Pochwa

Jest kanałem włóknisto-mięśniowym łączącym szyjkę macicę z przedsionkiem pochwy. Jego górna

część otaczająca szyjkę macicy tworzy sklepienie pochwy. Ściany pochwy charakteryzują się dużą rozciągliwością, a w zwykłych warunkach są zapadnięte. Mają budowę warstwową i składają się z: **błony śluzowej**, **błony mięśniowej** i **przydanki** (**Fot. 178**).



Fot. 178. Pochwa (H+E)

Błona śluzowa

Buduje ją blaszka nabłonkowa z blaszką właściwą. Na powierzchni błony śluzowej znajduje się nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący, który składa się z trzech warstw komórek. Idąc od błony podstawnej, są to:

- **warstwa podstawna (rozrodcza):** tworzy ją pokład komórek walcowatych, nad nimi komórki wieloboczne z zasadochłonną cytoplazmą i dużym jądrem,
- **warstwa pośrednia:** duże wieloboczne komórki (liczne ziarna glikogenu); komórki łódkowate – wrzecionowate, jądro położone mimośrodkowo,
- **warstwa powierzchniowa:** duże, płaskie, wieloboczne komórki z jądrem położonym centralnie; komórki kwasochłonne z jądrem pyknotycznym; komórki zasadochłonne z jądrem pyknotycznym lub pęcherzykowatym.

Nabłonek wielowarstwowy płaski pochwy zmienia się wraz z wiekiem kobiety oraz w przebiegu cyklu menstruacyjnego. W okresie rozrodczym pod wpływem hormonów płciowych ulega on zmianom. W okresie wzrostu początkowo odbudowywany, składa się z warstwy podstawnej i pośredniej. Wraz ze wzrostem poziomu estrogenów dochodzi do pobudzenia podziałów mitotycznych, zwiększenia grubości i odbudowy warstwy powierzchniowej nabłonka, indukcji wczesnych faz rogowacenia komórek warstwy powierzchniowej (powoduje to zmianę ich barwliwości na kwasochłonną, wzrost ilości jąder pyknotycznych i zawartości glikogenu), a także zwiększonego wydzielania glikogenu do światła pochwy.

W okresie wydzielania w wyniku spadku poziomu estrogenów, któremu towarzyszy wzrost poziomu progesteronu, nabłonek staje się cieńszy, komórki warstwy powierzchniowej złuszczają się, zmniejsza się liczba komórek z kwasochłonną cytoplazmą i pyknotycznym jądrem.

W okresie ciąży nabłonek jest cienki. Jego powierzchnia jest utworzona przez komórki warstwy pośredniej. Pomiędzy komórkami tej warstwy występują komórki łódkowate o kształcie wrzecionowatym.

Zmiany zachodzące w nabłonku pochwy podczas cyklu menstruacyjnego, ciąży i menopauzy zostały wykorzystane praktycznie do oceny przebiegu cyklu jajnikowego, występowania jajeczkowania, a także rozpoznania ciąży lub menopauzy.

Pod nabłonkiem występuje tkanka łączna włóknista zwarta z dużą ilością włókien sprężystych. Głębiej znajduje się tkanka łączna włóknista luźna zawierająca liczne naczynia krwionośne, wynaczynione limfocyty, granulocyty oraz pojedyncze grudki chłonne wchodzące w skład układu MALT.

Błona śluzowa pochwy tworzy fałdy poprzeczne zwane **marszczkami pochwowymi**, zawierające żyły okrężne, które nadają zmarszczkom charakter tkanki wzwodowej. Błona śluzowa tworzy także błonę dziewiczą, czyli poprzeczny fałd ograniczający ujście zewnętrzne pochwy.

Błona mięśniowa

Zbudowana jest głównie z miocytów. Tylko w okolicy ujścia zewnętrznego występują mięśnie szkieletowe poprzecznie prążkowane tworzące zwieracz ułożony okrężnie. Pęczki miocytów ułożone są nieregularnie, a pomiędzy nimi występuje niewielka ilość tkanki łącznej z włóknami sprężystymi i naczyniami krwionośnymi. Błona mięśniowa tworzy dwa pokłady: wewnętrzny – okrężny i zewnętrzny – podłużny.

Przydanka

Łączy pochwę z innymi narządami. Zbudowana jest z tkanki łącznej włóknistej luźnej, w której występują liczne włókna sprężyste oraz pojedyncze miocyty. Jedynie tylna ściana pochwy w swej górnej części pokryta jest błoną surowiczą (otrzewną).

Aspekt kliniczny

U podstaw zanikowego zapalenia pochwy leży niedobór hormonów płciowych – estrogenów, czyli **hipoestrogenizm**. Estrogeny wywierają ogromny wpływ i zapewniają prawidłowe funkcjonowanie całego organizmu kobiety oraz układu rozrodczego. Poprzez regulację prawidłowego przepływu krwi w splotach naczyniowych regulują metabolizm tkanek ścian pochwy i zapewniają jej elastyczność. Dodatkowo kontrolują wydzielanie płynu pochwowego. Niezbędna dla zachowania prawidłowego stanu pochwy jest fizjologiczna flora bakteryjna pochwy, w której skład wchodzą m.in. pałeczki kwasu mlekowego. Bakterie te zapewniają odpowiednią kwaśność środowiska pochwy poprzez produkcję kwasu mlekowego, którego substratem jest glikogen.

Rak pochwy jest bardzo rzadkim nowotworem narządów rodnych kobiety. Może pojawić się również w młodszym wieku w związku z coraz częściej występującymi infekcjami wirusem HPV wśród młodych kobiet. Czynnikami ryzyka raka pochwy mogą być przebyte nowotwory narządów rodnych. Powstaje na skutek szerzenia się procesu nowotworowego przez ciągłość, np. z szyjki macicy lub jako przerzuty z odległych narządów, najczęściej z żołądka i sutka. Jest najczęściej rakiem płaskonabłonkowym, rzadziej spotyka się czerniaki i mięsaki. Umiejscawia się najczęściej na tylnej ścianie pochwy w górnym odcinku. Do stanów przedrakowych, które mogą przekształcić się w raka, należy rogowacenie przerostowe błony śluzowej. Są to białe, dobrze odgraniczone plamy na błonie śluzowej pochwy.

Narządy płciowe zewnętrzne

Do żeńskich narządów płciowych zewnętrznych zalicza się: przedsionek pochwy, łechtaczkę, wargi sromowe mniejsze i wargi sromowe większe.

Przedsionek pochwy

Na powierzchni błony śluzowej przedsionka pochwy występuje nabłonek wielowarstwowy płaski, w okolicy łechtaczki, po obu stronach cewki moczowej, umiejscowione są ujścia gruczołów okołocewkowych (przedsionkowe małe). Zlokalizowane są wokół cewki moczowej, mają budowę cewkową, wyścielone są nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym wielorzędowym, produkują śluz. Pomiędzy wewnętrzną powierzchnią warg sromowych mniejszych a ujściem pochwy uchodzą do przedsionka parzyste gruczoły przedsionkowe duże (gruczoły Bartholina) o budowie cewkowo-pęcherzykowej. Części wydzielnicze tych gruczołów są wysłane nabłonkiem jednowarstwowym walcowatym produkującym śluz, a przewody wyprowadzające – nabłonkiem przejściowym.

Łechtaczka

Jest żeńskim odpowiednikiem prącia zbudowanym z dwóch ciał jamistych otoczonych torebką łącznotkankową i oddzielonych od siebie niekompletną przegrodą środkową. Ich zaokrąglone zakończenie tworzy żołądź. Budowa ciał jamistych łechtaczki jest podobna do budowy ciał jamistych prącia. Dzięki temu narząd ma właściwości wzwodowe. Łechtaczka pokryta jest cienkim nabłonkiem wielowarstwowym płaskim z licznymi zakończeniami nerwowymi o charakterze czuciowym, natomiast pozbawiona jest włosów oraz gruczołów łojowych i potowych.

Wargi sromowe mniejsze

Wargi sromowe mniejsze są parzystymi fałdami skórnymi o niewielkiej grubości. W tej okolicy skóra jest dobrze unaczyniona, bogata we włókna sprężyste, pokryta nabłonkiem wielowarstwowym płaskim. Nie zawiera włosów i tkanki tłuszczowej podskórnej. Występują w niej liczne gruczoły łojowe uchodzące na powierzchnię naskórka.

Wargi sromowe większe

Są żeńskim odpowiednikiem moszny. Składają się z dwóch fałdów skórnych pokrytych nabłonkiem wielowarstwowym płaskim. Na powierzchni zewnętrznej

występują włosy oraz towarzyszące im gruczoły łojowe i potowe. W tkance łącznej występują liczne adipocyty, melanocyty oraz cienka warstwa miocytów.

UKŁAD DOKREWNY

Rozwój organizmów wielokomórkowych zmusił je do wytwarzania systemów koordynujących funkcję poszczególnych komórek. U ssaków odbywa się to głównie za pomocą układu nerwowego i dokrewnego, w którym rolę nadrzędną pełni układ nerwowy. Układ dokrewny składa się z gruczołów dokrewnych wydzielających hormony, które drogą krwi lub limfy docierają do wszystkich części organizmu, pobudzają lub hamują czynność poszczególnych narządów lub grup narządów, w tym również innych gruczołów dokrewnych. Za gruczoł dokrewny uważa się gruczoł zdolny do produkowania hormonu, który wywiera wpływ na komórki rozrzucone w całym organizmie, położone w znacznej odległości od gruczołu. Termin **hormon** pochodzi od greckiego słowa *hormao*, czyli napędzać. W języku angielskim używa się określenia *messengers*, czyli posłańcy. Stąd przypuszczenie, że nazwa „hormon" wywodzi się od imienia posłańca bogów – Hermesa.

Do medycznego słownika hormony trafiły w 1905 roku dzięki angielskiemu fizjologowi **Ernestowi Starlingowi**. Po serii doświadczeń na zwierzętach udowodnił on, że w naszym organizmie znajdują się substancje sterujące, które powstają w określonych tkankach, przenikają do krwi i wywołują różnorodne reakcje narządów. Wcześniej, bo już w 1901 roku, japoński biochemik **Jokichi Takamine** jako pierwszy wyizolował czyste kryształy **adrenaliny**. Uzyskał je z nadnerczy zwierząt. W 1902 roku Starling uzyskał hormon z jelita cienkiego – **sekretynę**. Dział medycyny zajmujący się wydzielaniem wewnętrznym nosi nazwę „endokrynologia". Pochodzi z języka greckiego: *endon* – wewnątrz, *krino* – wydzielam oraz *logos* – słowo/nauka.

Hormon jest związkiem chemicznym wydzielanym przez gruczoły lub tkanki układu dokrewnego. Mogą nim być także substancje hamujące aktywność metaboliczną komórek docelowych. Reguluje czynności i modyfikuje cechy strukturalne tkanek leżących w pobliżu miejsca jego wydzielania lub oddalonych, do których dociera poprzez krew (wyjątek hormony lokalne). Istnieją także takie hormony, które wywierają wpływ na funkcjonowanie wszystkich tkanek organizmu.

Wszystkie gruczoły dokrewne podporządkowane są działaniu OUN, w którym zlokalizowane są ośrodki pobudzające lub hamujące wydzielanie. Również układ dokrewny oddziałuje na funkcje OUN. Hormony działają na komórki docelowe za pośrednictwem receptorów. Hormony **steroidowe drobnocząsteczkowe** mają swoje receptory we wnętrzu komórki, natomiast **hormony polipeptydowe** oraz **glikoproteinowe** nie wnikają do komórki i mają receptory na jej powierzchni. Miejscem produkcji i wydzielania może być sam gruczoł (np. tyroksyna, insulina, adrenalina, testosteron produkowane w gruczołach dokrewnych) lub komórki nabłonkowe (komórki wydzielnicze nabłonkowe; np. gastryna, sekretyna, renina, cholecystokinina). Neurohormony produkowane są w komórkach neurosekrecyjnych OUN, np. hormony podwzgórzowe: statyny [np. somatostatyna (GH-IH), prolaktostatyna (PIH)], liberyny [np. prolaktoliberyna (PRH), somatoliberyna (GH-RH), kortykoliberyna (CRH), tyreoliberyna (TRH), gonadoliberyna (GnRH)], ADH albo mediatory lokalne produkowane w komórkach ciała, np. histamina.

Komórki wydzielnicze w gruczołach posiadają dobrze rozwinięte RER i AG. Komórki produkujące hormony sterydowe posiadają w cytoplazmie charakterystyczne mitochondria tubularne oraz bogatą SER. Gruczoły dokrewne (endokrynowe) zbudowane są tylko z odcinków wydzielniczych, brak w nich przewodów wyprowadzających wydzielinę. Hormony po wydzieleniu poza komórkę docierają do przestrzeni okołowłośniczkowych, z których dostają się do naczyń limfatycznych lub krwionośnych włosowatych o nieciągłej ścianie (okienkowej lub zatokowej), i to właśnie dzięki nim przekaźniki chemiczne docierają do krwiobiegu. Gruczoły dokrewne należą do najlepiej unaczynionych narządów, a synteza i wydzielanie przekaźników chemicznych (hormonów) podlega regulacji o zróżnicowanym stopniu złożoności.

Regulacje czynności wydzielniczej gruczołów dokrewnych odbywa się na drodze:

- **nerwowej:** stymulacja neuronów,
- **hormonalnej:** w odpowiedzi na zmieniające się stężenia jonów lub składników odżywczych z krwi,
- **humoralnej:** stymulacja otrzymana od innych hormonów.

Jednym ze sposób wydzielania hormonów jest sposób **autokrynowy (autokrynny)**. komórka syntetyzuje hormon, który działa na nią samą za

pośrednictwem receptorów. Z kolei obecność wydzieliny w środowisku zewnętrznym wywiera na tę samą komórkę efekt pobudzający. Drugim typem jest wydzielanie **parakrynowe**, gdzie wydzielina komórek sekrecyjnych wywiera wpływ pobudzający na komórki sąsiednie. Występuje ono w komórkach nabłonka przewodu pokarmowego, łożysku oraz przysadce mózgowej. Przykładem jest **somatostatyna** w trzustce – działa modyfikująco na wydzielanie insuliny i glikagonu.

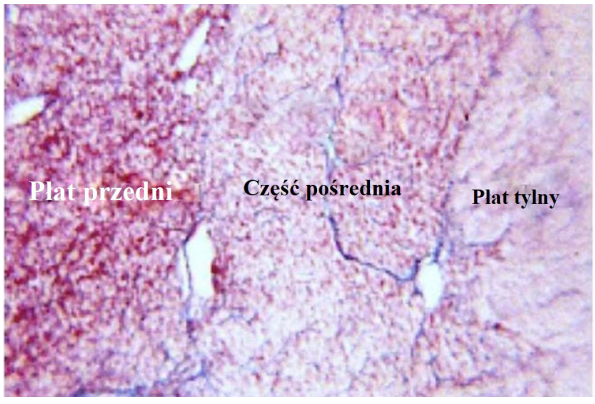
Zgodnie z kryterium morfologicznym i czynnościowym za charakterystyczne dla gruczołów dokrewnych należy uznać wydzielanie **endokrynowe** i **neuroendokrynowe**, gdy hormon drogą krwi lub limfy działa na komórki docelowe. Ze względu na pochodzenie i rozmieszczenie gruczoły dokrewne można uszeregować w następujące grupy: **grupa skrzelopochodna** (tarczyca i przytarczyce), **przydatki mózgowe** (przysadka mózgowa, szyszynka), **grupa nadnercza** (nadnercza, ciała przyzwojowe). Do układu dokrewnego należy również część wewnątrzwydzielnicza trzustki, żołądek (syntetyzowana jest tu np. gastryna, histamina, grelina, obestatyna, nesfatyna, apelina, leptyna) oraz jelita (syntetyzują mnóstwo hormonów, np. CCK, GLP-1, sekretynę, motylinę), pewne elementy gonad (jądra, jajniki), grasica i niektóre komórki występujące w wielu układach, nerki oraz łożysko.

Przysadka mózgowa

Jest gruczołem wewnętrznego wydzielania (około 1 cm średnicy, waga około 0,5–1 g), którego czynność jest niezwykle ważna. Leży we wgłębieniu kości klinowej zwanym siodełkiem tureckim (ściany kostne dobrze zabezpieczają gruczoł) i jest połączona za pośrednictwem lejka z podstawą mózgu. Siodełko wyścielone jest oponą twardą, która ponad nim tworzy przeponę, przez którą przechodzi lejek łączący ją z podwzgórzem. Przysadka rozwojowo anatomicznie i czynnościowo jest ściśle powiązana z podwzgórzem (*hypothalamus*). Dlatego ośrodki autonomiczne podwzgórza oraz przysadkę ujmuje się w jeden wspólny układ podwzgórzowo-przysadkowy. Większość hormonów wydzielanych przez przysadkę działa pobudzająco na wydzielanie innych gruczołów dokrewnych. Z tego też powodu pełni ona rolę gruczołu nadrzędnego w układzie dokrewnym.

Histogeneza przysadki mózgowej

Przysadka mózgowa rozwija się z dwóch narządów. Z ektodermy pierwotnej jamy ustnej (kieszonka Rathkego) rozwija się płat gruczołowy, zaś z neuroektodermy międzymózgowia – płat nerwowy. W 6. tygodniu życia w grzbietowej części jamy ustnej pojawia się uwypuklenie zwane kieszonką przysadkową (kieszonką Rathkego), które następnie tworzy pęcherzyk wyścielony niskim nabłonkiem, niekiedy urzęsionym. U ssaków z części przednio-grzbietowej kieszonki przysadkowej rozwija się część gruczołowa, z części ogonowej – część pośrednia, a z części grzbietowo-bocznych – część guzowa. Pozostałością wnętrza kieszonki jest szczelina (jama przysadki), której brak u człowieka. Część nerwowa (płat nerwowy) przysadki rozwija się z rozrastającej się ku dołowi części międzymózgowia. Około 12. tygodnia życia płodowego zawiązki płata gruczołowego i nerwowego znajdują się w bezpośrednim sąsiedztwie i ostatecznie zrastają się w jeden wspólny narząd zwany przysadką mózgową (**Fot. 179**). Specyficzny układ krążenia krwi w przysadce umożliwia bezpośrednie przenikanie (z pominięciem ogólnego układu krążenia) neurohormonów uwalnianych z zakończeń nerwowych w wyniosłości pośrodkowej i w tylnym płacie do przedniego płata przysadki.



Fot. 179. Płat przedni, pośredni i część nerwowa przysadki mózgowej (azan)

Unaczynienie przysadki

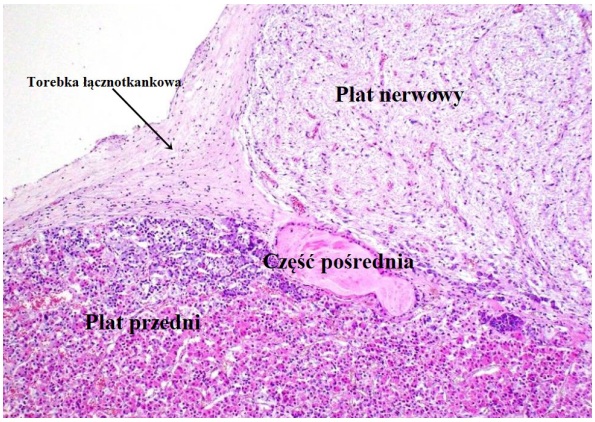
Do przysadki dochodzą górne i dolne tętnice przysadkowe. Dolne tętnice przysadkowe są odgałęzieniami tętnicy szyjnej wewnętrznej, a górne odchodzą od koła tętniczego mózgu. Tętnice dolne rozgałęziają się głównie w części nerwowej przysadki, tworząc liczne naczynia włosowate. Bardziej złożony

przebieg mają tętnice przysadkowe górne, które wnikają do części guzowatej i szypuły przysadki na wysokości wyniosłości pośrodkowej (*eminentia mediana*). Tu rozgałęziają się, wytwarzając gęstą sieć naczyń włosowatych, w pobliżu których kończą się liczne włókna nerwowe pochodzące od różnych jąder podwzgórza. Krew z naczyń włosowatych wyniosłości pośrodkowej odpływa do przedniej części płata gruczołowego żyłami wrotnymi długimi przysadki. Krew z tych żył wlewa się do sieci naczyń żylnych kapilarnych, a stamtąd większymi naczyniami żylnymi odpływa z przysadki. Od jednej z tętnic przysadkowych górnych odchodzi tzw. tętnica beleczkowa, która przechodzi przez przednią część płata gruczołowego, nie rozgałęziając się, i wnika do płata tylnego w górnej jego części. Tutaj wytwarza naczynia włosowate, z których krew odpływa tzw. żyłami wrotnymi krótkimi do części przedniej płata gruczołowego przysadki. Taki układ krążenia krwi w przysadce umożliwia bezpośrednie przenikanie (z pominięciem ogólnego układu krążenia) neurohormonów uwalnianych z zakończeń nerwowych w wyniosłości pośrodkowej i w tylnym płacie do przedniego płata przysadki.

Ze względu na odmienną strukturę, funkcję oraz rozwój zarodkowy w przysadce wyróżnia się część **gruczołową** (*adenohypophysis*) oraz **część nerwową** (*neurohypophysis*). Anatomicznie przysadkę dzieli się na **płat przedni** oraz **płat tylny**, oddzielone od siebie szczeliną lub u człowieka szeregiem cyst. Czynnościowo i histologicznie część nerwową (*neurophysis*) tworzy wyrostek lejkowaty i szypuła lejka, stanowiące około 25% masy przysadki mózgowej.

Część gruczołowa

Część gruczołowa przysadki, która stanowi 75% masy przysadki mózgowej, produkuje hormony tropowe, w tym hormony stymulujące inne gruczoły wydzielania wewnętrznego, jest zatem nadrzędnym gruczołem w stosunku do innych gruczołów dokrewnych. Jej czynność wydzielnicza regulowana jest przez produkowane w podwzgórzu **liberyny (RH)** (np. kortykoliberynę, gonadoliberynę, somatoliberynę, tyreoliberynę, prolaktoliberynę), pobudzające do wydzielania, lub **statyny (IH)** (np. somatostatynę, prolaktostatynę), hamujące wydzielanie komórek gruczołowych przysadki. W skład części gruczołowej wchodzą: **płat przedni (część przednia)**, **płat pośredni (część pośrednia)** oraz **część guzowa** tylko u człowieka (**Fot. 180**).



Fot. 180. Płat przedni, pośredni i część nerwowa przysadki mózgowej (H+E)

Płat przedni (część przednia)

Jest największy, stanowi główną składową części gruczołowej. U człowieka zrasta się z płatem pośrednim i brak tu szczelinowatej jamy przysadki jako pozostałości rozwojowej po kieszonce Rathkego. Od łącznotkankowej torebki do części gruczołowej wnikają delikatne pasemka tkanki łącznej z licznymi włóknami srebrochłonnymi, naczyniami włosowatymi typu zatokowego oraz włóknami nerwowymi, tworzące rusztowanie dla miąższu gruczołu zbudowanego z komórek gruczołowych skupionych w **gniazda** lub **pasma komórkowe**. W obrębie gniazd komórkowych wyróżnia się dwie podstawowe grupy komórek zróżnicowane pod względem morfologicznym i czynnościowym:

1. **Komórki niezróżnicowane (barwnikooporne) chromofobne** – są najliczniejsze, stanowią około 50% wszystkich komórek gruczołowych. Barwią się słabo i układają w środku gniazd komórkowych. Uważane są za komórki macierzyste dla komórek barwnikochłonnych. Nie produkują żadnych hormonów.
2. **Komórki barwnikochłonne** – uważane za komórki wydzielnicze. Układają się na obwodzie gniazd komórkowych w sąsiedztwie naczyń krwionośnych zatokowych.
3. Cytoplazma komórek barwnikochłonnych zawiera ziarnistości wykazujące powinowactwo do różnych barwników, dlatego podzielono je na komórki:
4. **Kwasochłonne (oksyfilne)** – stanowią około 40% wszystkich komórek barwnikochłonnych. Wyróżnia się ich dwa rodzaje: **α (komórki G-dodatnie)** i **ε (komórki erytrozynododatnie)**. W przypadku komórek G-dodatnich ich ziar-

nistości barwią się azokarminem na czerwono. Mają kulisty lub owalny kształt i średnicę około 350–400 nm. W cytoplazmie zawierają dobrze rozwinięty AG, RER i liczne mitochondria. Uważa się, że produkują **hormon wzrostu (GH, STH) somatotropinę**. **GH** pobudza hepatocyty do produkcji somatomedyn, które wpływają na wzrost chrząstek, kości i całego organizmu. Określa się je jako **somatotrofy**. **Komórki erytrozynododatnie** zawierają ziarnistości oranżochłonne, barwiące się oranżem G na pomarańczowo. Są komórkami wielościennymi o średnicy około 500–600 nm. W ich cytoplazmie widoczne są grube kwasochłonne ziarnistości (400–700 μm). Kształt ich ziarnistości w przeciwieństwie do somatotrofów jest nieregularny. Komórka zawiera różne postaci lizosomów oraz liczne struktury związane z syntezą białek (RER) i ich wydzielaniem (AG). Produkują hormon laktogenny (**LTH**), inaczej prolaktynę (**PRL**), która wpływa na rozwój gruczołu mlekowego, a później na laktację. Określa się je jako **laktotrofy**.

5. **Zasadochłonne (cjanofilne) k** – stanowią około 10% komórek barwnikochłonnych. Ich ziarnistości barwią się barwnikami zasadowymi. Ziarnistości cytoplazmy komórek zasadochłonnych wykazują stałe powinowactwo do hematoksyliny, natomiast dobrze barwią się błękitem aniliny na jasnoniebieski kolor lub rezorcynofuksyną na fioletowo. Wykazują dodatnią reakcję PAS, co wiąże się z obecnością glikoprotein w ziarnistościach. Glikoproteinami są hormony produkowane przez ten typ komórek – **gonadotropiny (FSH, LH)** oraz **hormon tyreotropowy (TSH)**. W klasycznych badaniach z użyciem mikroskopu optycznego wyróżniono dwie podklasy bazofilów: barwiące się fuksyną aldehydowa (**komórki β**) i niebarwiące się fuksyną aldehydową (**komórki δ**). Za pomocą badań immunohistochemicznych udało się odpowiednio przyporządkować czynnościowo poszczególne typy komórek zasadochłonnych i wyróżnić ich dwa rodzaje: **komórki β (beta)** i **komórki δ (delta)**.

Komórki β

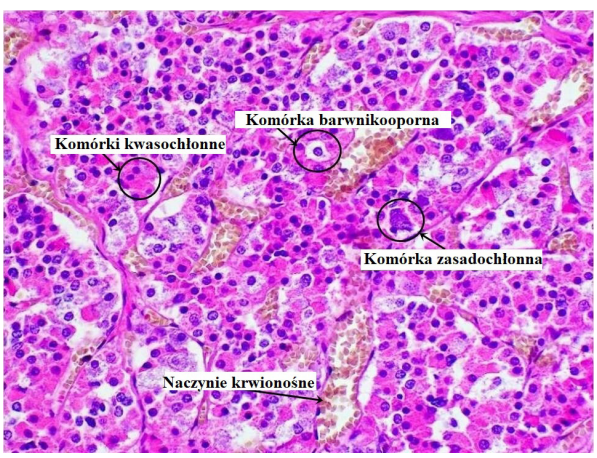
Kortykotrofy (komórki β_1) występują w największej ilości w części centralnej płata przedniego przysadki. Są większe od komórek kwasochłonnych, mają owalny lub okrągły kształt. Zawierają najmniejsze ziarnistości (100–200 μm) spośród wszystkich komórek gruczołowych przysadki. W cytoplazmie występują pojedyncze struktury włókniste o średnicy 6–8 μm. Produkują **hormon adrenokortykotropowy (ACTH)**, który pobudza korę nadnerczy do produkcji hormonów, oraz **lipotropinę (LPH)** wpływającą na metabolizm tłuszczów.

Tyreotrofy (komórki β_2) występują w największych ilościach w środkowo-przedniej części płata przedniego. Mają kształt wielościenny, z dużym jądrem komórkowym. Na obwodzie cytoplazmy występują liczne ziarnistości o średnicy 140–200 μm. W ziarnistościach zlokalizowano **hormon tyreotropowy (TSH)**, który pobudza czynność tarczycy do wytwarzania hormonów (**tyroksyny** i **trójjodotyroniny**).

Komórki δ

Gonadotrofy obserwowane są w bocznych częściach płata przedniego. Mają okrągły kształt, są nieco mniejsze od **kortykotrofów**. W cytoplazmie stwierdzono okrągłe, elektronowo gęste ziarnistości o średnicy 200–300 μm. Produkują:

- **FSH (hormon dojrzewania pęcherzyków):** u osobników żeńskich pobudza wzrost i dojrzewanie pęcherzyków jajnikowych, produkcję estrogenów; u osobników męskich pobudza proces spermatogenezy,
- **LH (hormon luteinizujący):** u osobników żeńskich stymuluje owulację, wytworzenie ciałka żółtego i produkcję progesteronu; u osobników męskich pobudza gruczoł śródmiąższowy jądra do produkcji testosteronu.



Fot. 181. Płat przedni przysadki mózgowej (H+E)

Innym rodzajem komórek płata przedniego pojawiającym się w okresie ciąży są **komórki ciążowe**. Występują na obwodzie płata przedniego, są pochodnymi komórek barwnikoopornych, czyli niezróżnicowanych (**Fot. 181**).

Aspekt kliniczny

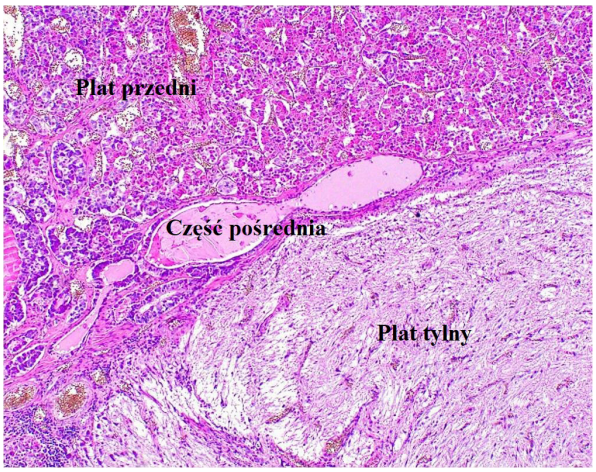
Stanami chorobowymi wywołanymi nadmiarem hormonu wzrostu są **akromegalia** i **gigantyzm**. Są to dwie postacie tej samej choroby. O gigantyzmie mówimy wtedy, kiedy nadmiar hormonu wzrostu wystąpił jeszcze przed zakończeniem procesu wzrastania. Najczęstszą przyczyna nadmiernego wydzielania hormonu wzrostu jest czynny hormonalnie gruczolak przysadki wywodzący się z komórek somatotropowych. Akromegalię stwierdza się dwa razy częściej u kobiet niż u mężczyzn. Najczęściej występującym gruczolakiem przysadki jest guz prolaktynowy wywodzący się z komórek laktotropowych. Zapadalność roczna wynosi 6 przypadków na 100 tys. osób. Warto zaznaczyć, iż pierwsze doniesienia o wpływie przysadki na czynność gruczołów piersiowych pojawiły się już w roku 1928.

Płat pośredni (część pośrednia)

Podobnie jak płat przedni, zbudowany jest z gniazd komórkowych utworzonych przez **komórki barwnikooporne** i nieliczne komórki **zasadochłonne β**; bardziej aktywny u płodu. U człowieka zawiera jamy i torbiele wysłane nabłonkiem sześciennym lub cylindrycznym niekiedy zaopatrzonym w migawki będące pozostałością kieszonki Rathkego. Wnętrze jam wypełnia substancja koloidalna. Część pośrednia jest dobrze rozwinięta u kręgowców zimnokrwistych. Wydzielany jest hormon **melanotropina (MSH, hormon melanotropowy, intermedyna)**, hormon polipeptydowy, którego działanie skupia się na melanoforach, wpływając na zabarwienie skóry oraz powstawanie melaniny w chromatoforach (ryby, płazy) (**Fot. 182, Tab. 15**).

Część guzowa (słabo aktywna)

Obejmuje **lejek**. Jest utworzona przez sznury lub gniazda komórek nabłonkowych o grubości nieprzekraczającej 60 μm. Są to komórki kostkowe, cylindryczne lub podobne do małych komórek kwasochłonnych lub zasadochłonnych. Miąższ części guzowatej jest bardzo dobrze ukrwiony przez biegnące równolegle do sznurów komórek nabłonkowych naczynia włosowate.



Fot. 182. Płat przedni, pośredni i część nerwowa przysadki mózgowej (H+E)

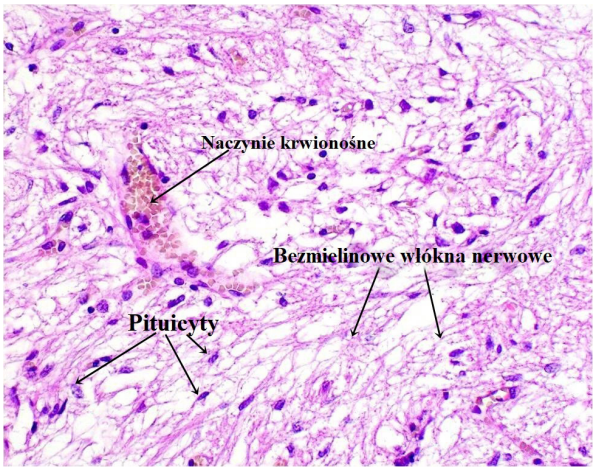
Płat tylny (część nerwowa)

Zbudowany jest z części nerwowej, szypuły oraz wyniosłości pośrodkowej. Te trzy elementy stanowią czynnościowo i histologicznie **przysadkę nerwową** (*neurophysis*), która tworzy 25% masy przysadki mózgowej. Zarówno pod względem histogenetycznym, jak i anatomicznym przysadka nerwowa jest częścią podwzgórza.

W płacie nerwowym występują **pituicyty**, czyli komórki neurogleju (zmienione astrocyty) otaczające włókna, zakończenia nerwowe oraz ciałka neurowydzielnicze. Wyróżnia się dwa podstawowe rodzaje pituicytów: włókniste i protoplazmatyczne. Pituicyty włókniste występują we wszystkich częściach płata nerwowego, są ubogie w cytoplazmę, posiadają długie rozkrzewione wypustki (około 100 μm długości). Pituicyty protoplazmatyczne są zróżnicowane w kształtach i wymiarach. Ich nagromadzenie obserwuje się w wyrostku lejkowatym. Są to komórki bogate w cytoplazmę, o licznych krótkich wypustkach. Wypustki obu rodzajów pituicytów kończą się w tkance łącznej lub w sąsiedztwie naczyń krwionośnych.

W części nerwowej znajdują ponadto się zakończenia **szlaku podwzgórzowo-przysadkowego** w postaci bezmielinowych zakończeń aksonów

dwóch jąder podwzgórza: **jadra nadwzrokowego** (*nucleus supraopticus*) i **jadra przykomorowego** (*nucleus paraventricularis*). Bezmielinowe aksony tych dwóch jąder kończą się kolbkowatymi rozszerzeniami w płacie tylnym. Neurony obu jąder wytwarzają wydzieliny zwane **neurosekretem** lub **neurohormonem**, które są transportowane do płata tylnego. Neurony wydzielnicze **jądra nadwzrokowego** produkują neurohormon **adiuretynę ADH – wazopresynę**, która w małych stężeniach działa na nerkę, zmniejszając objętość moczu. Zmniejszenie lub brak wydzielania adiuretyny powoduje moczówkę prostą (nadmiar moczu). W warunkach fizjologicznych adiuretyna działa na nabłonek kanalików zbiorczych nerki, zwiększa resorpcję zwrotną H_2O, przez co mocz ostateczny wydzielany jest w mniejszej ilości. W większych stężeniach hormon obkurcza tętnice i tętniczki, podnosząc ciśnienie krwi, i wtedy nazywany jest wazopresyną. **Neurony jądra przykomorowego** produkują **oksytocynę** pobudzającą do skurczu mięśniówkę gładką w czasie porodu (**Fot. 183, Tab. 16**).



Fot. 183. Płat tylny – część nerwowa przysadki mózgowej (H+E)

Aspekt kliniczny

Często opisywaną w literaturze, ale rzadko występującą chorobą (1:25 000 u obu płci) jest **moczówka prosta**. Istotą schorzenia jest uszkodzenie neuronów jąder nadwzrokowych podwzgórza wytwarzających wazopresynę. Zdarza się także, iż pomimo prawidłowej produkcji wazopresyny występuje defekt genetyczny receptorów wazopresynowych w nerkach i pojawienie się objawów moczówki (wzmożonego pragnienia i wielomoczu).

Tab. 15. Hormony produkowane przez przysadkę mózgową (część gruczołowa)

Hormon	Typ komórek	Główne kierunki działanie
Somatotropina (STH)	somatotrofy	stymuluje wzrost całego ciała, pobudzając wydzielanie przez komórki wątrobowe somatomedyn
Prolaktyna (PRL) (hormon laktogenny)	laktotrofy	zapoczątkowanie procesu wzrostu gruczołu mlekowego i wydzielanie mleka
Adrenokortykotropina (ACTH)	kortykotrofy	stymuluje komórki kory nadnerczy
Folitropina (FSH) Lutropina (LH)	gonadotrofy	stymuluje wzrost pęcherzyków jajnikowych, wytwarzanie i uwalnianie estrogenów u kobiet, stymuluje spermatogenezę u mężczyzn (FSH) stymuluje owulację, wytwarzanie ciałka żółtego, wytwarzanie i uwalnianie progesteronu u kobiet, wytwarzanie i uwalnianie testosteronu u mężczyzn (LH)
Tyreotropina (TSH)	tyreotrofy	stymuluje komórki pęcherzyków tarczycy
Lipotropina (LPH)	kortykotrofy	stymuluje komórki tłuszczowe, powodując lipolizę
Melanotropina (MSH)	kortykotrofy	stymuluje melanocyty (słaby wpływ)

Tab. 16. Neurhormony produkowane przez podwzgórze, a magazynowane przez przysadkę mózgową (część nerwowa)

Hormon	Główne kierunki działanie
Oksytocyna	wywołuje skurcze porodowe oraz skurcze komórek mioepitelialnych w odcinkach wydzielniczych gruczołu mlekowego
Hormon antydiuretyczny (ADH, wazopresyna)	zwiększa wchłanianie zwrotne wody w cewkach zbiorczych nerki, w wysokich dawkach działa kurcząco na mięśnie gładkie naczyń krwionośnych i podnosi ciśnienie tętnicze krwi

Podwzgórze

Podwzgórze (masa około 0,7 g, średnica około 1 cm) usytuowane jest u podstawy przodomózgowia zwanej międzymózgowiem (*diencephalon*). Razem ze wzgórzem tworzy boczne ściany komory trzeciej mózgu. Dolna część podwzgórza, nazywana wyniosłością pośrodkową, daje początek szypule przysadki przechodzącej następnie w płat tylny. Podwzgórze to główny ośrodek mózgu regulujący funkcje autonomiczne, endokrynne, somatyczne oraz emocjonalne. Ma wpływ na wiele ważnych czynności życiowych dzięki syntezie hormonów podwzgórzowych (np.

oksytocyny, wazopresyny). Wyróżnia się trzy główne części leżące od przodu ku tyłowi: wzrokową, guzową oraz suteczkową. W każdej z nich znajdują się jądra nerwowe, które pełnią wiele funkcji, m.in. regulują rytm serca, odpowiadają za termoregulację, odbierają informacje z rdzenia przedłużonego o zawartości żołądka i jelit, biorą udział w regulacji nawodnienia organizmu oraz cyklu snu i czuwania. Podwzgórze odbiera różne sygnały dotyczące homeostazy organizmu, które docierają na dwa sposoby: drogą krwionośną oraz drogą neuronalną.

Układ podwzgórzowo-przysadkowy

Na przebiegu aksonów jąder nerwowych zlokalizowanych w podwzgórzu występują zgrubienia w postaci **ciałek neurosekrecyjnych spichrzujących** (ang. *Herring bodies*), co wskazuje na transport neurohormonów przez aksony do części nerwowej przysadki. Neurohormony mogą być w płacie nerwowym magazynowane lub bezpośrednio oddawane do naczyń krwionośnych. Zakończenia aksonów tworzą gęste sploty okołonaczyniowe nazywane **narządem neurohemalnym**. To nietypowa synapsa, w której zakończenia aksonów zawierające neurohormony są biegunem presynaptycznym, a wydzielina hormonalna trafia do przestrzeni okołowłośniczkowej (odpowiednika części postsynaptycznej synapsy). Komórka neurosekrecyjna tworzy dwie komponenty – nerwowy i dokrewny. Przy obecności organelli związanych z czynnościami wydzielniczymi wykazuje ona prawie całkowite podobieństwo w budowie i czynności do komórki powszechnie uznanej za typowy neuron. W okolicach błony presynaptycznej narządu neurohemalnego występują agregaty wydzielnicze. Bodziec uwalniający hormon z narządu neurohemalnego działa na odcinek bliższy aksonu, a zmiany potencjału elektrycznego powierzchni aksonu są sygnałem do uwolnienia hormonów. Hormony wyprodukowane w centrach neurosekrecyjnych zostają przemieszczone wzdłuż włókien osiowych do płata nerwowego przysadki.

Regulacja podwzgórzowa działania przysadki

W regulacji wydzielania przysadki podstawową rolę przypisuje się układom wzajemnego sprzężenia zwrotnego. Zapewniają one powiązanie między gruczołem nadrzędnym (regulującym) a gruczołem docelowym (regulowanym). Przysadka mózgowa jest gruczołem docelowym regulowanym przez podwzgórze jako piętro nadrzędne. Kontrolne znaczenie dla funkcjonowania przysadki mózgowej ma podwzgórze, które razem z przysadką tworzy wspólny czynnościowy układ wewnątrzwydzielniczy. Synteza i wydzielanie hormonów płata gruczołowego znajduje się pod kontrolą podwzgórza, które jest miejscem powstawania hormonów hipofizjotropowych. Działają one jako czynniki uwalniające **RH** lub hamujące **IH** uwalnianie hormonów przedniej części przysadki mózgowej. Hormony te występują w małej ilości w krążeniu ogólnym, lecz w dużym stężeniu substancje te są we krwi w przysadkowych naczyniach wrotnych (ang. *pituitary portal system*). Krążenie wrotne przysadki ma istotne znaczenie dla czynności tego narządu. **Hormony hipofizjotropowe** są wydzielane przez zespół **jąder drobnokomórkowych**.

RH to hormony uwalniające, pobudzające komórki gruczołowe przysadki mózgowej do produkcji i wydzielania charakterystycznych dla nich hormonów, w tym hormonów tropowych przysadki, np. **toliberyna** uwalnia **FSH**, **luliberyna** uwalnia **LH**, **gonadoliberyna** uwalnia **HCG**, **korykoliberyna** uwalnia **ACTH**, **tyreoliberyna** uwalnia **TSH**, **somatoliberyna** uwalnia **STH**.

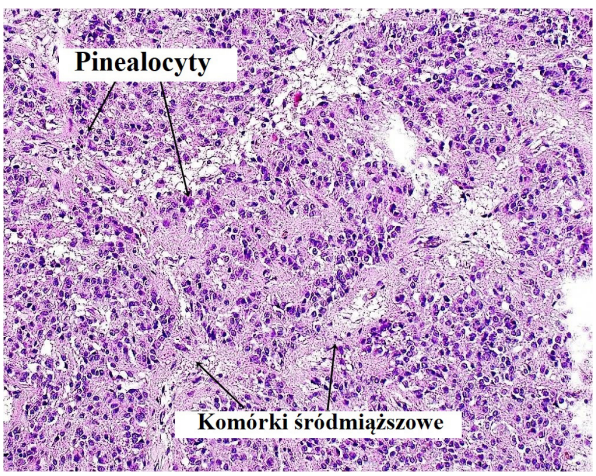
IH to hormony hamujące uwalnianie, powstrzymujące produkcję i wytwarzanie niektórych hormonów przysadki, np. **somatostatyna** hamuje uwalnianie **STH**, **prolaktostatyna** hamuje uwalnianie **PRL**, **melanostatyna** hamuje uwalnianie **MSH**.

Szyszynka

Jest niewielkim gruczołem wpływającym na okołodobowe i sezonowe rytmy biologiczne u człowieka. Ma kształt szyszki długości 5–8 mm i szerokości 3–5 mm, rozwija się ze śródmózgowia. Powstaje z ektodermy międzymózgowia: elementy gruczołowe wywodzą się neuroektodermy, natomiast elementy łącznotkankowe z mezenchymy oponowej. Zlokalizowana jest pomiędzy wzgórkami górnymi blaszki pokrywy, stanowi część nadwzgórza. Najlepiej rozwinięta jest u młodych osobników, u starszych ulega inwolucji. Powierzchnia gruczołu pokryta jest oponą miękką zwaną torebką szyszynki, od której odchodzą pasma łącznotkankowe z włóknami srebrochłonnymi stanowiące rusztowanie dla miąższu gruczołu.

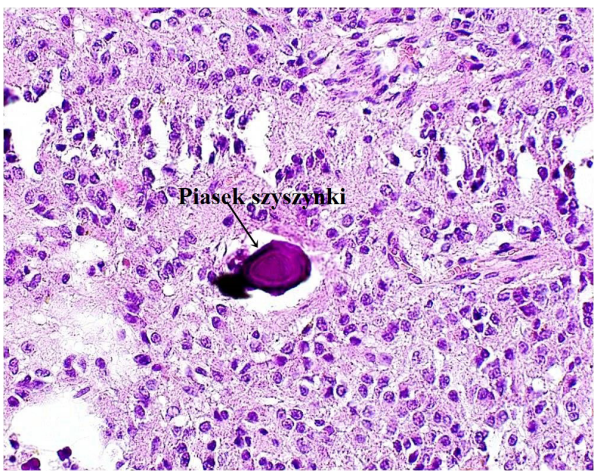
Pasma łącznotkankowe wnikając do wnętrza gruczołu w postaci przegród i beleczek. Tworzą miąższ w postaci syncytium, w oczkach którego leżą dwa rodzaje komórek: **komórki śródmiąższowe** (wszystkie komórki glejowe z wyjątkiem astrocytów protoplazmatycznych) oraz znajdujące się pomiędzy nimi **komórki główne** szyszynki nazywane **pinealocytami** (**Fot. 184**). **Pinealocyty** są względnie dużymi komórkami polimorficznymi, w których można wyróżnić ciało komórkowe i wypustki. Wyodrębnia się dwa rodzaje wypustek: krótsze i cieńsze, kończące się w pobliżu przylegających grup komórek, oraz dłuższe i grubsze, zakończone maczugowatym zgrubieniem często sięgającym do przestrzeni okołonaczyniowych.

Pinealocyty nie wytwarzają synaps. Wraz z wiekiem w szyszynce zwiększa się ilość pozakomórkowych, zasadochłonnych ciałek blaszkowatych zwanych **piaskiem szyszynki** (średnica około 1 mm) (**Fot. 185**). Są to twory zawierający $CaCO_3$ i $MgCO_3$. Znaczenie piasku szyszynkowego obecnie nie jest znane. Piasek wskazuje na procesy degeneracyjne.



Fot. 184. Szyszynka (H+E)

Podstawowym neurohormonem szyszynki produkowanym przez pinealocyty jest **melatonina** (działa antagonistycznie do intermedyny produkowanej w części pośredniej przysadki), którą uznaje się za modulator czynności układu dokrewnego. Pod wpływem melatoniny dochodzi w podwzgórzu do zahamowania wydzielania FSH liberyny (folililiberyny)/FSH–RH/ i LH liberyny (luliberyny)/LH–LR/, co tłumaczy antygonadotropowe działanie szyszynki. Ponadto wyizolowano z szyszynki **wazotocynę** (nonapeptyd, analog wazopresyny i oksytocyny występujący u wszystkich kręgowców: ssaków, płazów, gadów, ptaków i ryb) oraz **antygonadotropinę**. Wyizolowane **indoloaminy** szyszynkowe wpływają na wydzielanie innych hormonów lipofizjotropowych podwzgórza. Aktywność wydzielnicza szyszynki może więc mieć wpływ na stan czynnościowy gruczołów dokrewnych sterowanych przez oś podwzgórze–przysadka. Melatonina nazywana jest „wymiataczem wolnych rodników" i chroni zarówno lipidy błon komórkowych, jak i jądrowy DNA przed uszkodzeniem oksydacyjnym. Może być stosowana jako antyutleniacz w zapobieganiu chorobom nowotworowym. Wraz z wiekiem spada produkcja melatoniny przez szyszynkę. Melatonina wpływa na ośrodki snu i czuwania w mózgu (rytm okołodobowy). W dzieciństwie hamuje wytwarzanie hormonów gonadotropowych przysadki, opóźnia dojrzewanie płciowe. Powoduje agregację ziaren pigmentu, prowadząc do przejaśnienia skóry.



Fot. 185. Szyszynka – piasek szyszynkowy (H+E)

Wydzielanie melatoniny pozostaje pod hamującym wpływem światła docierającego do siatkówki. Zmniejszona ilość światła w nocy powoduje zwiększone jej wydzielanie, co umożliwia łatwiejsze zapadanie w sen. Niedoczynność szyszynki przyspiesza proces dojrzewania płciowego, natomiast nadczynność przyczynia się do opóźnienie dojrzewania płciowego, a u osób starszych kłopoty ze snem.

Zawartość melatoniny jest wyższa w ziarnach zbóż, np. owsa, jęczmienia, gryki, niż w warzywach i owocach. Synteza melatoniny poza szyszynką może także zachodzić w gruczołach łzowych, siatkówce oka, erytrocytach. W przewodzie pokarmowym produkowane jest 400 razy więcej melatoniny niż w szyszynce, najwięcej w wątrobie. Wytwarzana w tych narządach, jest wykorzystywana parakrynnie i nie trafia do krwiobiegu. Większość substancji nie

przechodzi z krwi do szyszynki, ponieważ istnieje **bariera krew–szyszynka**, a jej budowa jest podobna do bariery BBB. Szyszynka z wiekiem ulega fizjologicznemu zwapnieniu widocznemu w RTG i TK (3–5 mm). Zwapnienia powyżej 1 cm wskazują na guzy szyszynki.

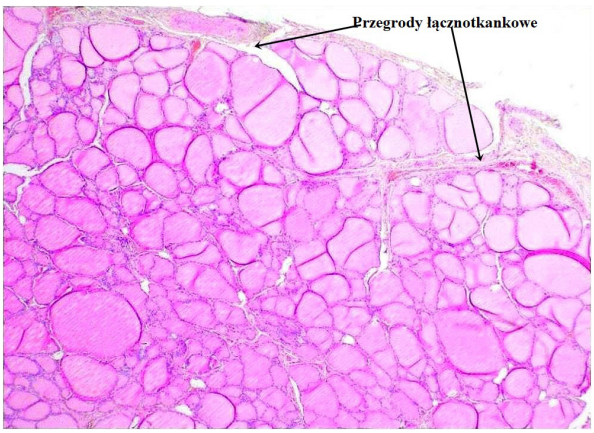
Aspekt kliniczny

Do najczęstszych chorób szyszynki należą **torbiele** oraz **nowotwory**, jednak w porównaniu do innych guzy szyszynki zdarzają się bardzo rzadko (stanowią około 1% wszystkich nowotworów mózgu).

Tarczyca

Jest gruczołem nieparzystym, podkowiastego kształtu, waży około 25 g, a jej rozmiar i kształt jest zmienny. Utrzymuje metabolizm w tkankach na poziomie niezbędnym do zapewnienia optymalnych ich normalnych czynności. Tarczyca człowieka rozwija się z przewodu pokarmowego, z miejsca, w którym łączą się pierwsze i drugie łuki skrzelowe, a następnie wędruje w dół do ostatecznego miejsca położenia szyi. Po tym procesie pozostaje otwór ślepy u nasady języka oraz przewód językowo-tarczowy, który z czasem w warunkach prawidłowych całkowicie zanika. Rozwój tarczycy rozpoczyna się już w połowie 4. tygodnia. U kobiet jest większa niż u mężczyzn.

Składa się z płata prawego i lewego oraz łączącej je węziny (cieśni). Leży w górnym odcinku tchawicy, a jej dolne bieguny sięgają dolnej części gardła. Jej miąższ otacza torebka włóknista pokryta powięzią tarczową, która umożliwia stosunkowo dużą ruchomość tarczycy, np. przy ruchach szyi, połykaniu. Z części wewnętrznej torebki włóknistej wnikają do wnętrza narządu przegrody i beleczki, dzieląc tarczycę na nieregularnego kształtu płaciki. Dominującą strukturą anatomiczną, a jednocześnie jednostką architektoniczno-czynnościową, są **pęcherzyki tarczycy** w postaci kulistych lub owalnych jamek. Ich wnętrze wypełnia substancja białkowa – **koloid**, który nazywany jest również **tyreoglobuliną**. Pomiędzy pęcherzykami znajduje się tkanka łączna włóknista luźna z bardzo licznymi naczyniami włosowatymi. Tarczyca jest bardzo dobrze ukrwiona, podczas jednej minuty otrzymuje cztery razy więcej krwi niż nerka. Pomiędzy komórkami głównymi zlokalizowane są **komórki przypęcherzykowe (parafolikularne, komórki C, okołopęcherzykowe, komórki jasne)** (**Fot. 186**).



Fot. 186. Tarczyca (H+E)

Pęcherzyk tarczycy

Wyścielony jest nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym. Komórki pęcherzyka nazywane są **komórkami głównymi pęcherzykowymi**, **folikularnymi** lub **tyreocytami**. W zależności od stanu czynnościowego pęcherzyka ich kształt się zmienia: od komórek płaskich, poprzez sześcienne, aż do walcowatych. W **pęcherzyku czynnym** komórki są kostkowe (sześcienne lub cylindryczne), zbliżone do wałeczkowych, natomiast w **pęcherzyku nieczynnym** komórki są to niskosześcienne lub płaskie (tkanka spoczynkowa). **Komórki sześcienne** występują w pęcherzykach wydzielających do światła i mają zdolność aktywnego wychwytu jodków wbrew gradientowi stężeń płyn międzykomórkowy–cytoplazma, a zjawisko to nazywa się **pompą** lub **„pułapką jodową”**. Zawartość jodu w tarczycy stanowi około 80% całkowitej zawartości tego pierwiastka w organizmie. **Komórki cylindryczne** występują w pęcherzykach wydzielających do krwi, gdy w razie zapotrzebowania na hormony są pobierane z powrotem z koloidu. Pod błoną podstawną oplecione są naczyniami włosowatymi i komórkami w stanie czynnym, mają mikrokosmki skierowane do światła pęcherzyka. Jeśli gruczoł jest nieczynny, pęcherzyki są duże i wypełnione koloidem, a komórki mają płaski kształt. Kiedy gruczoł jest czynny, pęcherzyki są małe, natomiast komórki mają kształt sześcienny, ewentualnie walcowaty.

Nabłonek jednowarstwowy sześcienny bierze czynny udział w wydzielaniu hormonów (**pod**

wpływem TSH). Komórki nabłonka zawierają duże jądro komórkowe położone centralnie lub przesunięte do części podstawnej, wykazują cechy komórek równocześnie biorących udział w syntezie, wydzielaniu, absorpcji i trawieniu białek. Posiadają lekko zasadochłonną cytoplazmę, w części podjądrowej dobrze rozwinięte RER, a w części apikalnej liczne ziarnistości, pęcherzyki wydzielnicze, mitochondria i kropelki lipidowe. Błona komórkowa części bazalnej zawiera liczne wpuklenia, powierzchnia apikalna posiada mikrokosmki, komórki połączone są desmosomami. W aktywnej wydzielniczo komórce AG położony jest ponad jądrem, w strefie przyszczytowej. W komórkach nieaktywnych ulega on przesunięciu w stronę boczną. W stanach zwiększonej syntezy powiększa się.

Obok pęcherzyków wydzielniczych wyprodukowanych w komórce i przemieszczanych do koloidu występują duże pęcherzyki o średnicy 150 nm, będące zresorbowanym koloidem, transportowane przez całą komórkę do okolicy przypodstawnej. Oba procesy transportu występują w komórce w tym samym czasie. W komórkach nabłonka pęcherzyków tarczycy obserwuje się różne postaci lizosomów, często zawierające wewnątrz zresorbowany koloid (fagolizosomy). W lizosomach zachodzi proces oddzielania hormonów tarczycy – **jodotyronin** (**trijodotyroniny [T_3]** i **tetrajodotyroniny [T_4]**, czyli **tyroksyny**) od pozostałych aminokwasów występujących w tyreoglobulinie i w tej postaci oddawane są do krwi. Tyroksyna jest wytwarzana w większych ilościach, ale trijodotyronina wykazuje większą aktywność biologiczną (działanie T_3 jest około 10-krotnie silniejsze niż T_4).

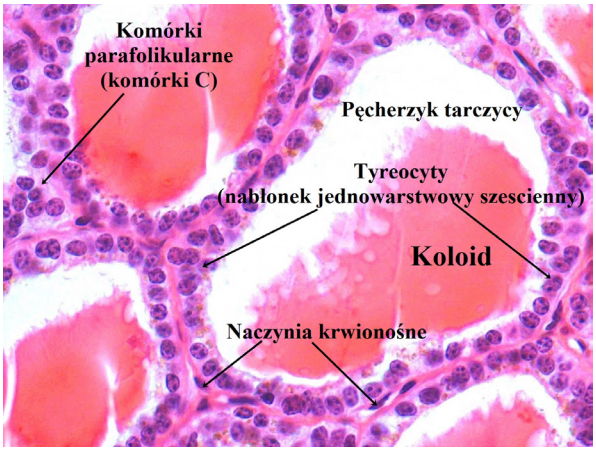
Ostateczna ilość T_3 we krwi nie jest jednak zależna jedynie od jego ilości uwalnianych z tarczycy. W wielu tkankach obwodowych (m.in. wątrobie, sercu, jelicie oraz przysadce mózgowej i mięśniach szkieletowych) istnieje enzym **dejodynaza**, dzięki któremu dochodzi do konwersji T_4 do zdecydowanie bardziej aktywnej T_3. O aktywności hormonów tarczycy decyduje nie tylko ich ilość we krwi, ale również to, jaki jest stopień związania tych cząsteczek z transportującymi je białkami. Aktywne są bowiem tylko te hormony, które znajdują się w postaci wolnej, niezwiązanej. Stężenie wolnej T_4 we krwi wynosi zwykle około 0,03% całkowitej ilości hormonów tarczycy we krwi, z kolei stężenie wolnej T_3 sięga około 0,3%. Pozostała ilość hormonów tarczycy związana jest z albuminami (transportują one do 20% wszystkich hormonów tarczycy we krwi) oraz białkami wiążącymi hormony tarczycy (które transportują łącznie nawet do 85% całej ilości produkowanych przez gruczoł tarczowy hormonów). Znaczna część wielokierunkowych wpływów hormonów tarczycy jest w organizmie wtórna ze względu na pierwotne zwiększenie zużycia O_2 (wytwarzanie ciepła).

Wydzielanie hormonów tarczycy kontrolowane jest przez trzy narządy, którymi są: **podwzgórze**, **przysadka mózgowa** oraz **sama tarczyca**. Pierwszy z wymienionych organów produkuje hormon **tyreoliberynę (TRH)**, która wpływa na przysadkę mózgową. Po pobudzeniu przez TRH wydziela tyreotropinę (TSH), a ta z kolei wpływa już na sam gruczoł tarczowy, pobudzając go do wydzielania T_3 i T_4. Oś **podwzgórze–przysadka–tarczyca** jest układem samoregulującym się. Regulacja obejmuje również działanie T_3 i T_4 na przysadkę i podwzgórze. W sytuacji, kiedy stężenia T_3 i T_4 we krwi narastają, uwalnianie TSH i TRH ulega zmniejszeniu. Podwzgórze i przysadka zwiększają produkcję swoich hormonów wtedy, kiedy ilość T_3 i T_4 znów ulegnie zmniejszeniu.

Hormony w świetle pęcherzyka są włączane do łańcucha białkowego tyreoglobuliny, która wchodzi w skład koloidu w świetle pęcherzyka. TSH łączy się przejściowo ze swoistym receptorem błony komórkowej tyreocytów. Powstanie kompleksu **TSH–receptor komórkowy** aktywuje cyklazę adenylową, w następstwie czego w komórce zwiększa się stężenie cAMP. Obecność jodotyronin jest niezbędna dla prawidłowego wzrostu, dojrzewania i różnicowania się komórek układu nerwowego. Wzmagają metabolizm tlenowy komórek, przyspieszają metabolizm węglowodanów oraz syntezę białek.

Wywierane przez hormony tarczycy efekty pojawiają się po tym, gdy związki te dostaną się do wnętrza komórek organizmu, gdzie istnieją receptory jądrowe dla hormonów tarczycy. Połączenie się tych hormonów ze swoistymi dla nich receptorami sprawia, że dochodzi do zmian ekspresji genów. Trijodotyronina działa na wszystkie komórki organizmu, co uzależnione jest od obecności specyficznych receptorów komórkowych. Receptory te występują w cytoplazmie, mitochondriach oraz jądrze komórkowym. W komórkach wykazano obecność amin katecholowych oraz enzymu rozkładającego – **monoaminooksydazy (MAO)**. Komórki przypęcherzykowe uważa się za producenta **kalcytoniny**, która może być również produkowana w przytarczycach, grasicy i w niektórych

komórkach układu pokarmowego. Jest ona ważnym regulatorem gospodarki wapniowo-fosforowej. Hamuje czynności osteoklastów, zmniejszając uwalnianie jonów wapnia w procesie działania tych komórek. Powoduje przesunięcie jonów wapnia z surowicy do substancji międzykomórkowej powierzchownych warstw osteoblastów. Bodźcem stymulującym wydzielanie kalcytoniny jest zwiększenie stężenia jonów wapnia w surowicy. Mechanizm działania kalcytoniny na komórki docelowe (osteoklasty, nabłonek jelit, komórki nabłonkowe nefronu) sprowadza się do aktywacji układu: receptor komórkowy kalcytoniny – cyklaza adenylowa – cykliczny AMP **(Fot. 187)**.



Fot. 187. Pęcherzyki tarczycy (H+E)

Komórki przypęcherzykowe (parafolikularne, komórki C, okołopęcherzykowe, komórki jasne)

Stanowią 0,1% masy tarczycy, są obecne pomiędzy komórkami pęcherzyka. Są komórkami polimorficznymi, jasnymi, występującymi pojedynczo lub w grupach po kilka komórek. Są większe od komórek głównych, nie mają kontaktu z koloidem. Ich wolna powierzchnia nie dochodzi do światła pęcherzyków tarczycy, a połączenie z komórkami pęcherzyków tarczycy nie jest ścisłe. Komórki przypęcherzykowe przylegają bezpośrednio do błony podstawnej nabłonka pęcherzyków. Jądro zlokalizowane jest centralnie, zawiera jasną, luźną chromatynę. W cytoplazmie występuje mało RER, długie mitochondria, duży AG oraz elektronowo gęste ziarnistości o średnicy 100–180 nm (**Fot. 188**).



Fot. 188. Tarczyca – komórki parafolikularne (H+E)

Hormony tarczycy

Do najbardziej istotnego wpływu hormonów tarczycy na organizm możemy zaliczyć ich rolę w regulacji podstawowej przemiany materii (w warunkach prawidłowych wytwarzane jest około 37 kalorii na m^2 powierzchni ciała na godzinę), regulację metabolizmu lipidów, zwiększenie wchłaniania węglowodanów w jelitach czy też wzmożenie dysocjacji tlenu z oksyhemoglobiny w krwinkach czerwonych. Hormony tarczycy wpływają na rozwój umysłowy, pobudzają wzrost ciała, rozwój oraz dojrzewanie układu nerwowego, a ich prawidłowe wydzielanie zależy od poziomu jodu we krwi. Powodują zwiększenie liczby i powinowactwa β-adrenergicznych receptorów występujących w sercu, co wywołuje zwiększenie siły skurczu i częstości akcji mięśnia sercowego. Objawy te mogą być zmniejszone po zastosowaniu leków blokujących receptory β-adrenergiczne (np. propranololu). Leki blokujące receptory β-adrenergiczne znalazły zastosowanie w leczeniu nadczynności tarczycy. Do prawidłowego funkcjonowania organizm potrzebuje dostosowanej do jego potrzeb ilości hormonów tarczycy. Negatywne efekty wywiera zarówno niedobór T_3 i T_4, jak i ich nadmiar w organizmie.

Według danych statystycznych szacuje się, że w Polsce nadczynność tarczycy dotyczy blisko 2% populacji dorosłych (1,6% kobiet; 0,14% mężczyzn). U dzieci występuje z częstością 10–15 razy mniejszą; a u noworodków notuje się ją raz na 50 tys. urodzeń. U niemowląt i małych dzieci zdarza się sporadycznie, w okresie dojrzewania natomiast roczne ryzyko nadczynności tarczycy istotnie się zwiększa, zwłaszcza u dziewczynek. Zapadalność na nadczynność tarczy-

cy w przebiegu choroby **Gravesa-Basedowa** w wieku 10–14 lat szacuje się u chłopców na 0,5/100 000, a u dziewczynek na 3/100 000. Ryzyko i najczęstsze przyczyny rozwoju nadczynności tarczycy różnią się w zależności od wieku, zaopatrzenia w jod i predyspozycji genetycznych. Uważa się, że co 60. kobieta zachoruje w ciągu życia na nadczynność tarczycy. Natomiast najczęściej występującym typem zapalenia tarczycy i najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy jest **choroba Hashimoto**. To przewlekle autoimmunologiczne zapalenie tarczycy związane z obecnością przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie i tyreoglobulinie.

Aspekt kliniczny

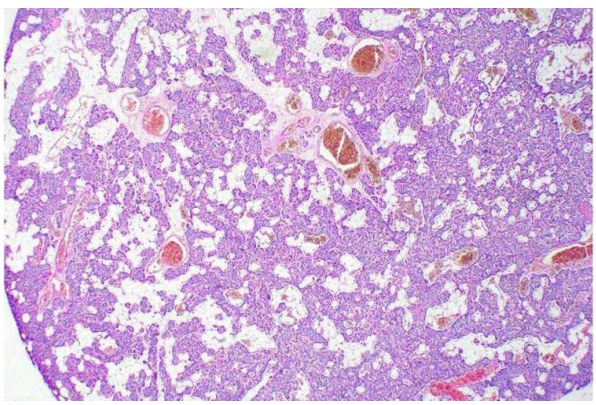
W sytuacji, kiedy pojawia się niedostatek hormonów tarczycy, występować mogą m.in. ciągłe poczucie zmęczenia, bladość i suchość skóry, spowolnienie czynności serca, tendencja do obrzęków, zaparcia, nietolerancja zimna, zaburzenia koncentracji, zmiana tonu głosu (związana z pogrubieniem się fałdów głosowych), nieuzasadniony przyrost masy ciała, łamliwość włosów, problemy z pamięcią, zaburzenia miesiączkowania.

Niedoczynność tarczycy (hipofunkcja) prowadzi do zwolnienia przemiany materii – obniżenia podstawowego metabolizmu, niedorozwoju umysłowego (kretynizmu), hipotermii, nietolerancji zimna, karłowatości, niedorozwoju narządów płciowych. U dorosłych pojawia się chropowata skóra, dochodzi do gromadzenie proteoglikanów i zatrzymywania wody w skórze tkanki łącznej – powstaje obrzęk śluzowaty, **choroba Gulla** (*myxoedema*) jako objaw **choroby Hashimoto** i mięśniach. Niedoczynność występuje w okolicach ubogich w jod, co powoduje **wole** (*struma*) – rozrost patologiczny. U płodu brak gruczołu tarczowego powoduje nieodwracalne neurologiczne uszkodzenia (kretynizm). Nieleczona niedoczynność u dzieci doprowadza do niedorozwoju umysłowego.

Nadczynność (hiperfunkcja) to duże stężenia hormonów tarczycy we krwi. Powoduje przyspieszenie przemiany materii, tachykardię, ciepłą skórę, wychudzenie organizmu, drżenie kończyn, wytrzeszcz gałek ocznych (**choroba Gravesa-Basedowa**), powiększenie tarczycy (wole). **Endemiczne wole** – objętość tarczycy większa niż 18 ml u kobiet lub 25 ml u mężczyzn o różnej etiologii. Nie jest to choroba sama w sobie, a jedynie objaw kliniczny.

Przytarczyce

Gruczoły przytarczyczne są niezbędne do życia, a ich usunięcie prowadzi w krótkim czasie do śmierci. Leżą na tylnej powierzchni obu płatów tarczycy między dwiema torebkami. U ludzi występują najczęściej cztery gruczoły przytarczyczne (wielkość około 3 x 6 mm, masa około 0,4 g): dwa w górnym i dwa w dolnym biegunie tarczycy, o barwie brązowożółtej. Rozwijają się z entodermalnego nabłonka trzeciej i czwartej kieszonki skrzelowej (z części tylno-bocznych). Z czwartej kieszonki wykształcają się przytarczyce górne, a z trzeciej kieszonki przytarczyce dolne. Zawiązki przesuwają się w dół i ku przodowi. W warunkach prawidłowych zstępowanie zawiązków zatrzymuje się na wysokości rozwijającej się tarczycy. Ponieważ z wypustki przedniej trzeciej kieszonki skrzelowej rozwija się zawiązek grasicy, w anomaliach rozwoju ontogenetycznego związek zawiązków przytarczycy i grasicy może zostać utrwalony i wtedy przytarczyce dolne mogą zstępować nawet do śródpiersia, znajdując się wewnątrz grasicy. W głąb zawiązków gruczołów wnika tkanka mezenchymalna z naczyniami krwionośnymi, dając początek tkance śródmiąższowej.



Fot. 189. Przytarczyce (H+E)

Gruczoły przytarczyczne swoją maksymalną masę osiągają u osobników około 20. roku życia; masa przytarczyc u kobiet jest z reguły wyższa niż u mężczyzn. Od zewnątrz pojedynczy gruczoł przytarczyc pokryty jest torebką łącznotkankową (**Fot. 189**). Pasma łącznotkankowe wnikają do wnętrza gruczołu, dzieląc go na niekompletne płaciki, oraz tworzą zrąb narządu, który podtrzymuje liczne naczynia krwionośne włosowate typu zatokowego oraz komórki endokrynowe. Komórki gruczołowe ułożone są w pasma lub grona otoczone delikatną siecią włókien siateczkowych; w ich pobliżu znajdu-

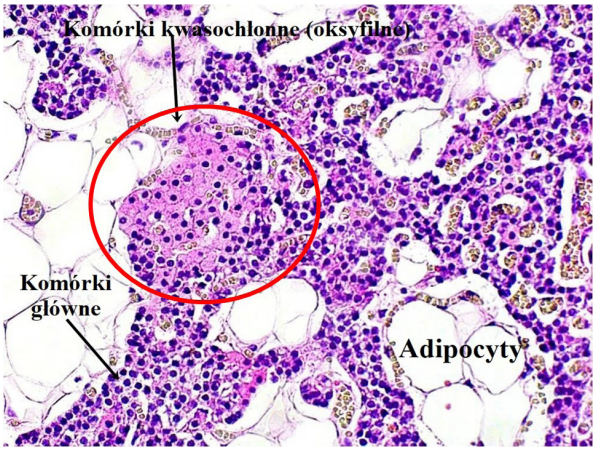
ją się naczynia włosowate krwionośne i limfatyczne. W skład gruczołu wchodzą trzy główne typy komórek: **główne**, **kwasochłonne (oksyfilne)** oraz **adipocyty**.

Komórki główne

Należą do najmniejszych komórek w ustroju (4–8 μm), są wielobocznego kształtu, z jądrem zlokalizowanym centralnie, zajmującym większą część komórki. Na podstawie reakcji PAS dokonuje się podziału tych komórek na dwie podklasy:

- **komórki główne jasne:** zawierają młode jądro, w cytoplazmie dużą ilość glikogenu, który jest wypłukiwany w czasie przygotowywania preparatów; uważa się, że są formą spoczynkową lub przedwydzielniczą komórek głównych i przekształcają się w komórki ciemne,
- **komórki główne ciemne:** są ubogie w glikogen, odpowiadają formie wydzielniczej komórek głównych, zawierają ziarna wydzielnicze, w których wykazano obecność **PTH**.

U osobników dojrzałych komórek głównych jasnych jest trzy razy więcej niż komórek głównych ciemnych.



Fot. 190. Przytarczyce (H+E)

Komórki kwasochłonne (oksyfilne)

Występują pojedynczo lub w grupach po kilka. Uważa się je za komórki degenerujące. W ludzkich gruczołach przytarczycznych pojawiają się około 7. roku życia i z wiekiem ich liczba wzrasta. Są większe (8–10 μm) od komórek głównych, z małym, centralnie położonym jądrem komórkowym, z dużą liczbą mitochondriów i kwasochłonną cytoplazmą. W ME wykazano duże skupiska mitochondriów, które są przyczyną wybitnej kwasochłonności cytoplazmy.

Adipocyty

Pojawiają się w przytarczycach w okresie pokwitania, a ich liczba stopniowo wzrasta do około 40. roku życia. Później utrzymuje się na stałym poziomie, choć w wieku starczym może się obniżać (**Fot. 190**).

Parathormon (PTH)

Synteza i uwalnianie PTH odbywa się w komórkach głównych. Jest on polipeptydem mającym istotny wpływ na gospodarkę wapniowo-fosforanową organizmu. Działa bezpośrednio na kości, zwiększając ich resorpcję i uwalniając z nich jony wapnia (Ca^{2+}). Oprócz podwyższania stężenia jonów wapnia w osoczu i obniżania stężenia osoczowych fosforanów PTH zwiększa wydalanie fosforanów z moczem. Ponadto zwiększa wytwarzanie 1,25-dihydroksycholekalcyferolu (fizjologicznie aktywnego metabolitu witaminy D), który jest odpowiedzialny za zwiększenie wchłaniania jonów wapnia z jelita.

W homogenatach narządu wykazano też niewielką ilość kalcytoniny. Wpływ PTH na komórki docelowe polega na aktywacji układu receptor – cyklaza adenylowa – cykliczny AMP. W odpowiedzi na stężenie jonów wapnia w surowicy wydzielany jest PTH. Zwiększa on aktywność osteoklastów, a co za tym idzie – przyspiesza uwalnianie do surowicy wapnia zjonizowanego. Z drugiej strony PTH wpływa pobudzająco na biosyntezę metabolitu, który wzmaga także proces aktywowania jonów wapnia w kościach. W przypadku zwiększenia stężenia jonów wapnia w surowicy uruchamia się wydzielanie kalcytoniny w tarczycy.

Aspekt kliniczny

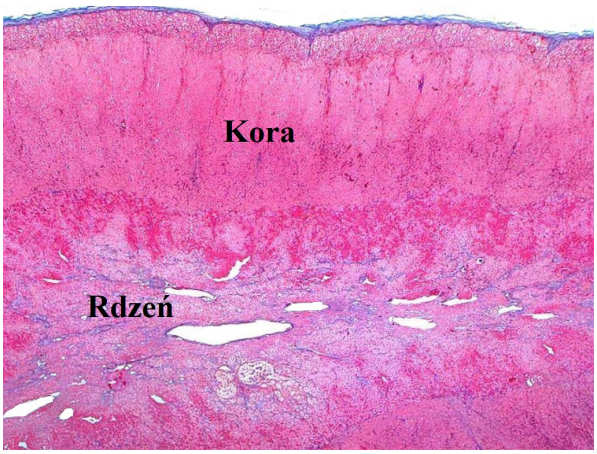
Głównym regulatorem wydzielania PTH przez przytarczyce jest stężenie wapnia zjonizowanego w surowicy – **hipokalcemia** pobudza, a **hiperkalcemia** hamuje wydzielanie PTH. Zwiększenie wydzielania PTH spowodowane przez hipokalcemię zachodzi tylko wtedy, gdy nie ma niedoboru magnezu. Najczęstszą przyczyną pierwotnej **nadczyn-**

ności przytarczyc jest pojedynczy gruczolak (85%), rzadziej mnogie gruczolaki lub przerost przytarczyc (15%), rzadko rak przytarczyc (1%). Leczenie operacyjne polega na usunięciu gruczolaka lub raka, a w razie przerostu – wszystkich przytarczyc z przeszczepieniem niewielkiego fragmentu jednej z nich do mięśnia kończyny górnej. Pozostałe gruczoły zamraża się i przechowuje, by móc je wszczepić w razie wystąpienia pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc.

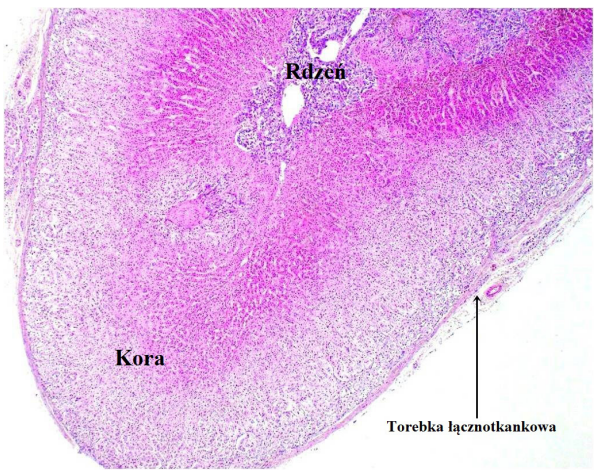
Przewlekła **niedoczynność** (*hypocalcaemia*) przytarczyc może przez długi czas pozostawać niezauważona. Pierwszym zauważanym objawem bywa zaćma bądź zmiany troficzne skóry, paznokci lub włosów. Następstwem przewlekłej niedoczynności przytarczyc są także zaburzenia neurologiczne (pląsawica, parkinsonizm), psychiczne (depresja, nerwica). Najczęstszą przyczyną niedoczynności przytarczyc jest operacyjne ich usunięcie podczas usunięcia tarczycy (**strumektomii**). To 80% wszystkich przyczyn niedoczynności. Objawy choroby mogą wystąpić najczęściej po 2–3 dniach po operacji i objawiają się tężyczką (**tetonią**). Napad tężyczkowy polega na wystąpieniu drętwienia i symetrycznych skurczów tonicznych mięśni rąk, następnie przedramion, ramion, twarzy, klatki piersiowej i kończyn dolnych. Jest to zespół objawów nazywany „marszem tężyczkowym". *Hypophosphatemia* występuje na skutek zmniejszenia wydzielania fosforanów przez nerkę. Nadczynność, czyli podwyższony poziom PTH, prowadzi do wzrostu poziomu Ca^{2+} we krwi (*hypercalcaemia*), co przyczynia się do odwapnienia kości, które są głównym magazynem wapnia. Prowadzi to do **choroby Recykling-Hausena**.

Nadnercza

Są gruczołami dokrewnymi o podstawowym znaczeniu dla homeostazy ogólnoustrojowej. W gruczole nadnerczowym znajdują się dwa narządy endokrynowe, z których jeden otacza drugi. Składa się z dwóch części: **kory** i **rdzenia** nadnerczy całkowicie różniących się pod względem budowy, czynności i histogenezy. U człowieka obie te części są połączone w jedną anatomiczną całość. Nadnercza są narządami parzystymi położonymi w dogłowowym biegunie nerek, umieszczone w okołonerkowej tkance tłuszczowej, w przestrzeni pozaotrzewnowej. Pod względem kształtu różnią się między sobą. Nadnercze prawe ma kształt trójkątny i jest bardziej spłaszczone. Nadnercze lewe ma wierzchołek zaokrąglony i przybiera kształt półksiężyca. U noworodków masa nadnerczy wynosi około 7 g, a u osób dorosłych – 10–18 g. Masa rdzenia stanowi około 10% wagi całego gruczołu. Na powierzchniach przyśrodkowo-grzbietowych tych gruczołów wychodzą żyły centralne nadnerczy. Okolicę tę nazywa się wnęką gruczołu. Narząd na całej powierzchni pokryty jest torebką łącznotkankową, która wysyła do narządu liczne pasemka podtrzymujące liczne naczynia krwionośne i komórki gruczołowe endokrynowe. Pod torebką znajduje się kora, która otacza głębiej położony rdzeń. Kora bliżej torebki ma barwę żółtawą, a bliżej rdzenia – żółtawo-brunatną. Rdzeń ma barwę białoszarawą z licznymi naczyniami krwionośnymi i żyłą centralną.



Fot. 191. Nadnercze (azan)



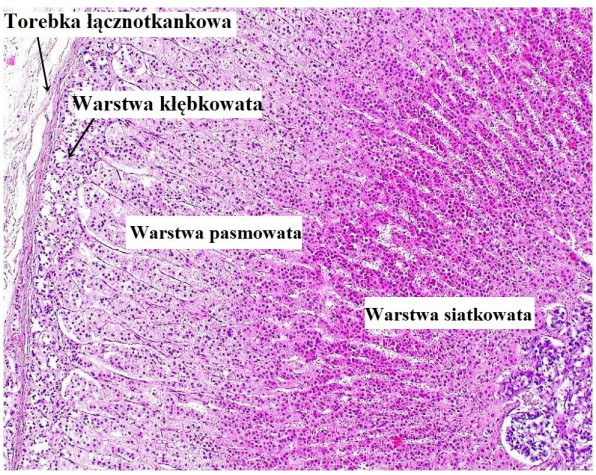
Fot. 192. Nadnercze (H+E)

Nadnercze powstaje z dwóch oddzielnych zawiązków, które u ssaków zlewają się w jedną całość. **Kora nadnerczy** stanowiąca główną masa gruczołu (około 90% całego nadnercza) rozwija się z mezo-

dermalnego nabłonka wtórnej jamy ciała, tworząc skupienia wpuklające się do otaczającej tkanki mezenchymalnej. **Rdzeń nadnercza** jest pochodzenia neuroektodermalnego, powstaje z neuroblastów zwojów współczulnych leżących w sąsiedztwie nadnercza (**Fot. 191, 192**). Neuroblasty wrastają w głąb zawiązka mezodermalnego i powstaje narząd, w którym kora zamyka i otacza rdzeń. Część z neuroblastów przekształca się w komórki zwane chromaffinoblastami. Komórki te wyodrębniają się, a następnie wnikają w głąb zawiązka mezodermalnego. Rdzeń nadnerczy jest więc w pewnym sensie układem neuroendokrynowym. Występuje pewna swoistość rozwoju nadnerczy, a zwłaszcza kory. W życiu płodowym nadnercze składa się z rdzenia, bardzo grubej kory płodowej oraz cienkiej kory ostatecznej. Przyczyna istnienia kory płodowej nadnerczy nie jest znana, ale przypuszcza się, że wiąże się z czynnością wydzielniczą łożyska. Kora płodowa zanika w ciągu pierwszych 2 lat życia. Zarówno kora, jak i rdzeń zawiązuje się w początku 5. tygodnia życia zarodka.

Kora nadnercza

Powierzchnia gruczołu pokryta jest torebką łącznotkankową, od której do miąższu wnikają beleczki łącznotkankowe. Obserwuje się drobne naczynia penetrujące całą szerokość kory i wnikające do rdzenia. Poczynając od powierzchni gruczołu, wyróżnia się trzy grupy komórek wydzielniczych uszeregowane w trzy warstwy (strefy) o różnej budowie histologicznej: warstwę kłębkowatą (15% objętości kory), warstwę pasmowatą (78% objętości kory), warstwę siatkowatą (7% objętości kory) (**Fot. 193**).



Fot. 193. Kora nadnercza (H+E)

Warstwa/strefa kłębkowata

Tworzą ją komórki gruczołowe kształtu wielościennego i układające się w grupy budujące struktury łukowate lub przypominające kłębki. Wokół komórek znajdują się liczne naczynia krwionośne. Każda z komórek przylega przynajmniej jedną powierzchnią do naczynia. Powierzchnia skierowana ku naczyniu pokryta jest delikatnymi mikrokosmkami. Od strony przestrzeni okołowłośniczkowej komórki gruczołowe pokryte są błoną podstawną nabłonka. Jądro zajmuje pozycję centralną. Pomiędzy ścianą przywłośniczkową komórki a jądrem znajduje się AG. Zależnie od stanu czynnościowego w komórkach występują krople lipidów w zmiennych ilościach. Widoczne są struktury pęcherzykowe wchodzące w skład SER, natomiast RER jest słabo rozwinięte. Charakterystyczną cechą wszystkich komórek kory nadnercza, a także innych komórek produkujących sterydy, jest obecność zmodyfikowanych postaci mitochondriów. Są to mitochondria kanalikowe (tubularne); macierz mitochondriów jest elektronowo gęsta. Warstwę kłębkowatą uważa się za miejsce produkcji mineralokortykoidów, a jej część wewnętrzną – za miejsce odnowy komórek gruczołowych całej kory. Komórki tej strefy syntetyzują i wydzielają hormony steroidowe z grupy mineralokortykoidów (**Fot. 194**).

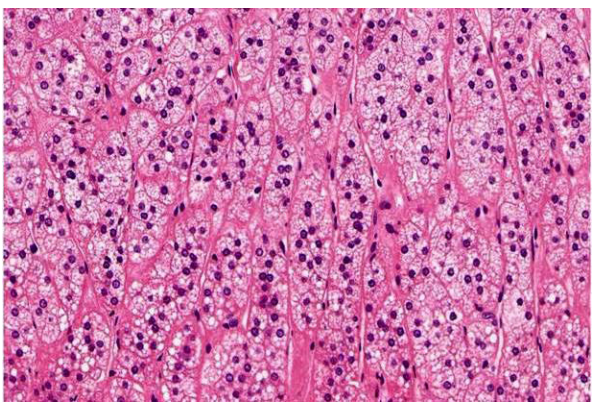


Fot. 194. Kora nadnercza, warstwa kłębkowata (azan)

Warstwa/strefa pasmowata

Najszersza, stanowią ją pasma komórek ułożonych równolegle, biegnących promieniście w kierunku rdzenia nadnerczy. Pomiędzy pasmami znajdują się liczne naczynia włosowate typu zatokowego. Ko-

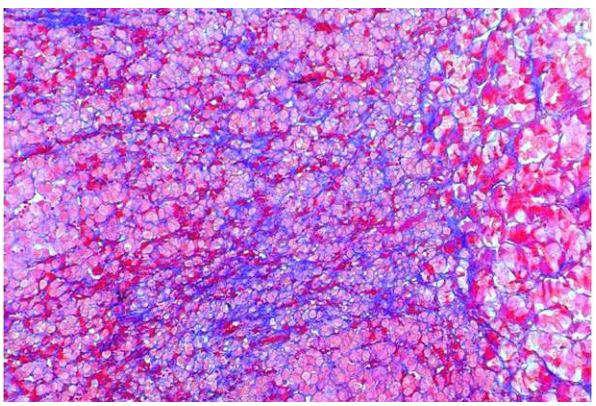
mórki gruczołowe mają kształt sześcienny; jedna ze ścian przylega do naczynia włosowatego. Komórki te zawierają znaczne ilości wakuoli lipidowych (zawierających głównie cholesterol i jego estry). W ME wykazano dobrze rozwinięte SER, AG jest położony blisko jądra, od strony ściany okołowłośniczkowej. Mitochondria są liczniejsze niż w warstwie kłębkowatej, bardziej owalne i zawierają prawie wyłącznie grzebienie kanalikowo-pęcherzykowe. Macierz jest elektronowo jasna. Ponadto występują tu lizosomy zawierające twory krystaliczne będące estrami cholesterolu. Komórki warstwy pasmowatej produkują glikokortykoidy. Od strony włośniczki ściana komórek zawiera mikrokosmki. Wielkość warstwy pasmowatej i wygląd mikroskopowy komórek podlegają największym zmianom zależnie od stanu czynnościowego gruczołu i aktywacji osi podwzgórze–przysadka–nadnercze. Ze względu na dużą ilość **lipidów i sterydów** komórki tej strefy wykazują powinowactwo do **barwników indyferentnych**. Przy barwieniu standardowym (H+E) lipidy zostają wypłukane podczas obróbki preparatów, a cytoplazma komórek strefy pasmowatej przybiera wygląd piankowaty. Dlatego komórki te nazwano **spongiocytami (komórkami gąbczastymi)**. Między strefą kłębkowatą a pasmowatą występuje warstwa utworzona z kilku pokładów komórek niezawierających lipidów, którą nazwano **warstwą sudanofobną**. W warstwie pasmowatej produkowane są hormony steroidowe – glikokortykoidy (**Fot. 195**).



Fot. 195. Kora nadnercza – warstwa pasmowata (H+E)

Warstwa/strefa siatkowata

Jest utworzona przez grupy komórek o nie tak równomiernym przebiegu jak w warstwie pasmowatej. Tworzą one sieć, w oczkach której znajdują się liczne naczynia włosowate typu zatokowego. Komórki gruczołowe nie są jednorodne. Część z nich zawiera jądra ciemne, część jasne. Cytoplazma komórek jest bardziej kwasochłonna niż w warstwie pasmowatej i zawiera tylko pojedyncze ziarnistości lipidowe. Mitochondria są bardziej wydłużone niż w warstwie pasmowatej. Pojawiają się czasem mitochondria z grzebieniami blaszkowatymi. Komórki warstwy siatkowatej bliskie granicy z rdzeniem zawierają lipidofuscynę, której ilość zwiększa się z wiekiem. Warstwę siatkowatą uważa się za miejsce syntezy hormonów steroidowych płciowych androgenów oraz estrogenów i progesteronu z jednej strony, z drugiej natomiast za miejsce degeneracji i obumierania kory nadnercza (obecność lipofuscyny, w okolicy okołowłośniczkowej obecne makrofagi) (**Fot. 196**).



Fot. 196. Kora nadnercza – warstwa siatkowata (azan)

Funkcja kory nadnercza

Produkcja hormonów przez komórki kory nadnerczy regulowana jest przez hormon ACTH przedniego płata przysadki mózgowej na zasadzie sprzężenia zwrotnego. Hormony kory nadnerczy mają budowę steroidów, a ich prekursorem jest cholesterol. W cytoplazmie wszystkich komórek trzech stref kory występują mitochondria typu rureczkowego, które również obecne są w ciałku żółtym jajnika oraz komórkach śródmiąższowych jądra. Hormony kory nadnercza można podzielić na:

- **mineralokortykoidy** (aldosteron, deoksykortykosteron): produkowane w warstwie kłębkowatej,
- **glikokortykoidy** (kortyzol, kortykosteron): produkowane w warstwie pasmowatej,
- **hormony płciowe** (dehydroepiandrosteron, androstendion): produkowane w warstwie siatkowatej.

Mineralokortykoidy wpływają na stan równowagi elektrolitów. Typowym przedstawicielem tej

grupy jest **aldosteron**, który wywiera istotny wpływ na transport jonowy w części dalszej kanalika krętego nefronu. Ponadto wpływają na regulację gospodarki jonowej poprzez inne nabłonki. **Nadmiar aldosteronu** powoduje wzmożoną utratę H^+ i K^+ z moczem oraz zatrzymanie w organizmie jonów Na^+. Jego **niedobór** skutkuje zwiększeniem pH krwi i zatrzymaniem jonów Na^+.

Glikokortykoidy to grupa hormonów wpływająca na metabolizm cukrów, białek i tłuszczy. Przedstawicielami ich są **kortyzol** i **kortykosteron**. Wywierają wpływ na równowagę wodno-elektrolitową. Komórkami docelowymi tej grupy hormonów są hepatocyty, fibroblasty i limfocyty. **Kortyzol** i **kortykosteron** hamują syntezę białek (ograniczenie odporności), nasilają rozkład białek (spadek masy mięśniowej), pobudzają rozkład glikogenu i uwalnianie wapnia z kości (osteoporoza), zmniejszają wrażliwość komórek na działanie insuliny, wzmacniają działanie **mineralokortykoidów**, kontrolują produkcję **adrenaliny**. Wpływ na metabolizm cukrów sprowadza się do mobilizacji rezerw glukozy i jej przemieszczania się do krwi (rozpad glikogenu, glikoneogeneza). Pod wpływem glikokortykoidów następuje zwiększenie katabolizmu białek organizmu. Glikokortykoidy wywierają efekt przeciwzapalny i immunosupresyjny (**Tab. 17**).

Aspekt kliniczny

Obecnie znany jest molekularny profil działania kortyzolu: wpływa na transkrypcje określonych genów i modulację potranskrypcyjną, stabilizuje błony biologiczne (lizosomy i mitochondria), „przyzwala" na działanie innych czynników biologicznych (np. umożliwienia presyjne działanie NA). Zespół objawów klinicznych wywołanych długotrwałym niedoborem hormonów kory nadnerczy prowadzi do rozwoju **choroby Addisona (cisawicy)**, której objawami są: obniżenie podstawowej przemiany materii, osłabienie mięśni, zaburzenie gospodarki wodnej i mineralnej. Obecnie najczęstszą (70–90% przypadków) przyczyną tej choroby jest autoimmunizacja, czyli wytwarzanie przez organizm przeciwciał, które niszczą nadnercza. Autoimmunologiczne zapalenie kory nadnerczy powoli i bezboleśnie powoduje degradację narządu. Z chorobą Addisona mogą współwystępować inne choroby autoimmunologiczne, najczęściej tarczycy.

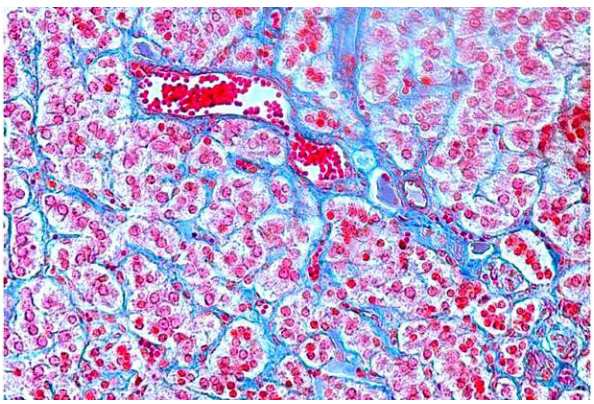
Nazwa „cisawica" pochodzi od cisawego zabarwienia skóry u chorych. Ciemnienie skóry dotyczy głównie okolic eksponowanych na światło słoneczne. Warto zaznaczyć, iż aby doszło do wystąpienia objawów przewlekłej niedoczynności nadnerczy, musi ulec zniszczeniu ponad 90% kory nadnerczy. Należy przy tym uwzględnić fakt, iż kora nadnerczy ulega regeneracji.

Objawami **nadczynności kory nadnerczy** są: otyłość, nasilenie cech płciowych męskich. U osobników młodocianych występuje przedwczesna dojrzałość płciowa. Zespół objawów klinicznych wynikających z nadmiaru **glikokortykosteroidów** to **zespół Cushinga** (zwiększony apetyt, osłabienie mięśni, wysokie ciśnienie, cukrzyca, odkładanie tłuszczu w tkance podskórnej skóry twarzy). Przyczynami zespołu Cushinga mogą być: gruczolak lub rak kory nadnerczy, nowotwór złośliwy umiejscowiony poza układem dokrewnym, wydzielający ektopowo ACTH, lub długotrwałe podawanie kortykosterydów w celach leczniczych. W 1953 roku polski uczony Michał Lityński sugerował, iż gruczolak warstwy kłębkowatej może powodować zespół charakterystycznych objawów klinicznych. Dwa lata później zespół ten został wyodrębniony i opisany przez Conna i popularnie zwany jest zespołem Conna. Do najważniejszych objawów zespołu należą: nadciśnienie tętnicze, osłabienie siły mięśniowej, pragnienie, wielomocz, parestezje, objawy tężyczkowe.

Rdzeń nadnerczy

Otoczony jest korą, unerwiony przez cholinergiczne zakończenia przedzwojowych neuronów sympatycznych, a jego zrąb stanowi tkanka łączna włóknista luźna. Zbudowany jest z komórek kształtu owalnego lub wielobocznego oraz niewielkiej ilości komórek zwojowych, których włókno osiowe kończy się w pobliżu komórek chromochłonnych. Pomiędzy nimi występują szerokie zatoki żylne – sinusoidy, z którymi kontaktują się komórki. Cytoplazma komórek rdzenia zawiera ziarnistości wybarwiające się solami chromu na żółto lub brunatnie, stąd są nazywane komórkami **chromochłonnymi** lub **chromafinowymi**. Są to właściwe komórki rdzenia. Uważa się, że są one zmodyfikowanymi neuronami zwojowymi. Chromafinocyty tworzą grona wokół naczyń. U większości ssaków wykazano obecność dwóch rodzajów komórek chromofinowych, tj.

produkujących **adrenalinę**, czyli **epinefrynę** (zawierają jasne pęcherzyki z adrenaliną i występują w obwodowym obszarze rdzenia), i **NA**, czyli **norepinefrynę** (zawierają pęcherzyki ciemne z NA). Ponadto w obu rodzajach pęcherzyków wydzielniczych występują: **ATP**, **białka chromograniny** (mogą być białkami wiążącymi dla katecholamin), **β-hydroksylazę** dopaminy (konwertuje dopaminę w adrenalinę), **peptydy podobne do opiatów – enkefaliny** (**Fot. 197**).



Fot. 197. Rdzeń nadnerczy (azan)

Tab. 17. Hormony produkowane przez korę nadnerczy i ich działanie

Hormony	Warstwa kory nadnerczy	Główne kierunki działania
Mineralokortykoidy	kłębkowata	– nasilenie resorpcji zwrotnej sodu w dystalnych cewkach nerkowych z wymianą na wydalane jony potasu i wodoru
Glikokortykoidy	pasmowata	– pobudzanie glukoneogenezy – nasilenie procesów dezaminacji aminokwasów i przekształcenia produktów ich dezaminacji w glukozę – kataboliczny wpływ na białka (zwłaszcza białka mięśni, tkanki łącznej, układu chłonnego) – działanie przeciwzapalne, głównie poprzez wpływ na metabolizm kwasu arachidonowego – działanie immunosupresyjne, głównie poprzez hamujący wpływ na rozplem i czynność limfocytów – działanie przeciwuczuleniowe, głównie poprzez wpływ na zahamowanie fosfolipazy
Hormony płciowe	siatkowata	– wydzielane są w ilościach, które nie mają znaczenia fizjologicznego

Funkcja rdzenia nadnercza

Oba hormony produkowane przez rdzeń nadnerczy zaliczane są do katecholamin, przy czym 80% wydzielanych katecholamin stanowi adrenalina. Wyjściowym substratem do syntezy katecholamin stanowi aminokwas **tyrozyna**, z którego syntetyzowane są: **dopa** (3,4-dihydroksyfenyloalanina) i **dopamina** (3,4- dihydroksyfenyloetanoloamina). Następnie w procesie hydroksylacji dopaminy powstaje **NA**, z której pod wpływem N-metylotransferazy dopaminy powstaje **adrenalina**. Fizjologicznym działaniem obu hormonów jest zapewnienie stanu gotowości organizmu w sytuacjach stresowych. Odbiornikami sygnałów katecholamin są dwa rodzaje receptorów: receptory α odbierają sygnały prowadzące do pobudzenia, natomiast poprzez receptory β przekazywane są przeważanie działania hamujące. NA działa głównie na receptory α, adrenalina zaś zarówno na receptory α, jak i na receptory β. Wydzielanie amin katecholowych regulowane jest przez zakończenia przedzwojowe cholinergiczne oraz włókna pozazwojowe biegnące od komórek zwojowych znajdujących się w rdzeniu nadnercza.

Wydzielanie obu katecholamin do krwi w warunkach normalnych jest niewielkie. Znaczne ilości amin katecholowych pojawiają się w warunkach wywołujących emocje, w czasie stresu. Wtedy to aminy katecholowe powodują wzrost wzbudzenia. NA i adrenalina są jednakowo aktywne pod tym względem, chociaż u ludzi adrenalina zwykle wywołuje większy poziom niepokoju i strachu. Działanie obu katecholamin przejawia się wtedy skurczem tętnic i tętniczek doprowadzającym do wzrostu ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszeniem akcji serca oraz zwiększeniem poziomu glukozy we krwi. Objawy te stanowią tzw. zespół ucieczki. Efekty metaboliczne dotyczą głównie wpływu na metabolizm węglowodanów i tłuszczy. Przy udziale adrenaliny dochodzi do zwiększenia ilości glukozy w surowicy, co poprzedzone jest rozpadem glikogenu w hepatocytach. **Adrenalina** jest aktywatorem lipazy adipocytów, co wywiera działanie lipolityczne w stosunku do trójglicerydów znajdujących się w komórkach tłuszczowych. Rezerwy amin katecholowych uwalniane są w sposób gwałtowny w sytuacjach stresowych. NA wykazuje działanie lipolityczne w stosunku do komórek tłuszczowych. Komórki chro-

mochłonne występują też w ciałkach przyzwojowych. Hormony rdzenia nadnerczy **adrenalina** i **NA** nie są niezbędne do życia, lecz pomagają przygotować się do przetrwania w stanach nagłego zagrożenia (**Tab. 18**).

Tab. 18. Pobudzenie receptorów adrenergicznych przez katechoalminy

Miejsce działania	Receptor	
	α	β
Tętnice	zwężenie	rozszerzenie
Żyły	zwężenie	
Serce		zwiększenie kurczliwości zwiększenie przewodnictwa przyspieszenie czynności
Oskrzela		rozluźnienie
Przewód pokarmowy (perystaltyka)	zwolnienie	zwolnienie
Wątroba i mięśnie (poziom glukozy we krwi)		wzrost
Tkanka tłuszczowa (poziom kwasów tłuszczowych we krwi)		wzrost

Ciałka przyzwojowe – paraganglia

Komórki tych ciałek mają takie samo pochodzenie jak komórki rdzenia nadnerczy. Wywodzą się z neuroblastów pni współczulnych, które przekształcają się w gruczołowe komórki chromochłonne, tworząc skupienia w sąsiedztwie zwojów współczulnych. Mogą występować pojedynczo lub w skupiskach. Są grupami komórek anatomicznie i embriologicznie związanych z układem nerwowym współczulnym i zwykle towarzyszą zwojom współczulnym. Parzyste i największe ciałka występują w miejscu odejścia tętnicy krezkowej od aorty brzusznej. Komórki ciałek przyzwojowych są wielościenne i mają cechy podobne do komórek rdzenia nadnerczy. Wytwarzają adrenalinę i NA, a w razie niedoczynności rdzenia przejmują jego funkcję.

Trzustka

Dokładna budowa trzustki została omówiona w rozdziale dotyczącym gruczołów towarzyszących układowi pokarmowemu.

Część wewnątrzwydzielnicza (wyspy trzustkowe Langerhansa)

Opisu wysp trzustkowych dokonał Paul Langerhans już w roku 1869. Aktualnie znane są następujące główne typy komórek trzustkowych: **komórki B (β)**, **komórki A (α)**, **komórki D (Δ)** oraz **komórki PP (F)**. Mniej liczne typy to **epsilon (ε)** – występujące pojedynczo w wyspach trzustkowych, produkują grelinę, oraz **komórki EC (enterochromofinowe)** – rozproszone w częściach egzokrynowych trzustki, produkują serotoninę, motylinę, substancję P (**Fot. 133, Tab. 19**).

Tab. 19. Charakterystyka komórek trzustkowych

Typ	Hormon	Komórki (%)	Lokalizacja
B/β	insulina, amylina	80	centrum wyspy
A/α	glukagon	20	obwód wyspy
D/Δ	somatostatyna	5–10	rozproszone w wyspie
PP/F	polipeptyd trzustkowy	1–2	rozproszone w wyspie i przewodach
ε	grelina		pojedyncze w wyspie
EC	serotonina, motylina substancja P		rozproszone w składnikach egzokrynowych i przewodach

Układ rozrodczy

Wydzielanie hormonów płciowych kontrolowane jest na zasadzie sprzężenia zwrotnego przez gonadotropiny przysadkowe FSH i LH. Wyróżnia się trzy grupy hormonów płciowych:

- **androgeny** (testosteron, androstendiol i dihydroksytestosteron),
- **estrogeny** (17-β-estradiol, estron i estriol),
- **gestageny** (progesteron).

U kobiet wydzielane są głównie estrogeny i gestageny, natomiast u mężczyzn – androgeny.

Komórki układu APUD (DNES)

To duża grupa komórek pochodzenia nerwowego o charakterze endokrynowym, rozrzuconych w obrębie różnych narządów organizmu (zob. rozdział dotyczący układu pokarmowego). Ich cechami wspólnymi są:

– pochodzenie z tkanki nerwowej,
– produkowane hormony – peptydy i aminy biogenne.

Nazwa tych komórek stanowi akronim (APUD, ang. *amine precursor uptake and decarboxylation*), wskazuje na ich zdolność do wychwytywania prekursorów amin, które następnie ulegają dekarboksylacji do aktywnych amin biogennych, czyli katecholamin lub serotoniny. Komórki układu APUD nazywa się także komórkami paranerwowymi, ponieważ mają wiele cech wspólnych z neuronami. Najważniejszą cechą tych komórek jest ich zdolność do wydzielania hormonów polipeptydowych z jednoczesną możliwością wytwarzania amin biogennych, dlatego mają podobną ultrastrukturę typową dla komórek produkujący hormony polipeptydowe. W cytoplazmie zawierają ziarnistości, dobrze rozwinięte RER, AG, liczne rybosomy oraz cytoszkielet. Komórki APUD wykazują chromochłonność, dlatego w mikroskopie świetlnym można je uwidocznić, stosując impregnację solami srebra lub swoiste barwienia polegające na wykrywaniu wytworzonego hormonu metodą immunocytochemiczną za pomocą znakowanych przeciwciał.

Lokalizacja komórek systemu APUD:
– **OUN:** komórki neurosekrecyjne podwzgórza, komórki dokrewne przysadki, pinealocyty,
– **gruczoły dokrewne:** komórki C tarczycy, komórki główne w przytarczycach, komórki wysp trzustkowych, chromafinocyty rdzenia nadnerczy,
– **nabłonki:** komórki Merkla, komórki układu pokarmowego (enetroendokrynocyty, gastroendokrynocyty), komórki w układzie oddechowym, moczowym, rozrodczym.

Śródnabłonkowe jednokomórkowe gruczoły dokrewne to:
– komórki enteroendokrynowe i gastroendokrynowe w ścianie jelita cienkiego i grubego oraz żołądku, a także nieliczne w oskrzelach i trzustce produkują **serotoninę 5-HT** wpływającą na skurcz mięśniówki gładkiej, regulującą w układzie pokarmowym perystaltykę,
– heparynocyty tkanki łącznej i podobne do nich komórki w żołądku produkują **histaminę** rozszerzającą naczynia krwionośne, pobudzającą do wydzielania soku żołądkowego, biorącą udział w reakcjach uczuleniowych,
– komórki aparatu przykłębkowego nerki produkują **EPO** pobudzającą erytropoezę,
– komórki śródmiąższowe nerki, macicy, płuc wytwarzają **PGs** wpływające na ciśnienie ogólnoustrojowe, perystaltykę jelit, skurcz oskrzeli, pobudzają wydzielanie soku żołądkowego oraz ruchliwość plemników; **PGs** mogą być wydzielane przez wszystkie komórki, ponieważ wywodzą się z fosfolipidów błon komórkowych; ich czas działania jest bardzo krótki, ponieważ są szybko rozkładane,
– komórki gastroendokrynowe części odźwiernikowej żołądka wydzielają **gastrynę** pobudzającą wydzielanie HCl,
– gruczoły dwunastnicze w błonie podśluzowej wydzielają **sekretynę** regulującą wydzielanie soku trzustkowego i żółci z pęcherzyka żółciowego,
– komórki CCK dwunastnicy wydzielają **CCK**, która działa na uwalnianie żółci do dwunastnicy wskutek kurczenia się pęcherzyka żółciowego,
– komórki tkanki limfoidalnej, grasicy wytwarzają **tyrozynę**, **tymopoetynę** i **tymostymulinę**, które indukują różnicowanie i dojrzewanie limfocytów T.

POWŁOKA WSPÓLNA CIAŁA

Skóra

Tworzy najbardziej zewnętrzną część powłoki ciała, pokrywa zewnętrzną powierzchnię ciała z wyjątkiem rogówki i spojówki. Zarówno pod względem masy, jak i powierzchni stanowi największy narząd człowieka. Jej powierzchnia u dorosłego człowieka wynosi 1,5–2 m^2, przeciętna masa z tkanką podskórną wynosi około 18–20 kg (15% masy ciała), w tym **naskórek** – około 0,5 kg; skóra właściwa – około 3,5 kg. Natomiast grubość zależy od umiejscowienia i waha się w granicach od 300 μm do 4 mm. Najgrubsza skóra występuje na podeszwach stóp, dłoniach i karku, najcieńsza jest na powiekach. Grubość skóry zależy również od wieku, płci i wykonywanego zawodu. Na opuszkach palców skóra człowieka ma niepowtarzalny układ zwany liniami papilarnymi. Skóra wraz z jej wytworami (włosami, gruczołami: potowymi, zapachowymi, łojowymi, mlekowymi, paznokciami) tworzy powłokę wspólną ciała. Podobnie jak wyściółka jelit, skóra jest tkanką samoodnawiającą się przez całe życie. U zdrowych osób zraniona skóra ulega szybkiej naprawie. Coraz więcej wiadomo o podstawach mole-

kularnych gojenia się skóry, a to stanowi podstawę do lepszego rozumienia procesów naprawy i regeneracji zachodzących w innych narządach. Skóra człowieka jest zamieszkała przez ponad 1000 różnych gatunków bakterii i może ich być w sumie bilion. Pomiędzy palcami u stóp żyje przeciętnie 14 gatunków grzybów. Pot człowieka jest bezwonny, to flora bakteryjna powoduje jego zapach. Skóra jest ważna życiowo, ponieważ zniszczenie jej w ponad 60% może prowadzić do śmierci osobnika na skutek utraty wody.

Skóra to narząd pełniący rozliczne funkcje, które warunkują stan zdrowia organizmu człowieka. Równocześnie dzieli ona i łączy środowisko zewnętrzne, w którym żyje człowiek, z jego środowiskiem wewnętrznym. Znacząco też reguluje stan gospodarki wodno-elektrolitowej, aktywności termoregulacyjnej oraz funkcje ochronne i obronne. Należy podkreślić, że jest jedynym narządem, którego zarówno stan makroskopowy, jak i mikroskopowy można łatwo postrzegać i oceniać. W organizmie człowieka skóra spełnia następujące funkcje**:**

Funkcje bierne:

- ochrona przed zimnem, ciepłem, promieniowaniem,
- ochrona przed uciskiem, tarciem,
- ochrona przed działaniem substancji chemicznych,
- ochrona przed wnikaniem drobnoustrojów, przede wszystkim dzięki wytworzeniu płaszcza lipidowego,

Funkcje aktywne:

- obrona przed mikroorganizmami, które przedostały się do skóry,
- wchłaniane określonych substancji czynnych,
- wydalanie potu, funkcja chłodzenia, wraz z gruczołami łojowymi wytwarzanie płaszcza lipidowego – poprzez wydzielany pot usuwane są również zbędne produkty przemiany materii, barwniki, mocznik, a także jony Na^+, Cl^-,
- regulacja krążenia krwi i termoregulacja dzięki ukrwieniu skóry – w normalnych warunkach stała temperatura ciała jest łatwo utrzymywana dzięki izolacyjnym własnościom skóry (np. obecność tkanki tłuszczowej, włosów na głowie) oraz mechanizmom przyspieszającym utratę ciepła (wytwarzanie potu i powierzchniowa gęsta sieć naczyń mikrokrążenia),
- funkcja zmysłowa – skóra jest narządem zmysłu, który odbiera bodźce związane z uciskiem, drganiem, bólem i zmianą temperatury; szereg receptorów czuciowych pozwala skórze na stałe monitorowanie otoczenia, natomiast mechanoreceptory pomagają regulować fizyczne wzajemne oddziaływania organizmu ze środowiskiem,
- funkcja metaboliczna – w komórkach skóry powstaje witamina D_3, która jest niezbędna do zachowania homeostazy wapniowej oraz prawidłowego tworzenia kości; powstaje ona w wyniku działania promieniowania UV na jej prekursor (7-dehydroholesterol); nadmiar elektrolitów może być usuwany wraz z potem, a w warstwie podskórnej magazynowana jest znaczna ilość energii w postaci tłuszczu,
- funkcja ochronna – skóra zapewnia fizyczną barierę przed zmianami temperatury, uszkodzeniami mechanicznymi (np. otarciami), zabezpiecza przed większością potencjalnych patogenów i przed innymi czynnikami; drobnoustroje wnikające do skóry aktywują znajdujące się w niej limfocyty oraz komórki APC, które uruchamiają odpowiedź immunologiczną; ciemny pigment, melanina, w naskórku chroni jądra komórkowe przed promieniowaniem UV; skóra stanowi też nieprzepuszczalną barierę dla wody, dzięki czemu chroni organizm przed nadmierną utratą lub zbytnim pobieraniem wody – stanowiło to kluczowe przystosowanie do życie na lądzie; z drugiej strony wybiórcza przepuszczalność skóry pozwala na przenikanie niektórych lipofilnych cząsteczek, takich jak niektóre hormony steroidowe oraz inne leki, co umożliwia ich podawanie w formie plastrów,
- atrakcyjność seksualna – wiele cech skóry, takich jak kolor czy owłosienie, jest wizualnymi wskaźnikami zdrowia, które warunkują atrakcyjność seksualną u wszystkich gatunków kręgowców, w tym ludzi; dodatkowo wpływają na nią feromony płciowe wytwarzane przez apokrynowe gruczoły potowe i inne gruczoły skórne.

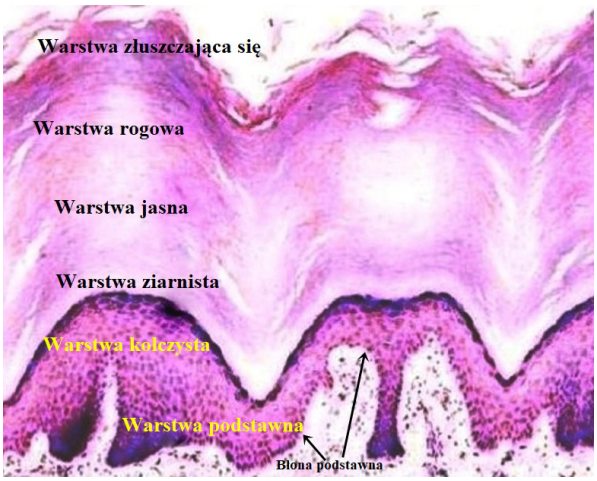
Skóra składa się z dwóch zasadniczych warstw: **naskórka** pochodzenia ektodermalnego oraz **skóry właściwej** pochodzenia mezodermalnego z somitów, czyli dermatomów. Początkowo zarodek pokrywa jedna warstwa komórek ektodermalnych. W 5. tygodniu rozwoju komórki ektodermalne, dzieląc się intensywnie, tworzą powierzchniową warstwę zwaną perydermą, którą budują spłaszczone komórki. W 12. tygodniu widoczne są ukształtowane cztery warstwy naskórka, komórki perydermy ulegają stopniowemu złuszczeniu. Ich pozostałości wchodzą w skład mazi płodowej, a po 21. tygodniu rozwoju ta warstwa zani-

ka. Pod skórą znajduje się tkanka podskórna pochodzenia mezenchymalnego. Wyróżnia się dwa typy skóry: **skórę grubą** oraz **skórę cienką**.

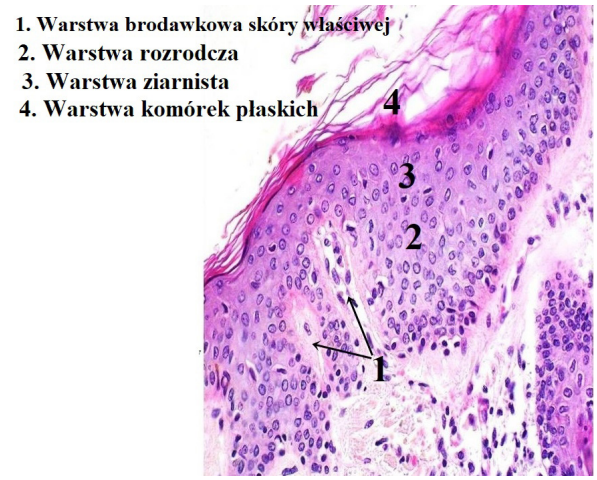
Naskórek

Naskórek jest nabłonkiem wielowarstwowym płaskim rogowaciejącym, spoczywającym na błonie podstawnej oddzielającej go od położonej głębiej skóry właściwej, stanowi pokrywę skóry. Człowiek każdego dnia „gubi" martwe komórki naskórka, każdej minuty jest to ponad 30 tys. martwych komórek odpadających z naszej skóry, a ponad 50% kurzu w naszych domach stanowią „zgubione" komórki martwej skóry. W takim tempie umierania i narastania komórek ludzka skóra odnawia się już po 28 dniach. W naskórku nie występują naczynia krwionośne, a jego komórki otrzymują składniki odżywcze i tlen na drodze dyfuzji z krwi krążącej w naczyniach warstwy brodawkowej skóry właściwej.

Budowa naskórka stanowi główną różnicę pomiędzy skórą grubą, która znajduje się na dłoniach i podeszwach stóp, a skórą cienką pokrywającą pozostałą powierzchnię ciała. Określenia „gruba" i „cienka" odnoszą się do grubości naskórka, która wynosi 75–150 µm w przypadku skóry cienkiej oraz 400–1400 µm (1,4 mm) w skórze grubej. Całkowita grubość skóry (naskórek oraz skóra właściwa) również jest zmienna i zależy od miejsca występowania. Na przykład całkowita grubość skóry na plecach wynosi około 4 mm, na głowie to około 1,5 mm. Naskórek zbudowany jest głównie z żywych komórek nabłonkowych nazywanych keratynocytami, które w procesie keratynizacji stopniowo przekształcają się, tworząc różne warstwy – każdą o odmiennej specyfice. Jako produkt końcowy wytwarzają keratynę, składnik najbardziej zewnętrznej warstwy rogowej naskórka. Górna powierzchnia naskórka nie jest gładka, ponieważ obecne są w niej płytki rogowaciejące. Od strony skóry właściwej naskórek składa się z czterech (lub pięciu w skórze grubej) warstw komórek: **warstwy rozrodczej (warstwy podstawnej i kolczystej)**, stanowiącej żywy, czynny metabolicznie naskórek, **warstwy ziarnistej**, **warstwy jasnej (eleidynowej)**, **warstwy rogowej** i **warstwy złuszczającej się** (**Fot. 198, 199**). Naskórek oprócz funkcji pokrywno-ochronnej i zmysłowej dzięki występującym komórkom zapewnia miejscową odporność. W naskórku znajdują się cztery rodzaje komórek, z czego trzy występują znacznie mniej licznie: keratynocyty, melanocyty wytwarzające pigment, komórki Langerhansa prezentujące antygeny oraz nabłonkowe komórki zmysłu dotyku nazywane komórkami Merkla.



Fot. 198. Naskórek z okolicy podeszwy (H+E)



Fot. 199. Naskórek z okolicy brzucha (H+E)

Granica skórno-naskórkowa

Jest to cienki twór położony tuż pod warstwą podstawną naskórka, który składa się z błony podstawnej oraz wielu warstw glikoprotein, kolagenu i fibronektyn. Warstwa podstawna i granica skórno-naskórkowa ma układ falisty, charakterystyczny dla skóry młodej. W wyniku starzenia spłaszcza się, a skóra wiotczeje.

Połączenia skórno-naskórkowe

Są ważnym obszarem wiążącym ze sobą dwa rodzaje tkanek: nabłonkową oraz łączną. Jest on odpowiednio przystosowany do zmniejszenia ry-

zyka oddzielenia obu warstw od siebie. Naskórek, wpuklając się w skórę właściwą, tworzy charakterystyczne struktury nazywane soplami naskórkowymi oraz sieć listewek naskórkowych (szczególnie dobrze rozwiniętych w miejscach, które są narażone na zwiększone działanie sił naciskania – opuszki palców, dłonie, podeszwy). Układ listewek naskórkowych jest cechą osobniczą uwarunkowaną genetycznie, a ich rysunek na opuszkach palców tworzy linie papilarne. Keratynocyty warstwy podstawnej naskórka łączą się ze skórą właściwą poprzez błonę podstawną, półdesmosomami i za pomocą połączeń ogniskowych. W błonie podstawnej występuje specjalna laminina o zwiększonej sile wiązania z komórkami macierzystymi i możliwości przekazywania sygnałów ze środowiska pozakomórkowego.

Aspekt kliniczny

Z wiekiem połączenie skórno-naskórkowe słabnie wskutek utraty kolagenu VII tworzącego włókienka kotwiczące. Łącznotkankowe elementy skóry właściwej łączą się z blaszką siateczkową błony podstawnej za pomocą włókien zakotwiczających oraz mikrofibryl. Zaburzenia tego typu połączenia mogą prowadzić do jednego z typów chorób pęcherzowych – **pemfigoidu pęcherzowego** (*pemphigoid bullosus*).
To przewlekła choroba skóry cechująca się dużymi, dobrze napiętymi pęcherzami występującymi zarówno na podłożu rumieniowo-obrzękowym, jak i na skórze pozornie niezmienionej. Wykwity pęcherzowe mogą również występować na błonach śluzowych jamy ustnej. Przyczyną powstawania zmian pęcherzowych jest występowanie w surowicy chorych osób autoprzeciwciał skierowanych przeciw antygenom (charakterystycznym składnikom) błony podstawnej, która jest elementem łączącym skórę właściwą z naskórkiem. Połączenie się tych przeciwciał z odpowiednimi antygenami błony podstawnej prowadzi do oddzielania się naskórka od skóry właściwej i powstawania pęcherzy podnaskórkowych. Występują przypadki pemfigoidu pęcherzowego związanego z **nowotworem**. Najczęściej dotyczy to raka płuc, trzustki, sutka, układu moczowego i pokarmowego. Wówczas dochodzi do samoistnego cofania się zmian skórnych po udanym zabiegu operacyjnym usunięcia nowotworu oraz ponowne ich pojawienie się w razie wystąpienia przerzutów nowotworowych. Pemfigoid pęcherzowy może być też wywołany przez leki stosowane doustnie lub preparaty miejscowe. W takich przypadkach obserwuje się szybkie ustępowanie zmian skórnych po odstawieniu wywołującego je leku. Bywa, że zmiany skórne są sprowokowane ekspozycją na promieniowanie UV.
Inny rodzaj zaburzeń o podłożu pęcherzykowym – **pęcherzyca** – wywoływany jest przez autoimmunologiczne uszkodzenie połączeń międzykomórkowych pomiędzy keratynocytami.

Warstwa rozrodcza

Składa się z warstwy podstawnej i kolczystej. Około 50% komórek warstwy podstawnej znajduje się w trakcie podziałów mitotycznych. Leży na warstwie brodawkowej skóry właściwej, czerpiąc z niej substancje odżywcze. Składa się z jednego pokładu komórek walcowatych nazywanych keratynocytami, z owalnymi jadrami ułożonymi prostopadle do błony podstawnej. Keratynocyty z błoną podstawną łączą się za pomocą hemidesmosomów, natomiast pomiędzy sobą za pomocą desmosomów. Część keratynocytów tej warstwy tworzy pulę komórek macierzystych, pozostałe podlegają różnicowaniu. O różnicowaniu keratynocytów decyduje utrata łączności z błoną podstawną i przejście do wyższej warstwy. Charakterystycznym elementem występującym w cytoplazmie keratynocytów są filamenty pośrednie zbudowane z białek cytokeratyn. Pomiędzy keratynocytami znajdują się **melanocyty** produkujące melaninę (pod wpływem promieni UV wytwarzają pigment pochłaniający promienie świetlne, chroniąc w ten sposób głębiej leżące tkanki), **komórki Langerhansa** i **Merkla**. Podstawowym zadaniem tej warstwy naskórka jest tworzenie nowych komórek oraz udział w powstawaniu pigmentu skórnego.

Aspekt kliniczny

Pęcherze mogą być objawem wielu chorób dermatologicznych, zarówno autoimmunizacyjnych, zakaźnych, jak i alergicznych. Pęcherze i pęcherzyki to pierwotne, wyniosłe ponad powierzchnię wykwity wypełnione przezroczystym płynem surowiczym. **Pęcherzykiem** nazywamy wykwit wielkości do 1 cm, natomiast **pęcherzem** – powyżej 1 cm. Pęcherze są częstym objawem dermatoz o różnorodnej etiologii obejmującej choroby infekcyjne, alergiczne

oraz choroby pęcherzowe związane z autoimmunizacją. Przyczyną powstawania wykwitów jest zniszczenie połączeń międzykomórkowych w naskórku i złącza skórno-naskórkowego.
Choroby pęcherzowe to grupa chorób, w przebiegu których dochodzi do uszkodzenia desmosomów lub hemidesmosomów przez krążące we krwi autoprzeciwciała. Czynniki infekcyjne lub alergiczne doprowadzają do uszkodzenia lub śmierci keratynocytów i gromadzenia się w powstałych przestrzeniach płynu surowiczego na drodze cytolizy.
Pęcherze są urazami mechanicznymi wywołanymi otarciem z powodu nadmiernej siły ścinającej działającej pomiędzy powierzchnią skóry a resztą ciała. Warstwą skóry najbardziej narażoną na siły ścinające jest tzw. warstwa kolczysta naskórka. Gdy ta warstwa oddziela się od niżej położonych tkanek, płyn przypominający osocze wycieka z komórek i zaczyna wypełniać przestrzeń, która tworzy się pomiędzy tymi dwiema warstwami. Płyn ten sprzyja wzrostowi nowych komórek i regeneracji. Nieostrożne obchodzenie się z pęcherzem może spowodować jego pęknięcie i wydostanie się osocza na zewnątrz. Długotrwały wpływ wyżej wymienionych czynników powoduje ochronne pogrubienie i stwardnienie zewnętrznej zrogowaciałej warstwy naskórka, prowadząc do powstania odcisków i modzeli (zgrubień naskórka). Ostatecznie osłona pęcherza zostanie całkowicie zerwana.

Warstwa kolczysta jest najgrubszą warstwą naskórka, nazywaną **warstwą Malpighiego**. Zbudowana jest z komórek wielobocznych, które ulegają spłaszczeniu w kierunku warstw powierzchownych. Komórki połączone są ze sobą za pomocą desmosomów, a pomiędzy nimi występują przestrzenie, w których krąży chłonka pełniąca funkcję odżywczą. W wyniku obróbki histologicznej cytoplazma keratynocytów obkurcza się, a miejsca połączeń pomiędzy komórkami w ME przybierają wygląd kolców (stad nazwa tej warstwy). Keratynocyty warstwy rozrodczej syntetyzują cytokeratyny, które w cytoplazmie odkładają w postaci filamentów pośrednich cytokeratynowych. W tej warstwie rozpoczyna się synteza swoistych białek, które ostatecznie wejdą w skład płytki rogowej. Najlepiej poznanym białkiem z tej grupy jest **inwolukryna**, która występuje również we wszystkich dalszych warstwach naskórka, stanowiąc wyznacznik procesu różnicowania się keratynocytów. Komórki warstwy rozrodczej wydzielają czynniki regulujące wzrost naskórka: stymulujące (**EGF**, **NGF**), hamujące (**TGF-β**) oraz cytokiny pobudzające migrację komórek dendrytycznych na teren naskórka oraz oddziałujące bezpośrednio na komórki układu immunologicznego (IL-l, IL-3, IL-6). Warstwa rozrodcza stanowi żywy, metabolicznie czynny naskórek uczestniczący w tworzeniu nowych komórek w młodym wieku oraz w trakcie zranień. Włókienka oporowe komórek nadają skórze spoistość oraz jędrność. Ponadto uczestniczy w procesie pigmentacji.

Aspekt kliniczny

Jedna trzecia wszystkich nowotworów u osób dorosłych pochodzi ze skóry. Większość z nich wywodzi się z komórek warstwy podstawnej lub kolczystej, co prowadzi do raka podstawnokomórkowego lub **raka płaskonabłonkowego (kolczystokomórkowego)**. Na szczęście obydwa te nowotwory można wcześnie zdiagnozować i usunąć, a więc rzadko są one śmiertelne. Rak skóry częściej występuje u osób o jasnej karnacji mieszkających w regionach o wysokim natężeniu promieniowania słonecznego.
Czerniaki skóry to złośliwe nowotwory wywodzące się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. Najczęstszą postacią są czerniaki skóry; inne formy obejmują czerniaki gałki ocznej, błon śluzowych lub czerniaki z nieznanego ogniska pierwotnego. Do czynników środowiskowych związanych ze zwiększonym ryzykiem rozwoju czerniaka skóry zaliczamy promieniowanie UV, które stanowi najważniejszy czynnik odpowiedzialny za rozwój nowotworów skóry. Jak podkreślają eksperci, najbardziej niebezpieczna jest wieloletnia, krótkotrwała, ale intensywna ekspozycja na promieniowanie słoneczne prowadząca do oparzeń skóry, szczególnie w młodym wieku. Pewną rolę odgrywają też cechy genetyczne – mutacje występujące w chromosomach 1, 6, 7, 9, 10. Podstawę profilaktyki w kontekście czerniaka stanowi zmniejszenie ekspozycji na promieniowanie słoneczne, szczególnie w lecie w godzinach 10:00–14:00.

Warstwa ziarnista

Dochodzi tu do dojrzewania keratynocytów, powstawania ziarnistości keratohialinowych, tworzenia **naturalnego czynnika nawilżającego (NMF)** (zbudowanego głównie z profilagryny), wolnych

aminokwasów, kwasu piroglutaminowego, mleczanów, peptydów, mocznika. W tej warstwie naskórka dochodzi do wytworzenie otoczki keratynocytu oraz do spłaszczenia komórek (ponad 30-krotnie). Warstwa ziarnista utworzona jest z 3–5 pokładów spłaszczonych komórek, na przekroju wrzecionowatych, ułożonych długą osią równolegle do powierzchni naskórka, w których zachodzi końcowy proces różnicowania, czyli rogowacenie (**keratynizacja**). Swoją nazwę zawdzięcza zasadochłonnym ziarnistościom wielkości 1–5 μm, widocznym w tych komórkach na preparatach barwionych H+E. Ziarna w tej warstwie zawierają swoiste białka, których synteza rozpoczyna się częściowo w warstwie kolczystej (**inwoluktryna**). Największe z nich, zwane **ziarenkami keratohialinowymi** albo **ziarnami F**, stanowią bezkształtne, pozbawione błony skupiska elektronowo gęstej substancji (**keratohialiny**), w skład której wchodzą **profilagryna**, **lorikryna**, **kornifina**, **inwoluktryna** oraz **małe białka bogate w prolinę**. Keratohialina, stopniowo wydostając się z komórek, tworzy cienką błonę i jest jednym z czynników określających stopień przepuszczalności naszej skóry. Zapobiega utracie wody z jej wnętrza. Drugim rodzajem ziarnistości są **ziarenka L** mniejsze od **ziarenek keratohialinowych**, podobnie jak one również bezkształtne. Trzecim rodzajem ziarnistości są ziarenka blaszkowate (**keratynosomy**) w postaci otoczonych błoną pęcherzyków wypełnionych spłaszczonymi dyskami błoniastymi. Keratynosomy utworzone są z koncentrycznie układających się błon, które nazwano **ciałkami lamelarnymi**. Zawartość ziarenek bogata jest w glikolipidy oraz sterole, które ulegają wydzieleniu z komórek na drodze egzocytoty i uszczelniają przestrzenie międzykomórkowe, przyczyniając się do wytworzenia w naskórku bariery nieprzepuszczalnej dla wody.

Warstwa jasna

Daje się odróżnić w LM jako pasmo złożone z 2–3 pokładów spłaszczonych komórek barwiących się eozyną na kolor jaskraworóżowy. W preparatach niebarwionych warstwę tę można dostrzec w postaci świecącej smugi przebiegającej mniej więcej równolegle do powierzchni naskórka. Warstwa ta obecna jest tylko w zagłębieniu dłoni i na piętach. Komórki tej warstwy są już martwe, brak w ich cytoplazmie organelli komórkowych, nawet jąder komórkowych. Od tej pory komórki nazywane są **korneocytami**. Ich zawartość nazywana była dawniej eleidyną (obecnie wiadomo, że stanowią ją gęsto upakowane filamenty keratynowe spojone filagryną). Zanik organelli komórkowych spowodowany jest ich trawieniem przez enzymy lizosomów. Od tej warstwy rozpoczyna się właściwy proces rogowacenia.

Warstwa rogowa

Dzieli się na **zbitą** (**właściwą warstwę rogową**; *stratum compactum*) oraz **rozłączną** (najbardziej zewnętrzną, ulega złuszczaniu; *stratum disjunctum*). Warstwa rogowa składa się z wody (około 10%), protein (około 70%) oraz lipidów (około 20%). Jest najbardziej zewnętrzną warstwą, w której komórki martwe, pozbawione jąder, występują w postaci łusek zawierających keratynę, czyli białka odporne na działanie kwasów i ługów. Komórki górnych pokładów, luźno ułożone, stale ulegają złuszczeniu. W miarę złuszczania martwych komórek warstwa podstawna produkuje i wypycha ku górze nowe keratynocyty. Nieustanne złuszczanie się warstwy powierzchniowej utrudnia wnikanie w głąb skóry szkodliwych mikroorganizmów, takich jak bakterie i grzyby. W warstwie złuszczającej się komórki są luźno ułożone, stale się oddzielają i złuszczają. Podstawowym budulcem korneocytów jest **keratyna** – **fibrylarna** i **bezpostaciowa** (80% suchej masy komórki). Korneocyty to „cegły" spojone **lipidową „zaprawą"**. „Cegły" stanowią obszar hydrofilowy, natomiast „zaprawa" jest obszarem hydrofobowym. Keratynocyty w tej warstwie są płaskie, o średnicy około 30 μm, grubości około 0,3 μm, bardzo odporne na działanie proteaz, denaturację (termiczną i chemiczną), a w ich strukturze można wyróżnić **rdzeń** i **ścianę** (**kopertę**, **zrogowaciałą otoczkę**).

Korneocyty to martwe komórki, które stanowią końcowy efekt procesu rogowacenia. Stają się martwe po dotarciu do warstwy rogowej i przejściu keratynizacji. Stare korneocyty są usuwane w procesie złuszczania naskórka. W warstwie rogowej znajduje się 12–16 warstw korneocytów. Są one ważnym elementem budowy skóry, ponieważ wraz z cementem międzykomórkowym tworzą barierę ochronną, która zapobiega wnikaniu w głąb skóry szkodliwych substancji, zabezpiecza przed urazami i promieniowaniem UV. Wnętrze korneocytów wypełniają białka posiadające zdolność wiązania wody, lipidy

i czynnik NMF. Jeżeli korneocyty nagromadzą się przy ujściu gruczołów łojowych, to na skórze mogą pojawić się zaskórniki zamknięte. W usunięciu obumarłych komórek warstwy rogowej naskórka i pobudzeniu skóry do wytwarzania nowych komórek pomaga peeling.

Korneocyty w **warstwie zbitej** połączone są **korneodesmosami**, a przy przejściu do warstwy rozłącznej ulegają degradacji pod wpływem działania enzymów proteolitycznych. Dochodzi do zaniku połączeń między korneocytami, a to zapoczątkowuje złuszczanie naskórka, czyli **eksfoliację**. Czynnikiem zapewniającym spójność **korneocytu** jest **koperta korneocytu** kowalencyjnie wiążąca się z lipidami cementu. **Rdzeń korneocytu** tworzą proteiny (keratyna), woda (stanowi m.in. czynnik plastyfikujący), niskocząsteczkowe substancje hydrofilowe oraz substancje higroskopijne (NMF). **Koperta korneocytu** stanowi 5–7% suchej masy (**90% proteiny** – **keratyna**, **lipidy**), jest „chemicznym" łącznikiem pomiędzy hydrofilową keratyną a lipofilowym cementem, zapewniając spójność całej struktury. **Cement korneocytu** stanowi układ ciekłokrystaliczny, tj. warstwowe ułożenie miceli lipidowych pomiędzy obszarami wodnymi. Jest to samoorganizujący się układ, niezwykle stabilny, połączony z lipoproteinami koperty korneocytu wiązaniami van der Waalsa. W skład lipidów wchodzą: ceramidy (około 40%), pochodne steroli (około 25%), kwasy tłuszczowe (około 18%), węglowodory (około 11%) oraz pozostałe związki (około 6%). W różnicujących się keratynocytach pojawiają się **ciałka blaszkowate (Odlanda)**, które produkują substancje lipidowe uwalniające lipidy, wchodzące w skład spoiwa międzykomórkowego, czyli cement.

Górna powierzchnia naskórka nie jest gładka, lecz niezależnie od obecności odrywających się płytek rogowych wykazuje charakterystyczne ukształtowanie w postaci tzw. **listewek powierzchniowych**. Wszystkie wyżej wymienione warstwy naskórka obserwować można tylko w naskórku dłoni i stóp, natomiast w pozostałych regionach skóry granice między warstwami naskórka są zatarte.

NMF – naturalny czynnik nawilżający

Jest mieszaniną rozpuszczalnych w wodzie związków, która wykazuje znaczne możliwości retencji wody. Miejscem jej lokalizacji jest warstwa rogowa skóry. Elementem składowym NMF są m.in. aminokwasy, mocznik, mleczany oraz kwas glikolowy, a jego główną funkcją jest nawodnienie skóry oraz utrzymywanie odpowiedniego jego poziomu. Naturalne substancje wchodzące w skład NMF powstają na skutek rogowacenia skóry, pocenia oraz wydzielania łoju. Wszystkie te substancje biorą udział w wiązaniu wody w warstwie rogowej naskórka. NMF często występuje w kosmetykach nawilżających przeznaczonych do każdego rodzaju skóry. Preparat z zawartością tej mieszaniny świetnie sprawdza się także w obszarach o niskiej wilgotności powietrza, ponieważ skóra wtedy jest najbardziej narażona na wysuszenie. Nawilżanie skóry jest absolutną koniecznością, aby zachowała ona pożądaną gładkość.

Keratynizacja

Jest to **proces rogowacenia** trwający około miesiąca, a jego wyrazem jest różnicowanie keratynocytów prowadzące do powstania na powierzchni skóry jednorodnej warstwy zrogowaciałej. W wyniku keratynizacji dochodzi do pionowej migracji komórek z warstwy podstawnej do rogowej, spłaszczenia komórek, a następnie całkowitego pozbycia się jądra komórkowego, w konsekwencji złuszczenia komórek trwającego około 1–2 tygodni.

Bariera naskórkowa

Bariera wodna naskórka jest złożona z otoczki komórkowej oraz otoczki lipidowej. W skład otoczki komórkowej (rogowej) o grubości około 15 nm wchodzą nierozpuszczalne białka wewnętrznej powierzchni błony: **białka SPR**, **cystatyna**, **desmoplakiny**, **elafina**, **enwoplakina**, **filagryna**, **inwolukryna**, pięć różnych keratyn oraz **lorikryna** zasługująca na szczególną uwagę, ponieważ stanowi aż 80% otoczki komórkowej. Warstwę najbliższą błonie komórkowej buduje **inwolukryna**. Bardziej do wnętrza, w stronę cytoplazmy, położona jest grubsza warstwa **lorikryny** połączona z białkami **SPR** i **elafiną**. Przez te dwie warstwy od strony cytoplazmy przenikają pęczki tonofilamentów keratynowych powiązanych **filagryną** dochodzące aż do błony komórkowej. Zewnątrzkomórkową otoczkę lipidową o grubości około 5 nm budują sfingolipidy, cholesterol, wolne kwasy tłuszczowe oraz acyloglukozyloceramid (prekursor poszczególnych

ceramidów). Sugeruje się, że lipidy otoczki lipidowej mogą w przestrzeni międzykomórkowej tworzyć struktury przypominające błony plazmatyczne z dwiema warstwami lipidowymi, przy czym pomiędzy kolejnymi takimi podwójnymi warstwami leży pojedyncza warstwa lipidów. W modelu budowy najczęściej proponowanym układ kolejnych podwójnych warstw wiąże ze sobą ceramid.

Głównym zadaniem bariery naskórkowej jest:
- hamowanie przepływu wody poprzez wiązanie w układach strukturalnych dzięki obecności NMF,
- wytworzenie bariery hydrofobowej (cementu międzykomórkowego) oraz hydrofilowej (płaszcza hydrolipidowego),
- ograniczenie, lecz nie całkowite zahamowanie transepidermalnej utraty wody (TEWL),
- zapewnienie warunków prawidłowej odnowy i funkcjonowania odpowiedniego pH około 5–6.

Nadmierne wysuszenie naskórka prowadzi do: zmniejszenie elastyczności korneocytów, zakłócenia w eksfoliacji, zahamowania syntezy NMF w głębszych warstwach warstwy zbitej oraz zahamowania syntezy i organizacji lipidów barierowych.

Regeneracja naskórka

Jest procesem stałym dzięki nieustającym podziałom komórek macierzystych lokalizującym się w warstwie podstawnej. Część komórek podlega różnicowaniu, tj. przemieszcza się w kierunku powierzchni i uczestniczy w procesie keratynizacji. Czas przejścia keratynocytów z warstwy podstawnej do rogowej wynosi około 26–28 dni. W naskórku brak naczyń krwionośnych, dlatego wszystkie potrzebne substancje pochodzą z krwi krążącej w naczyniach warstwy brodawkowej skóry właściwej.

Aspekt kliniczny

Łuszczyca to choroba przewlekła i zapalna, która charakteryzuje się specyficznymi zmianami chorobowymi na skórze. Występują one jako skutek nieprawidłowego oraz nadmiernego rogowacenia naskórka. Częstym czynnikiem występowania choroby są uwarunkowania genetyczne. W łuszczycy czas przejścia keratynocytów z warstwy podstawnej do rogowej jest około 8 razy krótszy niż normalnie. W normalnych warunkach nowe komórki zastępują stare, uszkodzone i sprawiają, że wszelkie drobne defekty naskórka czy zmiany chorobowe znikają po jakimś czasie bez śladu. W łuszczycy, przewlekłej chorobie skóry, keratynocyty dzielą się i różnicują ze zwiększoną szybkością, powodując niekiedy nawet niewielkie pogrubienie warstw naskórka oraz jego zwiększone rogowacenie i złuszczanie się. Łuszczyca jest spowodowana przez nadreaktywne limfocyty T wywołujące autoimmunologiczną odpowiedź w skórze. Ta odpowiedź może także prowadzić do stanu zapalnego z zaczerwienieniem, podrażnieniem, swędzeniem i złuszczaniem się naskórka, co przyczynia się do uszkodzenia bariery naskórkowej.

Odczyn powierzchni skóry

W warstwie rogowej pH wynosi około 5,2–5,6 (aktywność hydrolaz – powstawanie wolnych kwasów), pH żywych warstw naskórka fizjologiczne to około 7,2–7,4. Odpowiedni odczyn stanowi barierę ochronną przed mikroorganizmami i regulowany jest wydzielaniem gruczołów potowych.

Komórki naskórka

Oprócz keratynocytów stanowiących około 95% komórek naskórka, układających się w liczne pokłady, pomiędzy nimi układają się komórki o odmiennej budowie i funkcji, takie jak **melanocyty**, **komórki Langerhansa (komórki dendrytyczne)** czy **komórki Merkla**.

Keratynocyty

Są głównymi komórk naskórka. Wytwarzają keratynę, defensyny, cytokiny o działaniu immunostymulującym (IL-1, IL-6, IL-8) i immunosupresyjnym (TNF-α). Łączą się ze sobą za pomocą desmosomów, a z błoną podstawną za pomocą hemidesmosomów.

Komórki barwnikowe (melanocyty)

Wywodzą się z komórek grzebienia nerwowego migrujących w trakcie rozwoju zarodkowego do warstwy podstawnej naskórka, w której na jeden melanocyt przypada 5–6 keratynocytów tej warstwy (600–1200/mm^2 skóry). Komórkami macierzystymi

melanocytów są melanoblasty, które powstają z listków zarodkowych komórek grzebieni nerwowych i zlokalizowane są w tkance łącznej skóry, tęczówce oraz naczyniach opony miękkiej. Melanocyty mają niewielką średnicę, złożone są z jądra oraz wielu rozgałęzionych wypustek cytoplazmatycznych. W melanocytach lokalizują się **melanosomy**, czyli ziarna barwnika wypełnione gęstą treścią. Zaokrąglone ciała komórkowe tych słabo wybarwiających się komórek połączone są z błoną podstawną przez hemidesmosomy, ale pozbawione są połączeń z sąsiadującymi keratynocytami. Kilka długich nieregularnych wypustek cytoplazmatycznych wychodzących z ciała każdego **melanocytu** przenika naskórek, biegnie pomiędzy komórkami warstwy podstawnej i kolczystej aż do warstwy ziarnistej, do zagłębień błony komórkowej 5–10 keratynocytów. Ultrastrukturalną cechą charakterystyczną melanocytu są małe, liczne mitochondria, krótkie cysterny siateczki RER i dobrze rozwinięty AG. Ilość **melanocytów** jest stała, różnią się genetycznie uwarunkowanym stopniem aktywności i rodzajem wytwarzanego barwnika – **melaniny**. Kolor skóry jest wypadkową kilku czynników, z których najważniejsze to zawartość melaniny i karotenu w keratynocytach oraz liczba naczyń krwionośnych w skórze właściwej. Wraz z wiekiem dochodzi do zmniejszenia lub zwiększenia wytwarzania melaniny oraz jej nierównomiernego rozkładania w skórze, skutkiem czego powstają plamy i przebarwienia skórne, a także siwienie, czyli zmiana barwy włosów.

Wytwarzanie barwnika ma za zadanie ochronę skóry przed przenikaniem promieni UV. Melanina syntetyzowana jest w pęcherzykach pochodzących z AG, nazywanych **melanosomami**. Pierwszy etap syntezy melaniny jest katalizowany przez **tyrozynazę**, enzym znajdujący się w pęcherzykach pochodzących z AG. **Tyrozynaza** przekształca **tyrozynę** w **3,4-dihydroksyfenyloalaninę (DOPA)**, która ulega dalszym modyfikacjom oraz polimeryzacji do różnych form **melaniny**. Melanina łączy się z macierzą białek strukturalnych i gromadzi w pęcherzykach, które dojrzewając, tworzą eliptyczne ziarnistości o długości około 1 μm – melanosomy. Następnie melanosomy przy udziale **kinezyny** transportowane są do końców wypustek cytoplazmatycznych. Sąsiednie keratynocyty fagocytują wierzchołki tych wypustek, wchłaniają melanosomy i transportują je przy udziale **dyneiny** w kierunku jąder komórkowych. Melanosomy gromadzą się w keratynocytach nad jądrami, które aż do zrogowacenia komórek pochłaniają i rozpraszają światło słoneczne, chroniąc DNA żywych komórek przed jonizującym, mutagennym działaniem promieniowania UV. Melanosomy są degradowane przez lizosomy keratynocytu w ciągu kilku dni. Chociaż melanocyty wytwarzają melanosomy, keratynocyty są magazynem melaniny i zawierają więcej tego barwnika niż komórki, które go wytwarzają. Jeden melanocyt wraz z keratynocytami, którym na zasadzie **cytokrynii** (jest to wydzielanie bezpośrednie z komórki do komórki) przekazuje melanosomy, tworzy **jednostkę naskórkowej pigmentacji**. Zagęszczenie takich jednostek w skórze jest podobne u wszystkich osób. Liczba melanocytów rozproszonych w warstwie podstawnej naskórka jest różna w określonych okolicach ciała, zwiększa się w obszarach bardziej eksponowanych na światło słoneczne.

Każdy człowiek ma taką samą liczbę melanocytów (około 1200 komórek/mm^3), więc kolor skóry nie jest związany z ich liczbą, a ich aktywnością. Nie ma różnicy w liczbie melanocytów między rasami o jasnej i ciemnej karnacji. Różnica w pigmentacji skóry związana jest z aktywnością enzymu **tyrozynazy**. U ludzi rasy czarnej melanosomy są duże, liczne i rozsiane w całej cytoplazmie keratynocytów, zaś u rasy kaukaskiej mniejsze, nie tak liczne, gromadzą się w pobliżu jądra. Melanosomy są degradowane szybciej w keratynocytach rasy kaukaskiej niż czarnej. Poza tym na wytwarzanie pigmentu wpływa wiele czynników ogólnoustrojowych, zwłaszcza gruczoły dokrewne (przysadka, nadnercza, tarczyca, gruczoły płciowe), stan odżywienia i przemiany białkowe. W zależności od cech genetycznych człowieka barwnik ma postać **eumelaniny** (barwnik czarnobrązowy) lub **feomelaniny (**żółtoczerwony). Melanina jest także związana z kolorem naszych oczu. Noworodki rasy białej mają oczy barwy niebieskiej, ponieważ w pierwszych etapach życia w tęczówce brak melaniny. U innych ras pojawia się jeszcze przed narodzeniem. Zaburzenia w produkcji melaniny prowadzą do **albinizmu**, a jej nadprodukcja powoduje melanizm. Wytwarzanie melaniny podlega kontroli hormonalnej, np. MSH powoduje intensywniejsze zabarwienie skóry, podczas gdy glikokortykoidy hamują jej syntezę. Przyczynami zaburzonego wytwarzania melaniny mogą być wahania hormonalne i niektóre schorzenia. Na ogół przyjmuje się, że jeden melanocyt zaopatruje na drodze cytokrynii około 36 keratynocytów, jednak w rzeczywistości liczba ta jest bardzo różna w różnych partiach ciała.

Aspekt kliniczny

Albinizm, inaczej bielactwo wrodzone, to dziedziczny brak lub niedobór barwnika w skórze, włosach i tęczówce oka. Tak naprawdę jest defektem polegającym na braku pigmentu – melaniny. Osoby, które posiadają te cechy, nazywane są albinosami – mają bardzo jasną skórę, białe włosy, rzęsy i brwi. Jednak albinizm często wiąże się także z upośledzeniem. Bielactwo wrodzone zazwyczaj ujawnia się po urodzeniu, w przeciwieństwie do bielactwa nabytego, które jest widoczne znacznie później.
Albinizm występuje stosunkowo rzadko – zdarza się raz na 10 tys. narodzin (wyjątek stanowi Tanzania, gdzie rodzi się jeden albinos na 200 dzieci). Schorzenie to dziedziczy się zupełnie przypadkowo, dlatego może dotyczyć wszystkich grup etnicznych. Często zdarza się, że rodzice albinosów są zdrowi, mimo że są nosicielami nieprawidłowego genu. Bezpośrednią przyczyną albinizmu jest brak enzymu – tyrozynazy, który przekształca prekursor melaniny w barwnik melaninę.

Komórki Langerhansa

Są to komórki występujące we wszystkich warstwach naskórka, ale szczególnie dobrze widoczne w **warstwie kolczystej**, stanowią około 3–8% komórek tej warstwy. Współodpowiadają za prawidłowe działanie systemu odpornościowego. Znajdują się również w obrębie górnych pokładów skóry właściwej oraz w okolicy drobnych naczyń krwionośnych. Są pochodzenia mezenchymatycznego, wywodzą się ze szpiku kostnego, a do naskórka wędrują ze skóry właściwej. Przywędrowują do naskórka około 4–5 tygodni później niż melanocyty. Reprezentują szczególny typ komórek dendrycznych i do swego uwidocznienia wymagają zastosowania specjalnych metod: klasycznej impregnacji chlorkiem złota, ewentualnie reakcji na białko wiążące wapń lub wykazującej determinanty CD1 wspólne dla linii makrofagowych. W tych warunkach dostrzega się komórki gwiaździste w liczbie 3–8%, rozmieszczone głównie w górnej strefie warstwy kolczystej. W ME mają nieregularny kontur jądra, a w cytoplazmie wykazują obecność szczególnych ziarnistości – **ziaren Birbecka** w postaci cylindrycznych tworów z prążkowanym rdzeniem. Ziarnistości Birbecka to organelle przypominające kształtem rakietę tenisową, o nieznanej funkcji.

Komórki Langerhansa nie zawierają filamenów keratynowych i nie tworzą połączeń desmosomowych z sąsiednimi keratynocytami. Na swojej powierzchni wykazują obecność antygenu MHC klasy II oraz receptory dla odcinka Fc przeciwciał i składnika C3 dopełniacza, dzięki czemu te komórki mogą wychwytywać antygeny i prezentować je komórkom immunologicznie kompetentnym (głównie limfocytom). Należą do systemu komórek układu APC. Zaliczane są do komórek prezentujących antygeny, podobnie jak limfocyty i keratynocyty uczestniczą w procesach immunologicznych. Odgrywają istotną rolę w procesie powstawania atopowych zmian zapalnych. Ich funkcje immunologiczne mogą ulec osłabieniu na skutek działania promieni UV. Podobnie jak melanocyty, stanowią w naskórku element napływowy, lecz pochodzący z mezenchymy (szpiku). Zapewniają ochronę immunologiczną skóry, uruchamiając odpowiedź immunologiczną typu komórkowego (alergia kontaktowa lub nadwrażliwość opóźniona), wychwytują alergeny i prezentują je limfocytom T. Mogą przemieszczać się do skóry właściwej, stąd pochodzi odpowiedź zapalna.

Komórki Merkla

To wewnątrznabłonkowe receptory dotyku kształtu owalnego lub kulistego. Są najrzadziej występującym typem komórek naskórka. Posiadają jasną cytoplazmę, słabo barwiące się jądro komórkowe, a w cytoplazmie obserwuje się AG, SER, wolne rybosomy oraz liczne okrągłe ziarnistości o rozmiarach około 80 nm z elektronowo gęstym rdzeniem, podobne do ziarnistości dostrzeganych w komórkach rdzenia nadnerczy, zawierające bliżej nieokreślone substancje neuroendokrynne. Pochodzą z grzebieni nerwowych, pojawiają się około 8.–12. tygodnia rozwoju zarodkowego. Ich liczba zmniejsza się z wiekiem. Najłatwiej je zaobserwować w skórze osobników młodych. Lokalizują się w warstwie podstawnej w pobliżu zakończeń nerwowych, a ich wypustki cytoplazmatyczne przenikają pomiędzy keratynocyty.

Aspekt kliniczny

Rak z komórek Merkla jest rzadko występującym nowotworem skóry o wysokiej złośliwości, wywodzącym się prawdopodobnie z komórek neuroendo-

krynnych. Nowotwór ten najczęściej ma postać dość szybko rosnącego guza lub twardego nacieku skóry, często w kolorze od czerwonego do fioletowego, rzadko występuje wrzodzenie. Niekiedy dochodzi do szybkiego szerzenia się nowotworu drogą lokalnych naczyń chłonnych. W większości przypadków jest niebolesny. Częstość występowania jest wyższa u mężczyzn niż u kobiet (w stosunku 1,5:1). Nowotwór zdecydowanie częściej występuje u przedstawicieli rasy kaukaskiej (białej) niż u osób innych ras. Ryzyko zachorowania zwiększa się z wiekiem. W fazie przerzutowej o rokowaniu niemal dwukrotnie większym niż czerniak. Najczęstszą lokalizacją raka skóry z komórek Merkla jest skóra głowy i szyi, następnie skóra kończyny górnej i dolnej.

Skóra jest bardzo istotnym organem immunologicznym. Jako część powłoki wspólnej jest umiejscowiona w taki sposób, że narażona jest na inwazję mikroorganizmów i innych antygenów. W skórze występują liczne naczynia limfatyczne odprowadzające limfę z warstwy brodawkowej do węzłów chłonnych, a także kilka klas immunologicznie czynnych komórek uczestniczących w odpowiedzi humoralnej lub komórkowej. Do takich komórek należą: komórki naskórka (keratynocyty, melanocyty, komórki Langerhansa), komórki skóry właściwej (fibroblasty, komórki tuczne, leukocyty przechodzące do tkanek łącznych, makrofagi). W razie potrzeby syntetyzują i wydzielają kilka klas mediatorów zapalenia. Ze względu na obecność licznych limfocytów skóra jest istotnym elementem układu odpornościowego **SALT**.

Skóra właściwa

Zbudowana jest tkanki łącznej włóknistej zwartej o utkaniu nieregularnym, w której skład wchodzą włókna kolagenowe, sprężyste oraz retikulinowe, substancja podstawowa i komórki. Wzajemny stosunek ilościowy tych składników zmienia się w zależności od warstwy skóry właściwej, okolicy ciała oraz wieku osobnika. Średnia grubość skóry właściwej wynosi około 500 μm do 2 mm. Grubość skóry właściwej różni się w zależności od wieku osobniczego. Największa jest tuż po okresie dojrzewania, natomiast po 50. roku życia maleje. W skórze właściwej wyróżnia się dwie warstwy: **brodawkową** oraz **siateczkową**. Znajdują się w niej liczne naczynia krwionośne oraz zakończenia nerwowe odpowiedzialne za zmysł dotyku. Ponadto występują torebki włosowe i wydzielnicze części gruczołów potowych oraz łojowych. Wydzielina tych ostatnich natłuszcza naskórek, chroniąc go przed szkodliwymi czynnikami zewnętrznymi. Podstawowym zadaniem skóry właściwej jest utrzymanie właściwości mechanicznych skóry, udział w procesie termoregulacji, gojenia się ran i skaleczeń oraz usuwania z organizmu metabolitów pochodzących z przemiany materii. Ta część skóry właściwej służy za rezerwuar wody oraz odgrywa bardzo ważną rolę odżywczą dla tkanki nabłonkowej i łącznej.

Warstwa brodawkowa

Nazwa jej pochodzi od wytwarzanych brodawkowatych uwypukleń skóry właściwej w błonę podstawną naskórka, nazywanych brodawkami lub soplami naskórkowymi. Warunkują one silniejsze połączenie naskórka ze skórą właściwą oraz korzystnie wpływają na utrzymanie elastyczności, stanowią ochronę przed ścieraniem się naskórka. Dzięki pofalowaniu powierzchnia zetknięcia z naskórkiem jest większa. Wielkość brodawek jest różna, zależna od miejsca występowania. Warstwa ta od góry graniczy z naskórkiem, natomiast od dołu z powierzchownym splotem naczyniowym. Granica skórno-naskórkowa ma przebieg falisty. W skórze nieowłosionej narażonej na czynniki mechaniczne brodawki są duże, natomiast w skórze owłosionej, w miejscach mniej narażonych na czynniki mechaniczne, brodawki są niewielkie. W tkance łącznej tej warstwy występują głównie włókna srebrochłonne, które pod naskórkiem tworzą gęstą sieć. Wnikając do błony podstawnej naskórka, oplatają keratynocyty, wzmacniając połączenie naskórka ze skórą właściwą. Liczba włókien wyraźnie maleje z wiekiem. Włókien kolagenowych i sprężystych jest zdecydowanie w tej warstwie mniej.

Głównymi reprezentantami populacji komórkowej w tej warstwie są fibroblasty, plazmocyt, mastocyty, pojedyncze adipocyty, limfocyty oraz makrofagi. Fibroblasty w skórze właściwej odpowiedzialne są za produkcję kolagenu i kwasu hialuronowego – substancji o kluczowym znaczeniu dla prawidłowej budowy skóry. Włókna kolagenowe i elastyczne budują rusztowanie, a obdarzony właściwościami nawilżającymi kwas hialuronowy spaja je, tworząc elastyczną, rozciągliwą i wytrzymałą strukturę. Z wiekiem fibroblasty stają się mniej produktywne, ich funkcje replikacyjne i metaboliczne zanikają, przez co osłabieniu ulega proces odnowy

komórek. Włókna tracą swoje właściwości, ilość kwasu hialuronowego zmniejsza się, a struktura skóry ulega zniszczeniu. Tkanka staje się mniej gęsta i z czasem wiotczeje. Oprócz tych elementów warstwa brodawkowata zawiera miocyty, zarówno samodzielne, jak i napinające włos, oraz pojedyncze włókna mięśniowe poprzecznie prążkowane. Warstwa ta jest dobrze unaczyniona oraz unerwiona i bez wyraźnej granicy przechodzi w drugą warstwę skóry właściwej – siateczkową. Brodawki są dobrze unaczynione nie tylko w celu odżywieniu skóry właściwej i naskórka, ale też regulacji temperatury skóry i dostarczenia ciał odpornościowych. W tkance łącznej brodawek występują zakończenia nerwowe wolne i otorbione (**ciałka Merkla**, **Meissnera**, **Vatera-Paciniego**, **kolbki Krausego**, **ciałka Ruffiniego**).

Warstwa siateczkowa

Leży pomiędzy powierzchownym splotem naczyniowym a tkanką podskórną. W tej warstwie lokalizują głównie grube włókna kolagenowe, które przeplatając się na kształt maty, tworzą gęstą sieć. Towarzyszą im włókna sprężyste, natomiast niewiele jest włókien srebrochłonnych, które dominują w otoczeniu naczyń krwionośnych i gruczołów. Dzięki dużej zawartości włókien kolagenowych w warstwie siateczkowej i ich ułożeniu skóra ma dużą wytrzymałość i jest odpowiednim surowcem dla wyrobów skórnych. Głównymi komórkami tej warstwy są fibroblasty, makrofagi oraz leukocyty. Ponadto występują zakończenia nerwowe otorbione odpowiedzialne za ucisk i wibrację (**ciałka Vatera-Pacinego**), rozciąganie (**ciałka Ruffiniego** – najliczniejsze w skórze podeszwy stopy). Zarówno w warstwie brodawkowej, jak i siateczkowej występuje sieć naczyń krwionośnych unaczyniających skórę i dostarczających substancje odżywcze komórkom naskórka. W okolicy brodawek sutkowych, moszny i krocza zlokalizowane są pęczki miocytów marszczących skórę. W obrębie skóry właściwej obecne są wytwory naskórka w postaci włosów, gruczołów łojowych, potowych, zapachowych i mlekowych.

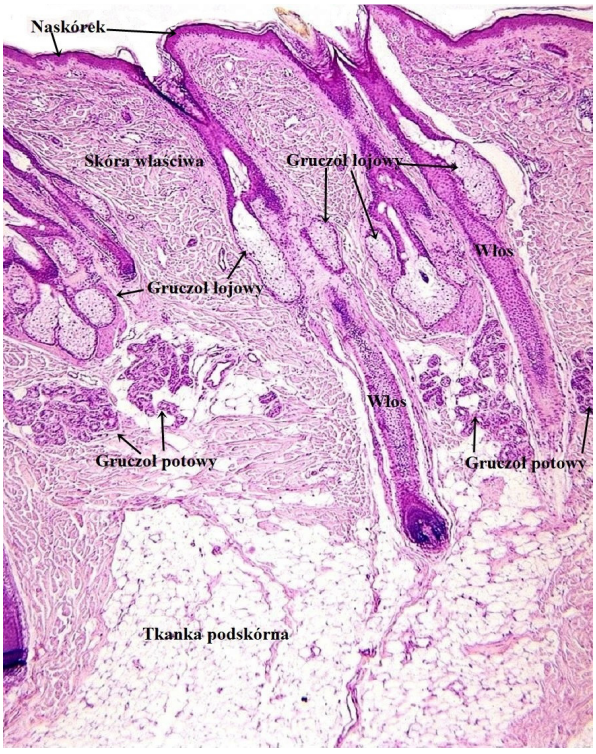
Regionalne różnice skóry

Klasycznie na podstawie grubości naskórka wyróżnia się:

- **skórę grubą:** dłonie i podeszwy stóp; gruby naskórek; dominacja warstwy zrogowaciałej; wyłącznie gruczoły potowe; brak korzeni włosów (**Fot. 200**),
- **skórę cienką:** reszta powłok; cieńszy naskórek; często brak warstw ziarnistej i jasnej naskórka; brodawki skórne niższe i nieregularne (**Fot. 201**).



Fot. 200. Skóra gruba nieowłosiona (H+E)



Fot. 201. Skóra cienka owłosiona (H+E)

Owłosiona skóra głowy, doły pachowe, okolice płciowe posiadają liczne korzenie włosów, małe gruczoły łojowe (w pozostałej części skóry nielicznym korzeniom towarzyszą pokaźne gruczoły łojowe). Gruczoły potowe i łojowe powszechnie występują w skórze, gruczoły zapachowe – tylko lokalnie. Generalnie skóra grubsza na stronie grzbietowej, adipocyty są najliczniejsze w skórze pośladków u kobiet i brzucha u mężczyzn, a więcej włókien nerwowych występuje w naskórku proksymalnych odcinków kończyn w porównaniu do odcinków dystalnych.

Unaczynienie skóry

Naczynia krwionośne wnikające do skóry tworzą dwa sploty tętnicze – głęboki w warstwie siateczkowej oraz powierzchowny pod brodawkami skórnymi. Do każdej brodawki dochodzi jedna tętniczka, która dzieli się na naczynia włosowate łączące się w żyły i wytwarzające sploty w różnych warstwach skóry. Unaczynienie limfatyczne i tętniczo-żylne przebiega przez tkankę podskórną i skórę właściwą, dochodząc do granicy skórno-naskórkowej. Naskórek nie jest ukrwiony, dlatego odżywiany jest na drodze dyfuzji ze skóry właściwej. Krążenie skórne zapewnia dotlenienie i odżywienie skóry, termoregulację, równowagę ciśnienia tętniczego oraz absorpcję przez skórę. W obrębie skóry właściwej występują wytwory naskórka w postaci włosów, gruczołów łojowych, potowych, zapachowych oraz mlekowych.

Unerwienie skóry

Unerwienie dotyczy zarówno skóry właściwej, jak i naskórka. W skórze właściwej występuje sieć nerwowa, a w naskórku – zakończenia nerwowe.

Zakończenia nerwowe

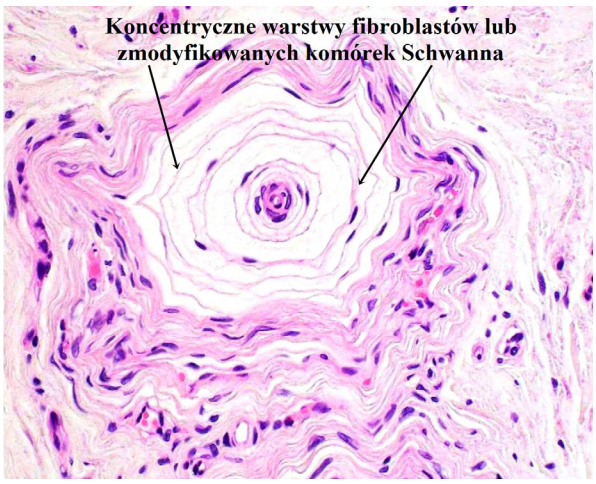
U człowieka zmysł dotyku jest powiązany ze skórą, w której występują receptory czucia. Zakończenia nerwowe to zakończenia włókien nerwowych odpowiedzialne za odbieranie bodźców z otoczenia. Dzieli się je na dwie grupy: wolne zakończenia nerwowe – **nocyceptory** odbierające bodźce bólowe – oraz otorbione narządy końcowe o złożonej budowie, tj. **mechanoceptory** – receptory dotyku i ucisku oraz **termoceptory** – receptory ciepła i zimna. Najgęściej zgrupowane są nocyreceptory, najrzadziej – termoreceptory (konkretnie receptory zimna). Na 1 cm^2 skóry przypada około dwóch receptorów ciepła, 12 receptorów zimna, 25 receptorów dotyku i 150 receptorów bólu, czyli średnio około 200 różnego rodzaju receptorów. Odczuwanie bólu jest niezwykle ważne, ponieważ informuje on organizm o nadchodzącym niebezpieczeństwie. W przypadku pojawienia się drażniącego bodźca, który może naruszyć skórę, receptory uwalniają neuroprzekaźniki, które ostrzegają o zagrożeniu. Informacje z receptorów dotykowych docierają do OUN, gdzie są interpretowane przez mózg i dają odpowiedni efekt czuciowy. Uszkodzenie kory mózgowej wiąże się z zaburzeniami percepcji, które utrudnia codzienne życie.

Zakończenia wolne przesyłają bodźce termiczne, dotyku oraz bólowe. Lokalizują się w warstwach żywych naskórka, skórze właściwej oraz wokół korzeni włosów. Są wrażliwe na dotyk, ucisk, ból oraz zmianę temperatury. Reprezentantami tego typu zakończeń są:

1. **Ciałko Merkla** to ciałko zmysłowe z grupy receptorów dotyku i nacisku, wrażliwe na dotyk, przesuwanie naskórka względem skóry właściwej, zlokalizowane w naskórku. Zakończenia rozgałęzionych włókien nerwowych tworzących ciałka Merkla są silnie spłaszczone i kontaktują się z podstawami komórek zmysłowo-gruczołowych. U człowieka znajdują się najczęściej w okolicach jamy ustnej i nosa, w sutkach, pochewkach włosów zatokowych. W skórze ludzi występuje około 500 tys. punktów dotyku i nacisku tworzonych przez te ciałka.
2. **Ciałko Meissnera** występuje na palcach (głównie opuszki), rękach, stopach, ustach, języku, twarzy i narządach rozrodczych. Znaleziono je także w głęboko położonej tkance łącznej skóry właściwej. Działa jak mechanoreceptor, odpowiada za bodźce dotykowe. Jest typem receptora szybko adaptującego się. Chociaż pozbawione jest specyficznych cech fizjologicznych, wykazuje cechy typowe dla receptora. Jak każde zakończenie nerwowe sygnalizuje tylko jeden określony rodzaj czucia skórnego. Ciałka Meissnera to twory kształtu wrzecionowatego, długości 30–100 μm, otoczone torebką łącznotkankową. Ich wnętrze wypełniają zmodyfikowane komórki Schwanna, nazywane lemocytami, taśmowato owijające się wokół osi ciałka. Ko-

mórki te stanowią podporę dla bezrdzennych włókien nerwowych, które utraciły osłonkę mielinową w miejscu wniknięcia do torebki.

3. **Ciałko Vatera-Pacinego**, inaczej ciałko blaszkowate, to jeden z receptorów dotyku, tzw. mechanoreceptor zlokalizowany w tkance podskórnej. Pozwala odbierać bodźce związane z dotykiem, czyli głębokie lub intensywne doznania wibracyjne – jest receptorem ucisku i wibracji. Jeżeli skóra jest poddawana rozciąganiu lub silnie naciskana, informacje na ten temat otrzymuje właśnie ciałko blaszkowate. U człowieka ten receptor znajduje się w palcach, sromie, ciałach jamistych prącia, torebkach stawowych, ścięgnach, krezce oraz okostnej. Mechanoreceptory, czyli receptory nacisku, są wrażliwe na wibracje, mają eliptyczny kształt, na który składa się dendryt z ułożonymi wokół niego naprzemiennie blaszkami i płynem surowiczym. Ciałka Vatera-Paciniego zlokalizowane są w głębszych warstwach skóry, łącznie z tkanką podskórną. Są znacznie większe od pozostałych receptorów, średnicy do 4 mm, mają bardziej owalny kształt. Zbudowane są z łącznotkankowych blaszek wyścielonych lemocytami ułożonymi w koncentryczne warstwy na kształt listków cebuli. Pomiędzy tymi blaszkami zawarty jest płyn surowiczy, a w centrum ciałka w kolbie wewnętrznej przebiega bezmielinowy dendryt (**Fot. 202**).



Fot. 202. Ciałko blaszkowate Vater-Paciniego (H+E)

4. **Kolbka Krauzego** to najmniejszy termoreceptor z grupy receptorów zmysłowych odczuwających zimno, jest też wrażliwy na dotyk. Znajduje się głównie w skórze właściwej, adaptuje się wolno. Ma postać splątanych kłębków włókien czuciowych o buławkowatym kształcie. Jest zamknięty w łącznotkankowej torebce wypełnionej galaretowatym płynem. Najliczniej występuje w błonach śluzowych jamy ustnej, skórze twarzy i palców oraz w spojówkach oczu.
5. **Ciałko Ruffiniego** to rodzaj wolno adaptujących się mechanoreceptorów o wrzecionowatym kształcie, otoczony torebką. Są to ciałka zmysłowe z grupy termoreceptorów odczuwających ciepło. U ludzi występują w skórze nieowłosionej i tkance podskórnej, torebkach stawowych, ozębnej. Tworzą je sploty bezrdzennych włókien nerwowych otoczonych torebką łącznotkankową. Osadzone są w skórze właściwej. U ludzi liczba tzw. punktów ciepła tworzonych przez ciałka Ruffiniego waha się od 16 do 30 tys.

Aspekt kliniczny

W warunkach klinicznych dwupunktowa dyskryminacja jest szeroko stosowaną techniką do oceny percepcji dotykowej. Opiera się ona na zdolności i/lub chęci pacjenta do subiektywnie zgłoszenia, co czuje. Powinna zostać zakończona z zamkniętymi oczami pacjenta. Jest to najmniejsza odległość między dwoma punktami, która w dalszym ciągu powoduje postrzeganie dwóch różnych bodźców, które rejestrowane są jako wartość progowa dwupunktowa pacjenta. Zastosowanie takich pomiarów wskazuje na zmniejszanie liczby ciałek dotykowych w dorosłym życiu. Utratę ciałek dotykowych lub zmniejszenie ich aktywności można wykryć w **twardzinie**, która jest chorobą autoimmunologiczną zajmującą skórę oraz inne narządy. Głównym jej objawem jest pogrubienie i napięcie skóry oraz stan zapalny i bliznowacenie narządów wewnętrznych.

Naprawa i regeneracja skóry

Skóra wykazuje duże zdolności naprawcze, co jest ważne w przypadku tego narządu, który jest odsłonięty i łatwo ulega wychłodzeniu. Proces **gojenia się ran skóry** spowodowanych chirurgicznym lub wypadkiem obejmuje kilka nakładających się na siebie etapów, których czas trwania w dużej mierze zależy od wielkości rany:

1. **Krew z przeciętych naczyń wycieka do rany.** Rozpoczyna się szybkie krzepnięcie krwi

w miejscu rany oraz uwalnianie pochodzących z płytek krwi czynników wzrostu oraz innych substancji.
2. **Formowanie się skrzepu i oczyszczanie rany przez leukocyty.** Makrofagi i neutrofile dostają się do rany w początkowym okresie stanu zapalnego, a komórki nabłonkowe z warstwy podstawnej krawędzi rany zaczynają migrować pod skrzepem i w jego obrębie.
3. **Ponowne wrastanie naczyń w powstającą tkankę ziarninującą.** Pod wpływem czynników wzrostu i enzymów hydrolitycznych (uwalnianych m.in. przez makrofagi) fibroblasty dzielą się i wytwarzają dużo nowych włókien kolagenowych, tworząc „tkankę ziarninującą" zawierającą wiele nowych, rosnących naczyń włosowatych.
4. **Regeneracja nabłonka, zwłóknienie tkanki łącznej.** W skórze właściwej powstaje blizna, która jest pozbawiona włosów i gruczołów łojowych. Ubytki skórne zostają zastąpione włóknami kolagenowymi i pokryte na powierzchni cienką warstewką nabłonka. Biały kolor blizny bierze się od białej barwy kolagenu.

Rodzaje skóry

Wyróżniamy:
1. **Skórę suchą** – wygląd: cienka, szorstka, łuszcząca się, pokryta drobnymi zmarszczkami, dotyczy całego ciała; histologicznie: brak spójności korneocytów, zmiany w składzie lipidów naskórka, brak NMF; przyczyny: genetyczne, czynniki środowiskowe,
2. **Skórę tłustą** – wygląd: błyszcząca z rozszerzonymi „porami" (ujścia gruczołów łojowych), gruba, z wiekiem powstają w niej głębokie zmarszczki, głównie twarzy i skóry głowy; skóra bardzo tłusta, łojotokowa; przyczyny: nadmierne wydzielanie łoju, szczególnie w okresie dojrzewania, zależne od regulacji hormonalnej, ale nasilone przez czynniki drażniące np. promieniowanie UV.
3. **Skórę normalną** i **mieszaną** – to jeden z najczęściej występujących typów skóry. Zwykle łączy w sobie cechy skóry tłustej i suchej, co oznacza, że przetłuszcza się tylko w określonych partiach twarzy, a w pozostałych przesusza. Tłuste partie twarzy (najczęściej strefa T, czyli czoło, nos, broda) nieestetycznie błyszczą się, mają skłonności do tworzenia się wyprysków i zaskórników. Z kolei pozostałe partie skóry mają tendencję do podrażnień, przesuszania, łuszczenia się i pękania.
4. **Skórę wrażliwą** – wygląd: delikatna, raczej sucha, łatwo ulegająca podrażnieniu, podatna na alergie, często zaczerwieniona; przyczyny: zaburzenia funkcji skóry – wpływ środowiska, styl życia, narażenie na silne detergenty, wiek, płeć, czynniki hormonalne.

Problemy **skóry w okresie dojrzewania** to: łojotok (nadmierne wydzielanie sebum) i trądzik (zaskórniki, podrażnienia).

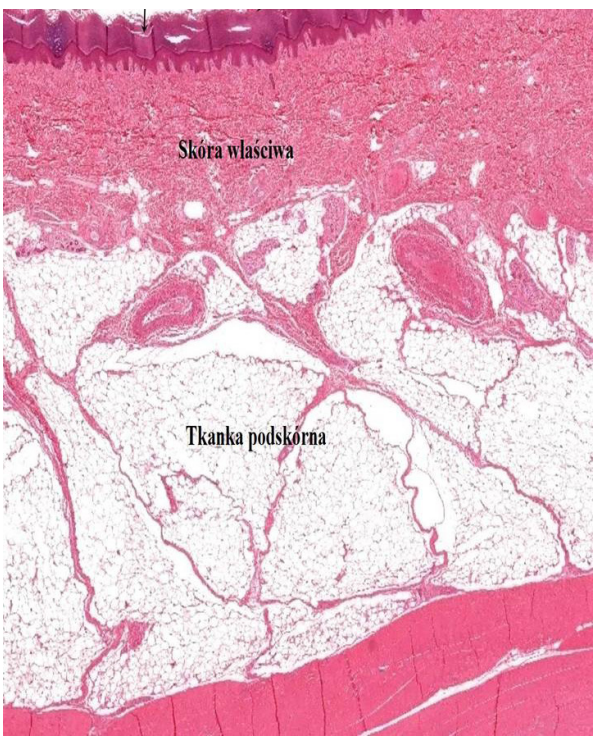
Skóra małego dziecka w porównaniu ze **skórą dorosłego** ma dużą powierzchnię w stosunku do wagi, a przez to poważniejsze konsekwencje podrażnień i wnikania. Ma cienki i słabo przylegający naskórek, dzięki temu łatwiejsze jest wnikanie substancji obcych. Posiada słabą aktywność gruczołów potowych. Dochodzi do powolniejszego zakwaszenie skóry i słabszego mechanizmu termoregulacji. Posiada małą pojemność buforową, płaszcz lipidowy. Łatwo ulega uszkodzeniom, słabiej wydzielane jest serum, przez co jest bardziej podatna na wysychanie i podrażnienia. Ma zmniejszoną liczbę melanocytów oraz mniejszą elastyczność, ponieważ jest cieńsza.

Skóra mężczyzny jest grubsza i bardziej tłusta niż skóra kobiet. Rzadko u nich występuje skóra sucha. Charakteryzuje się liczniejszymi i większymi gruczołami łojowymi oraz bujniejszym owłosieniem.

Tkanka podskórna

Skóra właściwa bez wyraźnej granicy przechodzi w tkankę podskórną pochodzenia mezenchymatycznego utworzoną z unaczynionej i unerwionej tkanki łącznej włóknistej luźnej, dzięki której skóra jest przesuwalna i łączy się z innymi tkankami. Jest to najgłębiej położona warstwa skóry **(Fot. 203)**. Oprócz tkanki łącznej włóknistej luźnej tkankę podskórną buduje WAT złożona z adipocytów tworzących podściółkę tłuszczową. Adipocyty magazynują tłuszcze proste oraz nadmiar innych składników odżywczych niewykorzystanych przez organizm pod postacią tłuszczu. Podstawową funkcją tkanki podskórnej jest ochrona przed nagłymi zmianami temperatury, magazynowanie zapasów energii dla organizmu oraz ochrona przed urazami. Jej grubość jest zmienna, zależna od partii ciała. Na zawartość tkanki tłuszczowej istotny wpływ mają takie czynniki, jak płeć, sposób odżywiania, metabolizm

i poziom hormonów. Połączenia pomiędzy znajdującymi się w niej adipocytami wraz z wiekiem zanikają, co jest związane ze zmniejszeniem ilości kwasu hialuronowego i kolagenu. Dochodzi wówczas do utraty gęstości skóry, a w rezultacie do osłabienia jej elastyczności i jędrności oraz pojawienia się zmarszczek. Zmarszczki to zagniecenia lub fałdy skórne, których przyczyną jest starzenie się skóry. Zazwyczaj ich powstawanie wiąże się bezpośrednio ze zmniejszaniem się zawartości kolagenu oraz nawilżenia. Mogą powstawać również na skutek utraty masy ciała, nadmiernej ekspozycji na promie UV, nieodpowiedniej diety oraz np. palenia papierosów. Najczęściej pojawiają się na twarzy, szyi, dekolcie, dłoniach oraz ramionach. Wygląd skóry może wskazywać na różne problemy zdrowotne naszego organizmu, dlatego ma on duże znaczenie w diagnostyce niektórych chorób.



Fot. 203. Tkanka podskórna (H+E)

Starzenie się skóry

Stan skóry zmienia się w ciągu całego życia człowieka, chociaż narząd ten zawsze pełni wszystkie podstawowe funkcje fizjologiczne. Szczególnego rodzaju funkcją jest aktywność socjalizująca i estetyzująca. Od wieków i we wszystkich kulturach kobiety i mężczyźni starali się upiększać stan swojej skóry. Stosowane techniki i metody „upiększające" zmieniały się wraz z postępem wiedzy medycznej i technicznej.

Podczas starzenia się dochodzi do osłabienie mechanizmów obronnych, a tym samym spowolnienia naturalnej odnowy tkankowej. Skóra osób starszych wolniej się regeneruje, dochodzi do zakłócenie procesów regulacyjnych, pojawiają się trwałe zmiany morfologiczne prowadzące do jej zwiotczenia, co przekłada się na powstawanie zmarszczek i przebarwień. Objawami starzenia się skóry w obrębie naskórka jest zmniejszenie proliferacji keratynocytów, zwiększenie grubości warstwy rogowej, zmniejszenie liczby melanocytów, zmniejszenie ilości komórek Langerhansa o 50% oraz zmniejszenie wydzielania łoju. Dochodzi do jej wysuszenia. Objawami starzenia się skóry w obrębie skóry właściwej są: zmniejszenie liczby fibroblastów, zmniejszenie zdolności wiązania wody przez PG, zanik włókien elastycznych w warstwie brodawkowej, a w warstwie siateczkowej ich przerost w postaci starczej elastozy. Włókna kolagenowe ulegają fragmentacji, usieciowaniu i stają się mniej wytrzymałe.

Czynniki starzeniowe mogą być endogenne (wewnątrzpochodne), jako wynik starzenia się fizjologicznego, uwarunkowane genotypem, oraz egzogenne (zewnątrzpochodne) jako starzenie się środowiskowe, np. działanie promieni UV.

Przydatki skóry

Do przydatków skóry zaliczamy: **włosy**, **paznokcie**, **gruczoły: łojowe**, **potowe**, **zapachowe** oraz **mlekowy**. Przydatki skóry są dodatkowymi strukturami wspomagającymi jej funkcje. Są wytwarzane nie przez skórę właściwą, ale naskórek. Można je w pewnym sensie traktować jako mocno przekształcony nabłonek wielowarstwowy budujący naskórek. Tkanka budująca gruczoły łojowe, włosy, paznokcie jest anatomicznym przedłużeniem naskórka, stanowiąc jego głębokie wpuklenie. Macierz cebulki włosa, macierz paznokcia to warstwa zawierająca komórki rozrodcze, będąca przedłużeniem warstwy rozrodczej (podstawnej) naskórka.

WŁOSY

Są to nitkowate, zrogowaciałe wytwory naskórka tkwiące głęboko w skórze. Powstają ze sznurów komórek naskórka wrastających w głąb skóry, aż

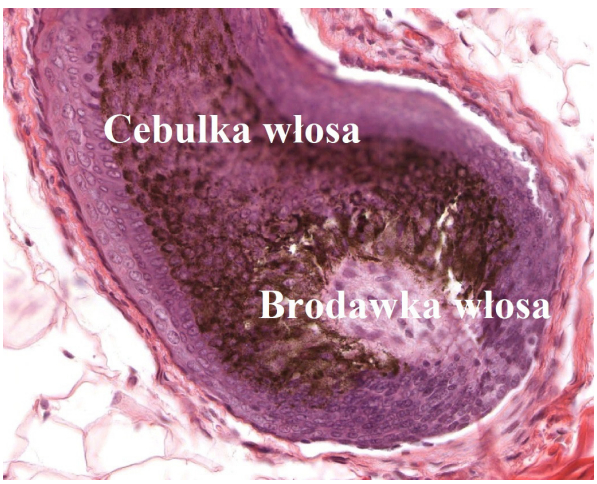
do warstwy podskórnej. Pokrywają niemal całą skórę z wyjątkiem warg, odbytu, ujść narządów moczowo-płciowych, dłoni i podeszew. Średnica włosa wynosi 0,05–0,5 mm. Gęstość włosów, ich jakość w dużej mierze zależą od czynników genetycznych i hormonalnych. Włosy są elementem martwym i nie zachodzą w nich żadne procesy biologiczne. Wyróżnia się włosy **długie** (głowa, okolica narządów płciowych, zarost u mężczyzn), **krótkie**, **grube** (brwi, rzęsy) oraz **meszek włosowy** pokrywający większość powierzchni skóry. Ponadto można wyróżnić owłosienie płodowe – **lanugo**, z którym rodzą się noworodki. Włosy te mogą pokrywać znaczną powierzchnię ciała, ulegają jednak szybko wytarciu. Meszek włosowy może przekształcać się w owłosienie terminalne pod wpływem androgenów, stąd w czasie dojrzewania płciowego u mężczyzn pojawia się charakterystyczny dla tej płci wzór owłosienia ciała. W razie zaburzeń hormonalnych u kobiet pojawiać się może nadmierne owłosienie, tzw. **hirsutyzm**.

Aspekt kliniczny

Hirsutyzm to zaburzenie objawiające się nadmiernym owłosieniem u kobiet na niektórych obszarach ich ciała. Problem manifestuje się wzrostem sztywnych, ciemnych włosów w miejscach, w których kobiety zazwyczaj ich nie mają, a więc głównie na twarzy, np. nad górną wargą czy na podbródku, klatce piersiowej, brzuchu, plecach, pośladkach, wewnętrznej stronie ud. Hirsutyzm pojawia się zwykle w okresie dojrzewania. Główną jego przyczyną jest wysoki poziom męskich hormonów płciowych, czyli androgenów (**hiperandrogenizm**), lub stosowanie leków o działaniu androgennym. Czasem wynika także z predyspozycji dziedzicznych.

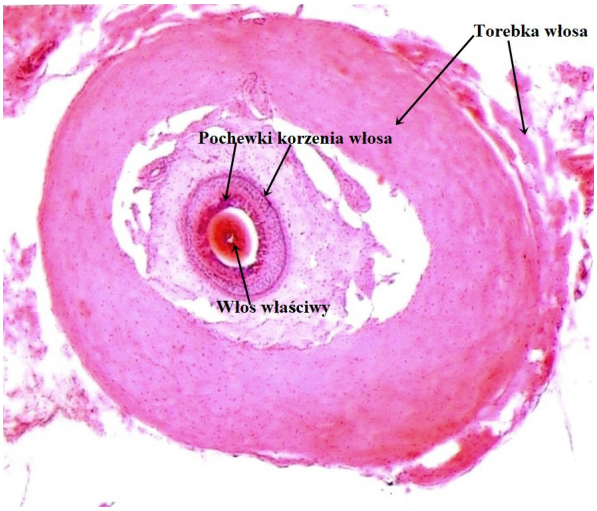
Człowiek tylko pozornie wydaje się pozbawiony włosów na większości powierzchni ciała. W rzeczywistości złudzenie to jest spowodowane tym, że większość włosów to meszek. Gęstość rozmieszczenia cebulek na ciele nie odróżnia nas od innych gatunków. Włos można traktować jako fragment rogowaciejącego nabłonka wielowarstwowego płaskiego, który wciąż rośnie punktowo na grubość i nie złuszcza się. Włos tworzą komórki zrogowaciałe zawierające keratynę twardą, różniącą się od keratyny miękkiej występującej w naskórku. Różnią się one spojeniem filamentów cytotokeratynowych, białkiem **trichohialiną**, a nie **filagryną**.

Włosy składają się z łodygi, korzenia włosa i mieszka włosowego. Mieszek włosowy jest motorem wzrostu włosa. Znajduje się w środkowej warstwie skóry, skórze właściwej, i jest zaopatrywany w krew przez bogato unaczynioną brodawkę. Człowiek ma na głowie przeciętnie 85–140 tys. włosów. U człowieka rozwój mieszków włosowych rozpoczyna się już w życiu płodowym na głowie. Mieszki zaczynają się tworzyć, gdy płód ma około 60 dni. Dolny koniec sznura naskórka rozrasta się buławkowato i przekształca w **cebulkę włosa**. Cebulka włosa, a szczególnie jej szczytowa część zwana macierzą, jest miejscem intensywnych podziałów komórkowych, które prowadzą do tworzenia włosa. Do niej wrasta unaczyniona tkanka łączna skóry, tworząc **brodawkę włosa**. We włosie wyróżnia się **korzeń włosa**, w którego dolnej części znajduje się **cebulka** i **brodawka włosa** (**Fot. 204**).



Fot. 204. Włos – przekrój podłużny (H+E)

Korzeń włosa mieści się we wpukleniu naskórka zwanym mieszkiem włosowym. Tkwi w skórze właściwej, czyli leży śródskórnie. Ponad powierzchnię skóry wystaje **łodyga włosa** zakończona **wierzchołkiem włosa**. Łodygę włosa tworzy całkowicie zrogowaciały włos właściwy. W przekroju poprzecznym na wysokości korzenia włos składa się z włosa właściwego, otoczonego przez pochewki włosa (wytwór naskórka), które okolone są torebką włosa (wytwór tkanki łącznej skóry właściwej) (**Fot. 205**). Włos właściwy składa się z trzech koncentrycznie ułożonych warstw: **rdzenia**, **kory** i **powłoczki**.



Fot. 205. Przekrój poprzeczny przez włos (H+E)

Rdzeń

Jest najbardziej wewnętrzną częścią łodygi, występuje w korzeniach włosów grubych, brak go natomiast w łodydze oraz we włosach cienkich. Zbudowany jest z kilku warstw komórek wielobocznych ułożonych wzdłuż długiej osi włosa, zawierających ziarenka barwnika.

Kora

Otacza rdzeń włosa w postaci kilku warstw wrzecionowatych i zrogowaciałych komórek układających się wzdłuż długiej osi włosa. Od nich zależy, czy włos będzie podatny na odkształcenia i stylizację. W wytwarzaniu barwnika (pigmentu) biorą udział **melanocyty** występujące w cebulce włosa. Nadaje to odpowiedni kolor włosom.

Powłoczka

Jest cienką warstewką zbudowaną z **jednego pokładu komórek zrogowaciałych** w formie płytek rogowych, które układają się dachówkowato. Ich wolne końce ułożone są ku górze.

Na wysokości korzenia włosa tkwiącego w skórze właściwej włos otoczony jest dwiema pochewkami (**wewnętrzną** i **zewnętrzną**) pochodzenia nabłonkowego oraz torebką łącznotkankową utworzoną ze skóry właściwej.

Pochewka wewnętrzna korzenia włosa

Zbudowana jest z trzech warstw: **powłoczki pochewki wewnętrznej**, **warstwy nabłonkowej ziarnistej** oraz **warstwy nabłonkowej jasnej**.

Powłoczka pochewki wewnętrznej

Podobnie jak powłoczka włosa właściwego, utworzona jest z jednego pokładu zrogowaciałych komórek płaskich zachodzących na siebie dachówkowato, których wolne końce skierowane są ku dołowi. Powłoczka włosa i powłoczka pochewki wewnętrznej w związku ze specyficznym ułożeniem komórek zazębiają się ze sobą, dzięki czemu włos jest mocno zakotwiczony w skórze.

Warstwa nabłonkowa ziarnista (warstwa Huxleya)

Jest odpowiednikiem warstwy ziarnistej naskórka. Zbudowana jest z jednego lub kilku pokładów komórek zawierających w cytoplazmie kwasochłonne ziarnistości **trichohialiny**.

Warstwa nabłonkowa jasna (warstwa Henlego)

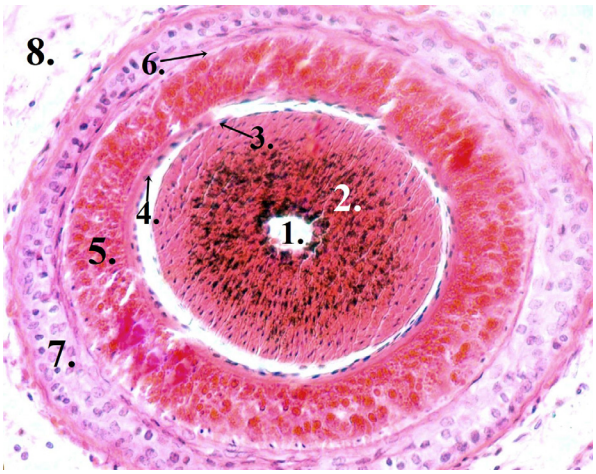
Jest odpowiednikiem warstwy jasnej naskórka. Składa się z jednego pokładu komórek o jasnej cytoplazmie, ułożonych wzdłuż długiej osi włosa.

Pochewka zewnętrzna korzenia włosa

Jest odpowiednikiem **warstwy rozrodczej naskórka**, znajdują się tu komórki wieloboczne (warstwa kolczasta), a do nich przylega jeden pokład komórek cylindrycznych (warstwa podstawna) położony na błonie podstawnej zwanej **błoną szklistą**.

Torebka włosa

Tworzy ją tkanka łączna skóry z włóknami kolagenowymi o układzie: **warstwa wewnętrzna** – włókna kolagenowe o ułożeniu **okrężnym**, **warstwa zewnętrzna** – włókna kolagenowe o ułożeniu **podłużnym** (**Fot. 206**).



Fot. 206. Korzeń włosa – przekrój poprzeczny (H+E): 1 – rdzeń włosa; 2 – kora włosa; 3 – powłoczka włosa właściwego, 4 – powłoczka pochewki wewnętrznej korzenia włosa; 5 – warstwa nabłonkowa ziarnista; 6 – warstwa nabłonkowa jasna; 7 – pochewka zewnętrzna korzenia włosa; 8 – torebka korzenia włosa

Cykl życia włosa

Nowe włosy, których średni cykl życia wynosi 2–7 lat, zastępują te, które codziennie wypadają. Na skórze głowy znajduje się około 100–150 tys. mieszków włosowych w różnych fazach cyklu. Wzrost włosa w brodawce włosowej nie jest procesem ciągłym, lecz odbywa się w trzech różnych fazach. Cykl wzrostu włosa powtarza się wielokrotnie w ciągu życia, a kolejność jego poszczególnych faz jest stała. Cykl włosowy jest genetycznie uwarunkowany, indywidualny dla każdego mieszka włosowego, i nie jest uzależniony od cyklu pozostałych włosów. Każdy włos wyrasta z mieszka włosowego, a każdy mieszek charakteryzuje się własnym cyklem życia. Zjawisko to nazywane jest **asynchroniczną produkcją włosów**. Oznacza to, że każdy włos rośnie niezależnie od innych go otaczających. Jeśli mieszki włosowe byłyby zsynchronizowane, włosy rosłyby wszystkie jednocześnie. Włosy różnią się okresami swego wzrostu oraz czasem trwania, który wynosi od 3 lat dla włosów pokrywy czaszki do 3–4 miesięcy dla rzęs. Cykl wzrostu włosa składa się z trzech zasadniczych faz: **anagenu** (fazy wzrostu), **katagenu** (fazy zaniku) i **telogen**u (fazy wypadania).

Anagen to aktywna faza wzrostu włosa w mieszku włosowym. Cebulka włosa jest mocno połączona z brodawką, co zapewnia odpowiednie odżywienie włosów, a także umożliwia właściwy podział komórkowy. Komórki macierzy intensywnie się dzielą, by produkować nowy włos. W tym czasie zachodzi proces regeneracji cebulki włosa na dnie mieszka włosowego. Wytwarza ona włókno włosa, dzięki czemu włosy rosną w tempie około 1 cm na miesiąc. Czas trwania anagenu uwarunkowany jest genetycznie i wynosi 2–7 lat. Zdecydowana część włosów skóry głowy (90%) to tzw. włosy anagenowe.

Katagen rozpoczyna się po zakończeniu fazy wzrostu i trwa 14–21 dni. W tym czasie w korzeniu włosa zachodzą procesy przebudowy. Dolna część korzenia (macierz) „zamiera", zamieniając się w tzw. kolbę telogenową. W pewnym momencie odczepia się od brodawki włosa, blokując dalsze jego odżywianie. Od tego momentu włos odżywiany jest wyłącznie drogą dyfuzji przez ścianki mieszka i zostaje wypchnięty w kierunku powierzchni skóry. Włos przestaje rosnąć i pozostaje w tej fazie przez kilka tygodni przed przejściem w fazę odpoczynku. Około 3% włosów na skórze głowy znajduje się w katagenie.

Telogen to faza wypadania, w której włos jest całkowicie zrogowaciały, nie zachodzą w nim już żadne procesy przemiany materii i jest osadzony płytko w mieszku, a przy delikatnym szarpnięciu wypada. Włosy już nie rosną, nadal tkwią w mieszku włosowym przez około 3 miesiące. W ciągu 30–90 dni cebulka staje się coraz cieńsza, aż w końcu wypada przy myciu, szczotkowaniu lub zostaje wypchnięta przez nowo rosnący włos. Po zakończonym cyklu w miejscu utraconego włosa pojawia się nowy, który również przechodzi wszystkie trzy fazy. Uważa się, że w ciągu całego życia mieszek włosowy może przechodzić cykl 20–30 razy. W telogenie znajduje się około 13% włosów na skórze głowy.

Każdego dnia w naturalny sposób tracimy 50–80 włosów po 2–7 latach cyklu ich życia. Utracone włosy są zastępowane przez nowe. Czasami cykl wzrostu włosów może zostać przerwany na skutek działania androgenów.

Cykl rozwoju włosa uwarunkowany jest gospodarką hormonalną, na który mają wpływ:

1. **Androgeny** – powodują łysienie androgenowe polegające na zbyt wczesnym przechodzeniu włosów w fazę telogenu, jednocześnie przyczyniając się do skracania fazy wzrostu. Problem ten zwykle dotyczy mężczyzn, choć występuje też u kobiet. Androgeny pobudzają meszek włosowy do przekształcania się w grube, twarde włosy typu męskiego, powodując **hirsutyzm**.
2. **Estrogeny** przyczyniają się do pobudzania wzrostu włosów.

3. **PRL** w nadmiernej ilości powoduje wypadanie włosów, stąd też u kobiet w ciąży zauważalne są znaczne ubytki włosów na głowie.
4. **PTH** pobudza proces wzrostu włosów.

Zdrowy włos charakteryzuje się odpowiednim nawilżeniem oraz właściwym poziomem składników odżywczych. Oba te czynniki uwarunkowane są codzienną dietą. Jeśli ilość aminokwasów, witamin oraz związków mineralnych będzie na niskim poziomie, wówczas struktura włosów będzie słabsza i bardziej matowa. Ponadto sam proces wzrostu włosa stanie się wolniejszy. Włosy wraz z gruczołami łojowymi tworzą mieszki włosowe, korzeń włosa tworzy z powierzchnią skóry kąt rozwarty i po tej stronie znajduje się pęczek miocytów tworzący mięsień przywłośny zwany **napinaczem włosa**. Mięsień przyczepia się jednym końcem do torebki włosa (około 1/2 wysokości korzenia włosa), a drugim kończy w warstwie brodawkowej skóry właściwej. Przy skurczu mięśnia ma miejsce stroszenia włosa. Skurcz zależy od czynników psychicznych i fizycznych, np. emocji, zimna. Przy skurczu wyciskany jest łój z gruczołów łojowych.

Występują istotne różnice między włosami różnych barw. Włosy jasne są liczniejsze (około 150 tys. na głowie), ale znacznie cieńsze (18–50 μm) w porównaniu do czarnych (110 tys., o średnicy około 65–100 μm). Wydaje się, że włosy blond powstały około 11 tys. lat temu wskutek mutacji. Włosy proste są w przekroju okrągłe i wystają ze skóry pod kątem zbliżonym do prostego. Włosy kręcone są owalne w przekroju i osadzone spod ostrym kątem wskutek budowy cebulki i kierunku, w jakim wyrasta włos. Włosy kręcone są bardziej suche wskutek trudniejszego uwalniania i dystrybucji łoju. Najsilniej skręcone włosy występują u Buszmenów. Włosy są higroskopijne, a sztucznie prostowane czy skręcane w obecności wody (mgła, deszcz) wracają do pierwotnego stanu. U starszych osób zmniejsza się synteza pigmentu w cebulkach włosowych lub następuje śmierć melanocytów, stąd stopniowe siwienie – włos wzrasta z coraz mniejszą ilością barwnika. Pierwsze oznaki fizjologicznego siwienia pojawiają się po 30. roku życia i można zauważyć je na skroniach oraz czubku głowy. Naturalna zmiana koloru włosów na siwe u każdej osoby jest indywidualna i wynika z genów. To one w dużym stopniu decydują o czasie pojawienia się siwizny oraz tempie jej rozwoju. To niejedyny czynnik, który w siwieniu włosów odgrywa istotną rolę. Siwienie ma różny przebieg, np. u osób rudych barwa zmienia się na piaskowy, potem biały, u brunetów na coraz jaśniejszy szary. Siwienie w młodym wieku oprócz **albinizmu** może być spowodowane np. przez niedobór witaminy B_{12} lub zaburzenia funkcji wydzielniczej gruczołu tarczowego.

Aspekt kliniczny

Utrata włosów może być spowodowana przebiegiem chorób nowotworowych, zatruciem, zaburzeniami autoimmunologicznymi, zaburzeniami wydzielania gruczołu tarczowego, lekami, np. kardiologicznymi, hormonalnymi, niedoborami żywieniowymi (biotyna, cynk, żelazo), a nawet czynnikami psychicznymi. Połowa mężczyzn dotknięta jest łysieniem typu męskiego warunkowanym hormonalnie przez androgeny – DHT (stanowi to 95% utraty włosów u mężczyzn). U kobiet łysienie występuje dużo rzadziej, zwykle po 50. roku życia, ale także wcześniej, np. w związku z ciążą lub dietami odchudzającymi. Łysienie może być spowodowanie nie tylko całkowitą utratą cebulek włosowych, ale przedłużeniem telogenu lub zmianą włosów terminalnych w meszek.

Funkcje włosów

Główną rolą włosów jest ochrona przed szkodliwymi czynnikami. Owłosienie, szczególnie na głowie, chroni przed negatywnym działaniem takich czynników zewnętrznych, jak słońce, wiatr, niska lub wysoka temperatura. Funkcję ochronną pełnią m.in. rzęsy i brwi, zapobiegając przedostaniu się do oka wody, potu oraz innych zanieczyszczeń. Ponadto włosy biorą udział w procesie termoregulacji oraz mają znaczenie estetyczne. Aby spełniały swoją rolę, miały dobry, wygląd muszą być utrzymywane we właściwej kondycji.

PAZNOKCIE

Są charakterystyczne dla człowieka i innych ssaków naczelnych. Pokrywają i chronią przed urazami grzbietowe powierzchnie paliczków dystalnych palców dłoni i stóp. To rogowe twory naskórka. Podobnie jak włosy, powstają przez podziały komórek naskórka, który tworzy macierz paznokcia. Macierz to wpuklona część naskórka pozbawionego warstwy

ziarnistej. Komórki rogowacieją, ale się nie złuszczają (podobnie jak to ma miejsce w cebulce włosa). Powoduje to stały wzrost płytki paznokcia. Orientacja przestrzenna macierzy jest taka, że wzrost odbywa się równolegle do powierzchni palca. Lekarze wykorzystują paznokcie oraz włosy jako elementy pomocnicze w diagnostyce niektórych chorób.

Płytka paznokciowa spoczywa na **łożysku paznokcia**, na brzegach otacza ją **wał skórny**, tzw. **wał paznokciowy**. **Dosiebna** to część ukryta pod fałdem skórnym, nosi nazwę **macierzy paznokcia**. Macierz, dzieląc się, umożliwia wzrost paznokcia. Komórki, posuwając się ku górze, rogowacieją, a ponieważ się nie złuszczają, paznokieć stale rośnie. Łożysko to tkanka łączna pokryta naskórkiem. Pełni rolę odżywczą w stosunku do płytki. **Odsiebny brzeg łożyska** zakończony jest zrogowaciałym naskórkiem, który tworzy tzw. **obrąbek naskórkowy podpaznokciowy**. Fałd skórny pokrywający macierz ma na brzegu **obrąbek naskórkowy nadpaznokciowy**. Paznokieć rośnie od macierzy ku jego wolnemu końcowi. Wzrost paznokcia trwa nieprzerwanie od 5. miesiąca życia płodowego aż do śmierci osobnika, średnio 1 mm tygodniowo. Paznokcie u rąk rosną szybciej niż u stóp. Odrost płytki paznokciowej palców rąk trwa około 90–150 dni, u stóp – 2–3-krotnie dłużej. Szybkość wzrostu paznokcia jest cechą osobniczą i zmniejsza się z wiekiem. Całkowity wzrost płytki paznokcia, który nastąpi od momentu uformowania u nasady do momentu, w którym sięgnie poza wierzchołek palca, to około 5–7 miesięcy. Ciężkie choroby ogólnoustrojowe mogą spowodować czasowe zatrzymanie wzrostu paznokcia, w następstwie czego powstają na paznokciu poprzeczne bruzdy.

Gruczoły skóry

Gruczoły skóry powstają przez wpuklenie warstwy rozrodczej naskórka do skóry właściwej lub rozwijają się z nabłonka pochewki wewnętrznej korzenia włosa. Występują w skórze właściwej.

Gruczoły łojowe

Mogą być gruczołami przywłośnymi (90% wszystkich gruczołów łojowych) lub gruczołami występującymi w skórze samodzielnie. Znajdują się w całej skórze z wyjątkiem skóry dłoni i stóp. Średnio jest ich około 100/cm^2. W miejscach najbardziej się przetłuszczających, tj. głowa, twarz, przednia i tylna powierzchnia klatki piersiowej, srom i okolica odbytu – nawet do 400/cm^2. W niektórych okolicach ciała otwierają się bezpośrednio na powierzchni naskórka (wargi mniejsze, prącie, powieki, skóra otaczająca brodawkę sutkową, wargi i śluzówka policzków).

Powstają z bocznych uwypukleń pochewki zewnętrznej włosa albo naskórka. Samodzielne gruczoły łojowe spotykamy w czerwieni wargowej (gruczoły kącikowe), wargach sromowych większych i mniejszych, skórze napletka, żołędzi, otoczce sutka i powiekach. Leżą w skórze właściwej, a ich przewody wyprowadzające uchodzą bezpośrednio na powierzchnię skóry.

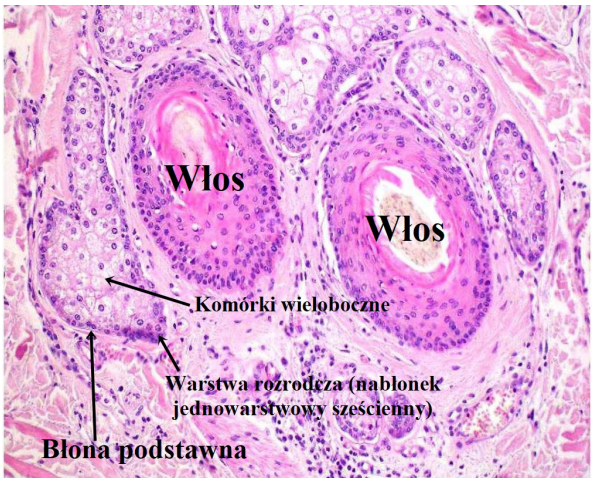
Gruczoł łojowy jest gruczołem egzokrynowym zbudowanym z rozgałęzionych pęcherzyków wypełnionych dużymi, jasnymi komórkami wielobocznymi. W cytoplazmie zawierają liczne krople lipidowe i centralnie położone jądro. Komórki tworzą liczne pokłady, układając się w pęcherzyki (**gruczoł poliptychijny**). Na błonie podstawnej spoczywa jeden pokład komórek sześciennych lub płaskich (komórki macierzyste), które tworzą warstwę rozrodczą. Komórki stale się dzielą, po czym część komórek potomnych przesuwa się do środka gruczołu i rozpoczyna intensywną syntezę lipidów, której towarzyszy degeneracja organelli komórkowych. W końcu cała komórka ulega apoptozie, przekształcając się w wydzielinę (**wydzielanie holokrynowe**). W trakcie gromadzenia lipidów komórka może powiększyć się około 150 razy, a ten proces trwa około tygodnia. Obumarłe komórki wydzielnicze stają się częścią wydzieliny, zastępowane są nowymi, powstałymi z podziałów komórek macierzystych. Przewód wyprowadzający gruczołu łojowego uchodzi do mieszków włosowych. Zbudowany jest z nabłonka wielowarstwowego płaskiego (**gruczoł prosty**, **rozgałęziony** lub **złożony**) (**Fot. 207**). Średnica jego części wydzielniczej jest odwrotnie proporcjonalna do średnicy włosa, tzn. grube włosy mają zwykle małe gruczoły łojowe, natomiast cienkie (np. meszek) mają duże gruczoły łojowe. Uwolnienie większych ilości łoju dokonuje się przez skurcz mięśni przywłośnych, co generuje siłę wyciskającą łój z gruczołu. Mięsień przywłośny jednocześnie odsuwa włos od ujścia przewodu wyprowadzającego, otwierając je. Produkcja ta jest pobudzana u mężczyzn przez testosteron, a u kobiet przez

17-ketosterydy kory nadnercza. Estrogeny działają hamująco na produkcję łoju.

Do okresu pokwitania gruczoły łojowe nie wykazują zazwyczaj aktywności, później powiększają się i rozpoczynają produkcję **łoju skórnego**, czyli **sebum**. Jest to mieszanina 57% lipidów (triglicerydy, diglicerydy, wolne kwasy tłuszczowe, wśród nich 16-węglowy kwas sapienowy o właściwościach bakteriobójczych), 26% wosków (mieszanina lipidów), 12% skwalenu (nienasycony węglowodór, triterpen zawierający 30 atomów węgla, zaliczany do lipidów) i 2% cholesterolu. Pot wraz z łojem tworzy swoistą barierę o kwaśnym charakterze (pH 5,5), która zapobiega wnikaniu do skóry drobnoustrojów oraz oddziela ją od środowiska zewnętrznego. Pot i łój mają charakterystyczny zapach. Stymulatorem wydzielania sebum jest metabolit testosteronu DHT. Łój przedostaje się ze skóry właściwej na powierzchnię skóry poprzez pory mieszków włosowych i tworzy błonę hydrolipidową zapewniającą skórze ochronę przed odwodnieniem. Uczestniczy w zachowaniu optymalnego pH skóry, jest także lubrykantem do włosów.

Łój stanowi pożywkę dla mikroorganizmów, które znajdują się na skórze. Zawiera trójglicerydy, które są rozkładane przez bakterie, na skutek czego dochodzi do uwolnienia kwasów tłuszczowych wykazujących działanie drażniące, co stanowi dodatkową stymulację dla gruczołów łojowych. Nadmierna produkcja łoju jest cechą charakterystyczną dla skóry tłustej i trądzikowej. Niedobór sebum sprawia, że skóra jest cienka, sucha i podatna na urazy. Sztuczne odtłuszczanie powierzchni skóry jest bodźcem do produkcji nowej porcji łoju. Nadmiar wydzielanego łoju powoduje przetłuszczanie powłok, które nazywamy **łojotokiem**, natomiast zmniejszone wydzielanie łoju jest przyczyną pękania i suchości naskórka. U osób starych czynność gruczołów łojowych słabnie, zwłaszcza u kobiet mięsień wyprostny włosa. Tylko włosy przedsionka nosa i rzęsy nie mają gruczołów łojowych przywłośnych. W zależności od lokalizacji gruczoły łojowe dodatkowo określa się jako:

- **Meiboma** (gruczoły tarczkowe) na powiekach; ich wydzielina uszczelnia zamknięcie powiek i zabezpiecza przed spływaniem łez,
- **Montgomery'ego** na brodawkach sutkowych, zwykle w liczbie 4–28; ich wydzielina zabezpiecza brodawki; mają budowę przypominającą gruczoły mlekowe i gruczoły potowe,
- **Tysona** na genitaliach,
- **Fordyce'go** w okolicach ust.



Fot. 207. Gruczoł łojowy (H+E)

Aspekt kliniczny

Trądzik pospolity (*acne vulgaris*) to najczęstsza choroba skóry wieku młodzieńczego. Jest przewlekłą zapalną chorobą gruczołów łojowych i ujść mieszków włosowych. Charakteryzuje się występowaniem wykwitów niezapalnych (np. zaskórników zamkniętych i otwartych) oraz zapalnych (np. krost, torbieli, grudek). Najbardziej podstawowym czynnikiem wywołującym trądzik jest łojotok spowodowany nadaktywnością gruczołów łojowych. Problem zauważalny jest w miejscach charakteryzujących się dużą liczbą gruczołów łojowych, tj. w „strefie T" – czoło, nos, broda. Dodatkowo predysponowany jest dekolt oraz okolica międzyłopatkowa. Na ilość wydzielanego sebum mają wpływ czynniki hormonalne, jak również predyspozycje genetyczne. Hormonami nasilającymi łojotok są androgeny, progesteron oraz PRL. Stres nasila działanie hormonów, przez co w sytuacjach obciążenia psychicznego dochodzi do nasilenia łojotoku i pogorszenia się stanu skóry.

Innym czynnikiem predysponującym do powstania trądziku jest nieprawidłowy proces rogowacenia ujść gruczołów łojowych doprowadzający do zahamowania procesu złuszczania się korneocytów i w efekcie „zaczopowania" przewodu wyprowadzającego gruczołu łojowego. W ten sposób powstaje **zaskórnik**, który stanowi początek pozostałych zmian skórnych obecnych w przebiegu trądziku.

Innym czynnikiem odgrywającym rolę w powstawaniu trądziku jest obecność tlenowych ziarenkowców w części powierzchownej gruczołów oraz *Propionibacterium acnes* w głębszych strukturach gruczołów łojowych. Niedobór w składzie łoju nienasycone-

go kwasu linolowego o działaniu przeciwzapalnym predysponuje do łatwiejszej kolonizacji gruczołów łojowych przez *P. acnes*. Ich obecność przyczynia się do powstawania stanu zapalnego dookoła gruczołu i mieszka włosowego. Pojawiają się zmiany skórne w postaci krost, guzów i cyst. W bardziej zaawansowanych rodzajach trądziku obecne są także bakterie z rodzaju gronkowców (w tym gronkowiec złocisty) oraz drożdżaki lipofilne.

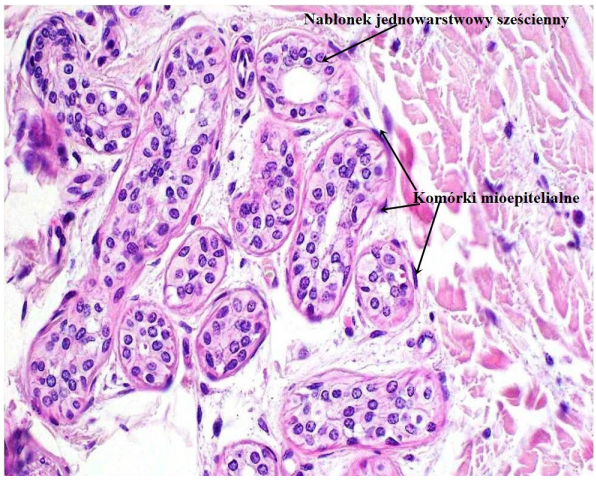
Gruczoły potowe

Zlokalizowane są niemal na całej powierzchni skóry. Nie ma ich jedynie na czerwieni wargowej oraz na wewnętrznej powierzchni napletka i żołędzi prącia, warg sromowych mniejszych, łechtaczki. Posiadamy bardzo dużą liczbę gruczołów potowych (3–4 mln). Są najsilniej rozwinięte na skórze dłoni (około 1000/cm^2), podeszew, czoła, pach, przedniej powierzchni tułowia. Gruczoły te podzielono na gruczoły **potowe małe – ekrynowe (merokrynowe)** i **gruczoły potowe duże (apokrynowe, zapachowe)**. Produkują wydzielinę zwaną **potem**, w skład której oprócz wody wchodzą jony chloru, sodu, mocznik, kwas moczowy, amoniak, witamina C i w niewielkiej ilości PG. Parowanie potu z powierzchni skóry prowadzi do jej ochłodzenia, z czym wiąże się udział skóry w procesach termoregulacji.

Gruczoł potowy mały (ekrynowy)

Funkcjonuje od urodzenia, jest gruczołem egzokrynowym złożonym z części wydzielniczej i przewodu wyprowadzającego wydzielinę. **Część wydzielnicza**, zwana inaczej gruczołową, jest cewką silnie zwiniętą (dolnej części) na kształt kłębuszka (**gruczoł cewkowo-kłębuszkowy**), zlokalizowana na pograniczu skóry właściwej i tkanki podskórnej. Odcinek wydzielniczy zbudowany jest z nabłonka jednowarstwowego sześciennego, rzadziej jednowarstwowego walcowatego (**gruczoł monoptchijny**). Tworzą go dwa rodzaje komórek: **ciemne** i **jasne**. Komórki ciemne syntetyzują i wydzielają PG, stąd posiadają bardzo rozbudowany AG oraz RER. Komórki jasne części wydzielniczej charakteryzuje pofałdowana błona komórkowa i kwasochłonna cytoplazma związana z obecnością licznych mitochondriów i metabolizmem nastawionym na pompowanie jonów. Są bogate w glikogen. Wydzielają wodę i elektrolity (czynnie wydzielają Na^+). Na swojej powierzchni posiadają mikrokosmki, a pomiędzy błoną podstawną i komórkami wydzielniczymi leżą wielowypustkowe **komórki mioepitelialne**, których skurcz pomaga w wydostaniu się wydaliny na powierzchnię skóry.

Pojedynczy przewód wyprowadzający (**gruczoł prosty**) tworzy nabłonek dwuwarstwowy sześcienny, jednak po dojściu do naskórka traci wyściółkę nabłonkową i najbardziej zewnętrzna część drogi wyprowadzającej pot to po prostu otwór (rozstęp) pomiędzy zrogowaciałymi komórkami warstwy rogowej. Człowiek jest jednym z bardzo nielicznych gatunków ssaków, które wykształciły gruczoły potowe zwykłe i ich termoregulacja jest na nich oparta. Kontrola pocenia się związanego z termoregulacją jest powiązana z układem przywspółczulnym, ale pocenia się emocjonalnego – z układem współczulnym (adrenergicznym). Bodźce nerwowe mogą nasilić albo hamować pocenie się. W przypadku silnego stresu często dochodzi do nasilenia aktywności gruczołów, czego skutkiem jest nadmierne wydzielanie potu. Przy prawidłowym działaniu ekrynowych gruczołów potowych człowiek powinien wydalić w ciągu dnia około 300 ml potu (**Fot. 208**).



Fot. 208. Gruczoł potowy – ekrynowy – część wydzielnicza (H+E)

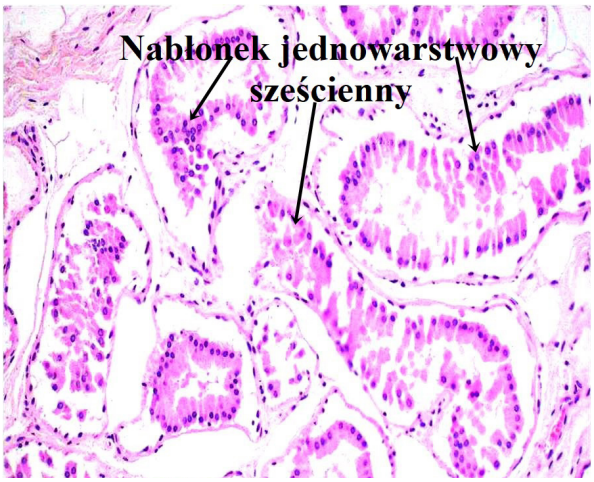
Gruczoły potowe duże (zapachowe, apokrynowe)

Nazywane są zapachowymi. Występują u człowieka i innych ssaków. Zaczynają wydzielać w chwili osiągnięcia dojrzałości płciowej, a przestają w miarę starzenia się organizmu. Swoją budową przypomina-

ją gruczoł potowy ekrynowy, ale są od niego większe – mają około 5 mm wielkości. Są gruczołami rozgałęzionymi, cewkowo-kłębuszkowymi. Części wydzielnicze znajdują się w warstwie siateczkowatej skóry lub na granicy skóry właściwej i tkanki podskórnej. Ich przewody wyprowadzające uchodzą między włosem właściwym a pochewką zewnętrzną zwykle powyżej ujścia gruczołu łojowego. Odcinki wydzielnicze pokryte są nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym (lub walcowaty) i otoczone towarzyszącymi im komórkami mioepitelialnymi.

Komórki wydzielnicze gruczołów zapachowych nie różnią się między sobą, a ich nieco odmienny wygląd wynika z fazy czynnościowej, w jakiej się znajdują. Porównuje się je do komórek jasnych, które obecne są w gruczole ekrynowym. Na zewnętrznej powierzchni komórek wydzielniczych znajdują się uwypuklenia, stąd przyjmowano, że występuje tu rodzaj wydzielania **apokrynowy** (wydzielina gromadzi się w szczycie komórki, a następnie odrywa wraz z częścią szczytową komórki). Odbywa się ono jednak także poprzez egzocytozę. Wydzielone substancje nie wydostają się od razu na powierzchnię naskórka, lecz mogą przebywać pewien czas w kanalikach wyprowadzających. Implikuje to zwiększenie objętości tych odcinków. Produkują substancję o dużej gęstości i barwie od jasnej, wręcz białej (wygląd mleka), przez różne odcienie żółci, aż do ciemnej, brunatnej, wbrew nazwie, praktycznie bezwonną. Kolor ten zależy od składu chemicznego: długołańcuchowych kwasów organicznych i barwników indoksylowych. Zapach powstaje dopiero po rozkładzie flory bakteryjnej oraz pod wpływem tlenu z powietrza. Ma on bardzo istotne funkcje społeczne: jest charakterystyczny dla rasy i osobnika. Wydzielina zyskuje nieprzyjemny zapach dzięki enzymom znajdującym się mikroflorze bakteryjnej.

Podobnie jak w przypadku gruczołu łojowego, gruczoł zapachowy umiejscowiony jest w sąsiedztwie włosa, a dokładniej jego części niewystającej ponad powierzchnię naskórka. Nie spotyka się go na całej powierzchni skóry, ale w określonych miejscach ciała, jak: dół pachowy, pachwiny, brodawka sutkowa, przedsionek nosa, powieki, zewnętrzne przewody słuchowe jako gruczoły woskowinowe, krocze, wzgórek łonowy, okolice odbytu. Wydzielanie tego gruczołu możemy zaklasyfikować po części jako apokrynowe, gdyż komórki tracą swą część przyszczytową. Wydzielanie nie jest związane z termoregulacją, regulowane jest przez hormony oraz w oparciu o bodźce emocjonalne, jak ból, strach, pobudzenie płciowe, przez układ współczulny. Wydzielina może być przez jakiś czas magazynowana w gruczołach apokrynowych (w przeciwieństwie do gruczołów potowych). Aktywność tych gruczołów zmienia się z wiekiem, a u kobiet również w zależności od fazy cyklu miesiączkowego (**Fot. 209**).



Fot. 209. Gruczoł potowy – apokrynowy (H+E)

Aspekt kliniczny

Nadmierna potliwość to kłopotliwy i wstydliwy problem wielu osób. Szacuje się, że dotyczy nawet 3% populacji ludzkiej. Wpływa na komfort życia osoby chorej, utrudnia jej codzienne funkcjonowanie. Jest też uciążliwe dla otoczenia, chociażby z powodu przykrego zapachu. Nadpotliwość jest definiowana jako nadmierne pocenie się w stosunku do potrzeby utrzymania optymalnej temperatury ciała. To częste zaburzenie polegające na nadczynności gruczołów potowych odpowiedzialnych za regulację temperatury ciała. Stają się one zbyt aktywne nawet wtedy, gdy nie wymaga tego termoregulacja. Ich czynność nasilają: stres, lęk lub nerwowość. Dotychczas nie poznano przyczyny nadmiernej aktywności gruczołów potowych.

Gruczoł mlekowy

Gruczoł mlekowy (sutkowy) stanowi zmodyfikowaną formę gruczołu skórnego. Jest to gruczoł złożony, cewkowo-pęcherzykowy, o budowie zrazikowej. Powstaje u obu płci z ektodermalnego nabłonka okolicy brzusznej wnikającego do mezenchymy. Początkowo pasma nabłonkowe są lite, a pod

koniec życia płodowego rozgałęziają się. U mężczyzn pozostaje w postaci zredukowanej, u kobiet pod wpływem estrogenów i progesteronu następuje jego rozwój w okresie dojrzewania płciowego. W ciąży, pod wpływem somatomammotropiny kosmówkowej (ang. *human chorionic somatomammotropin*, hCS) oraz progesteronu i estrogenów, gruczoł mlekowy osiąga pełny rozwój. Dochodzi wówczas do zwiększenia masy tkanki tłuszczowej i rozrostu przewodów wyprowadzających. Szczyt rozwoju osiąga pod koniec ciąży oraz w okresie laktacji, po czym w miarę starzenia się ustroju podlega nieodwracalnej inwolucji. Miąższ gruczołu składa się z 15–25 zrazików posiadających własne przewody wyprowadzające dochodzące do brodawki sutkowej. Jego struktura przedstawia się odmiennie u osobników obu płci, a w przypadku osobników żeńskich zmienia się dodatkowo w zależności od wieku i fazy cyklu rozrodczego.

W gruczole mlekowym wyróżnia się brodawkę sutka z otoczką oraz ciało sutka zbudowane z miąższu gruczołowego i łącznotkankowego zrębu. Brodawka to okrągły, wzniesiony obszar zmodyfikowanej skóry, z nieznacznie pofałdowanym naskórkiem zawierającym liczne **melanocyty** oraz **keratynocyty** mające wiele ziaren melaniny (powodują ciemniejsze zabarwienie). Znajduje się tu wiele zakończeń czuciowych. Pod naskórkiem leży tkanka łączna zawierająca liczne miocyty, które układają się wokół przewodów i zatok mlekonośnych. Pod wpływem impulsów nerwowych lub działania oksytocyny (wydzielania w pobudzeniu płciowym lub mechanicznym drażnieniu) miocyty kurczą się, powodując sztywnienie brodawki (wzwód). Brodawka jest otoczona przez otoczkę zawierającą dużo pigmentu. Jest zmodyfikowaną skórą zawierającą duże gruczoły łojowe oraz zmodyfikowane gruczoły mlekowe Montgomery'ego (budowa pośrednią między gruczołem potowym a mlekowym). Ujścia tych gruczołów tworzą na powierzchni otoczki niewielkie wyniosłości. Na szczycie brodawki sutka znajduje się 12–20 małych otworków stanowiących ujścia dużych przewodów odprowadzających brodawki.

Za wydzielanie mleka odpowiada hormon **PRL**. Brodawka sutka i otoczka brodawki pokryte są nabłonkiem wielowarstwowym płaskim rogowaciejącym. Na brodawce sutka znajdują się otwory będące ujściami przewodów mlekowych wyprowadzających wydzielinę. Przewód brodawkowy, zbliżając się do ujścia na brodawce, rozszerza się, tworząc zatokę mlekową wyścieloną nabłonkiem dwuwarstwowym walcowatym. Płaty oddzielone są od siebie wyraźnymi przegrodami łącznotkankowymi, wokół których lokalizuje się tkanka tłuszczowa. Dzielą się na nieregularnego kształtu płaciki, w obrębie których występują pęcherzyki lub cewki mlekowe wyścielone nabłonkiem jednowarstwowym sześciennym (lub cylindrycznym) w gruczole czynnym, a w nieczynnym – nabłonkiem jednowarstwowym płaskim.

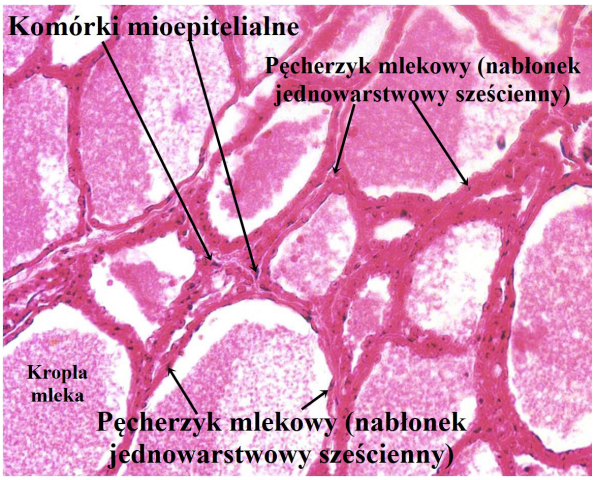
Komórki wydzielnicze są kształtu piramidalnego z przypodstawnie położonym jądrem i silnie zasadochłonną cytoplazmą. Ultrastrukturalna organizacja tej cytoplazmy jest typowa dla komórek zewnątrzwydzielniczych produkujących wydzielinę białkową. Przy podstawie lokalizuje się dobrze rozwinięte RER, w pobliżu jądra – mitochondria i lizosomy, a ponad nim rozbudowany AG i ziarnistości z wydzieliną. Ponadto występują duże krople lipidowe oraz liczne pęcherzyki. Górna powierzchnia komórek aktywnie wydzielających jest nierówna, posiada mikrokosmki z nieregularnymi uwypukleniami.

W początkowym okresie wydzielania komórki wydzielnicze są stosunkowo luźno połączone ze sobą za pomocą desmosomów, dlatego możliwy jest transport substancji z pobliskich naczyń krwionośnych i pierwotna wydzielina, tzw. **siara**, swoim składem przypomina osocze. Wydzielanie siary rozpoczyna się jeszcze przed porodem. Później wokół szczytowych części komórek pojawiają się strefy przylegania i wytwarzane mleko staje się w całości produktem wydzielniczym komórek. W okresie aktywności odcinki wydzielnicze otoczone są bogatą siecią naczyń krwionośnych włosowatych, gromadzącymi się w pobliżu limfocytami, plazmocytami oraz niewielką ilością włókien kolagenowych. Ułatwia to rozrost gruczołu podczas laktacji. Po osiągnięciu dojrzałości płciowej u kobiet pod wpływem estrogenów gruczoł mlekowy powiększa swoją objętość, ale jest jeszcze nieczynny. Dopiero pod wpływem progesteronu produkowanego podczas ciąży następują zmiany przyczyniające się do znacznego powiększenia jego objętości. Nabłonek jednowarstwowy sześcienny przewodów śródpłacikowych i jednowarstwowy cylindryczny przewodów międzypłacikowych tworzy liczne uwypuklenia w postaci pasm wnikających do tkanki łącznej.

Około połowy ciąży pasma uzyskują światło, przemieniając się w pęcherzyki, których ilość wzrasta. Wraz z powstaniem pęcherzyków rozrastają się naczynia krwionośne. W czasie laktacji nabłonek wyścielający pęcherzyki staje się jednowarstwowy

cylindryczny, a jego komórki nazywane **laktocytami** spoczywają na błonie podstawnej wzmocnionej włóknami srebrochłonnymi. Pomiędzy podstawą laktocytów a błoną podstawną spoczywają komórki **mioepitelialne (koszyczkowe)**, których skurcz stymulowany oksytocyną jest niezbędny do przesunięcia wydzieliny z odcinków wydzielniczych do przewodów wyprowadzających. Laktocyty produkują wydzielinę o złożonym składzie i reprezentują równocześnie **merokrynowy** i **apokrynowy** sposób wydzielania. W **sposób merokrynowy** na drodze **egzocytozy** wydzielane są **składniki białkowe** oraz **cukier (laktoza)**. Wyjątkowym zjawiskiem dla tego typu egzocytozy jest obecność w komórce wakuol wydzielniczych, które nie podlegają zagęszczeniu, lecz przeciwnie – dzięki zawartości laktozy wyciągają wodę, w której zawieszone zostają grudki (micele) białkowe. **Tłuszcze** (trójglicerydy) gromadzą się w postaci kropli w górnej części komórki, skąd odrywają się jako kule otoczone błoną komórkową. Niezwykle istotny składnik mleka stanowią immunoglobuliny klasy IgA wytwarzane przez dużą liczbę plazmocytów otaczających pęcherzyki. Pobrane IgA są transportowane w pęcherzykach przez całą komórkę i uwalniane na jej szczycie razem z fragmentem receptora stanowiącym tzw. odcinek wydzielniczy. W ten sposób powstają dimery wydzielnicze IgA względnie opornego na działanie niskiego pH i enzymów trawiennych w przewodzie pokarmowym oseska.

Okres laktacji charakteryzuje znaczne zróżnicowanie struktury zrazików gruczołu. Te, w których aktualnie przeważa synteza wydzieliny, cechują się niewielkimi rozmiarami zasadochłonnych pęcherzyków. W innych wyprodukowana już kwasochłonna wydzielina gromadzi się wewnątrz rozdętych pęcherzyków i cewek. Wydzielina laktocytów w postaci mleka wyprowadzana przez przewody śródpłacikowe (nabłonek jednowarstwowy sześcienny), przewody międzypłacikowe (nabłonek jednowarstwowy cylindryczny), przewody i zatoki mlekonośne (nabłonek dwuwarstwowy cylindryczny) uchodzi do przewodów brodawkowych (około 15–24), wyścielonych nabłonkiem wielowarstwowym płaskim. Zaprzestanie karmienia i związany z tym spadek poziomu prolaktyny i oksytocyny prowadzi najpierw do zalegania wydzieliny w odcinkach wydzielniczych, a następnie do uszkodzenia komórek wskutek ucisku i niedokrwienia. Procesy wewnątrzkomórkowej autolizy oraz fagocytoza przy udziale napływających makrofagów powodują likwidację odcinków wydzielniczych i powrót gruczołu do stanu zbliżonego do tego sprzed okresu ciąży (**Fot. 210**).



Fot. 210. Gruczoł mlekowy czynny (H+E)

Regulacja hormonalna

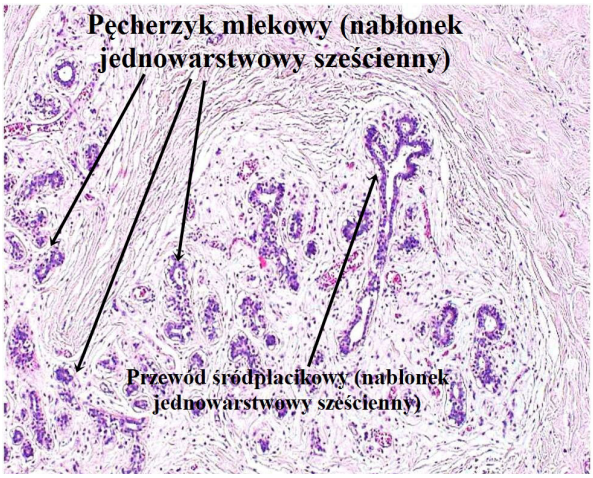
Estrogeny przyczyniają się do proliferacji komórek pęcherzyków, powodując wzrost przewodów wyprowadzających. **Progesteron** działa wspólnie z estrogenami, przyczyniając się do organizacji zrazikowej. **Oksytocyna** powoduje skurcz **komórek mioepitelialnych**. **Insulina**, **hCS**, **GH**, **kortykosteroidy** i **czynniki wzrostu** pełnią funkcje fizjologiczne podczas ciąży i laktacji.

Głównie **PRL** wpływa na czynność gruczołu mlekowego, jego organizację, stymuluje procesy syntezy i sekrecji. Po porodzie poziom PRL wzrasta, przede wszystkim pod koniec każdego ssania. W wyniku ssania dochodzi do pobudzenie zakończeń nerwowych brodawki, a impuls nerwowy zostaje przeniesiony do **podwzgórza**, gdzie hamuje wydzielanie i uwalnianie **PRL**. Dochodzi do zwiększonego wytwarzania i uwalniania do krwi matki **laktotropiny** oraz **PRL** i do pobudzenia laktacji.

Gruczoł mlekowy nieaktywny

W trakcie cyklu miesięcznego obserwuje się na szczycie fazy estrogenowej niewielki rozrost zarówno odcinków wydzielniczych, jak i wyprowadzających, a w okresie przedmenstruacyjnym obrzęk tkanki łącznej. Po czasie przekwitania struktury gruczołu ulegają stopniowemu uwstecznie-

niu. Dotyczy to zarówno odcinków wydzielniczych, przewodów wyprowadzających, jak i zrębu łącznotkankowego. Częstym zjawiskiem są w tym okresie cysty powstające w wyniku zamknięcia przewodów wyprowadzających przy utrzymanej jeszcze aktywności wydzielniczej (**Fot. 211**).



Fot. 211. Gruczoł mlekowy nieczynny (H+E)

Aspekt kliniczny

Spośród wszystkich nowotworów złośliwych u kobiet 21% to **rak piersi** (*carcinoma mammae*), który jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z komórek nabłonka wyścielającego od wewnątrz płaciki i przewody mlekowe. Możliwe jest również nowotworzenie innych tkanek budujących piersi. Powstające w ten sposób guzy nazywane są **mięsakami**. Jest to jednak zjawisko o wiele rzadsze, rak piersi stanowi aż 99% nowotworów złośliwych tego narządu. Ten nowotwór może występować jako rak przewodowy piersi (z przewodów wyprowadzających wydzielinę) oraz jako rak zrazikowy piersi (z komórek, które ją produkują). Bezpośrednią przyczyną raka piersi jest niekontrolowane namnażanie się wadliwych komórek nabłonkowych gruczołu piersiowego, które na wczesnych etapach rozwoju formują guzek. Następnie w niektórych przypadkach może dojść do powstawania przerzutów, czyli przenoszenia się komórek nowotworowych poprzez układ limfatyczny do innych narządów i formowania się tam kolejnych ognisk choroby. Szacuje się, że 5–10% przypadków raka piersi warunkowana jest genetycznie. Najbardziej powszechnymi mutacjami genetycznymi związanymi z rakiem piersi są mutacje **BRCA1** i **BRCA2**. Odpowiednio wczesne ich wykrycie za pomocą badań molekularnych znacząco ułatwia prowadzenie procesu diagnostyczno-leczniczego. Jest wiele różnych czynników mogących mieć wpływ na powstawanie raka piersi. Należą do nich czynniki genetyczne, hormonalne, środowiskowe, związane z dietą, prokreacją czy narażeniem na promieniowanie jonizujące

INDEKS FOTOGRAFII

1. TECHNIKI HISTOLOGICZNE

Fot. 1. Transmisyjny mikroskop elektronowy 23
Fot. 2. Mikrotom obrotowy 28
Fot. 3. Kriostat 29
Fot. 4. Karuzelowy procesor tkankowy 35
Fot. 5. Próżniowy procesor tkankowy 35
Fot. 6. Automatyczna stacja barwiąco-zakrywająca 36
Fot. 7. Skaner preparatów histologicznych 36

2. CYTOFIZJOLOGIA

Fot. 8. Elektronogram błony komórkowej 37
Fot. 9. Elektronogram połączeń międzykomórkowych między enterocytami 47
Fot. 10. Elektronogram mitochondrium, RER i SER 54
Fot. 11. Elektronogram mitochondrium, RER i peroksysom 56
Fot. 12. Elektronogram mitochondriów w tkance mięśniowej prążkowanej szkieletowej 57
Fot. 13. Elektronogram mitochondriów 57
Fot. 14. Elektronogram rzęski ruchomej 61
Fot. 15. Elektronogram mikrokosmka 62
Fot. 16. Elektronogram jądra komórkowego 63
Fot. 17. Elektronogram jąderka 66

3. TKANKI NABŁONKOWE

Fot. 18. Nabłonek jednowarstwowy płaski z tylnej powierzchni rogówki (H+E) 76
Fot. 19. Śródbłonek naczynia włosowatego – endothelium (H+E) 78
Fot. 20. Granice komórkowe – *mesothelium* ($AgNO_3$) 78
Fot. 21. Nabłonek jednowarstwowy brukowy (sześcienny) z kanalików nerki (H+E) 78
Fot. 22. Nabłonek jednowarstwowy brukowy (sześcienny) z pęcherzyków tarczycy (H+E) 78
Fot. 23. Nabłonek jednowarstwowy cylindryczny z kosmka jelitowego (H+E) 78
Fot. 24. Nabłonek jednowarstwowy wielorzędowy (dróg oddechowych) z części oddechowej jamy nosowej (H+E) 79
Fot. 25. Nabłonek jednowarstwowy wielorzędowy (dróg oddechowych) z tchawicy (H+E) 79
Fot. 26. Nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący z przełyku (H+E) 80
Fot. 27. Nabłonek wielowarstwowy płaski nierogowaciejący z przedniej powierzchni rogówki (H+E) 80
Fot. 28. Nabłonek wielowarstwowy płaski rogowaciejący ze skóry (H+E) 80
Fot. 29. Nabłonek wielowarstwowy brukowy z moczowodu (H+E) 81
Fot. 30. Nabłonek wielowarstwowy brukowy z pęcherza moczowego (H+E) 81
Fot. 31. Nabłonek wielowarstwowy cylindryczny z przewodu głównego ślinianek (H+E) 81
Fot. 32. Gruczoł łojowy (H+E) 82
Fot. 33. Gruczoł potowy (H+E) 82

4. TKANKI ŁĄCZNE

Fot. 34. Tkanka łączna mezenchymatyczna (H+E) 96
Fot. 35. Tkanka łączna galaretowata niedojrzała ze sznura pępowinowego (H+E) 96
Fot. 36. Tkanka łączna włóknista luźna z otrzewnej (H+E) 97
Fot. 37. Tkanka łączna włóknista zwarta o utkaniu regularnym – ścięgno (H+E) 98
Fot. 38. Tkanka łączna siateczkowa z węzła chłonnego (H+E) 99
Fot. 39. Tkanka łączna tłuszczowa biała (H+E) 100
Fot. 40. Tkanka tłuszczowa biała wybarwiona Sudanem III 100
Fot. 41. Tkanka tłuszczowa brunatna wybarwiona H+E 101
Fot. 42. Fragment chrząstki szklistej z zaznaczonymi jednostkami strukturalno-czynnościowymi 106
Fot. 43. Młoda chrząstka szklista z tchawicy (H+E) 109
Fot. 44. Stara chrząstka szklista z tchawicy (H+E) 109
Fot. 45. Tkanka chrząstka sprężysta z ucha wewnętrznego (orceina) 110
Fot. 46. Tkanka chrzęstna włóknista z krążka międzykręgowego (H+E) 110
Fot. 47. Szlif kostny poprzeczny – kość zbita – układ blaszek kostnych 117
Fot. 48. Tkanka kostna blaszkowata – kość zbita – szlif kostny poprzeczny – osteony 117
Fot. 49. Tkanka kostna blaszkowata – kość zbita – szlif podłużny 117
Fot. 50. Neutrofil (H+E) 126
Fot. 51. Eozynofil (H+E) 126
Fot. 52. Bazofil (H+E) 127
Fot. 53. Limfocyt (H+E) 129
Fot. 54. Monocyt (H+E) 129
Fot. 55. Rozmaz szpiku kostnego – megakariocyty (H+E) 132
Fot. 56. Rozmaz szpiku kostnego – megakariocyt (H+E) 132

5. TKANKI MIĘŚNIOWE

Fot. 57. Tkanka mięśniowa poprzecznie prążkowana szkieletowa – przekrój podłużny (hematoksylina żelazista) 136
Fot. 58. Tkanka mięśniowa poprzecznie prążkowana szkieletowa – przekrój poprzeczny – pola włókienek mięśniowych (H+E) 136
Fot. 59. Elektronogram miofibryl z zaznaczonym sarkomerem 137
Fot. 60. Tkanka mięśniowa poprzecznie prążkowana sercowa – przekrój podłużny (H+E) 140
Fot. 61. Komórki układu przewodzącego serca (hematoksylina żelazista) 141

Fot. 62. Izolowane miocyty (H+E)....143
Fot. 63. Tkanka mięśniowa gładka z jelita (H+E)....143

6. TKANKA NERWOWA
Fot. 64. Neurony gruszkowate z kory móżdżku ($AgNO_3$)....149
Fot. 65. Neuron korzonkowy z rdzenia kręgowego (fiolet krezylu)....149
Fot. 66. Neuron zwojowy (fiolet krezylu)....149
Fot. 67. Krzyże Ranviera ($AgNO_3$)....150
Fot. 68. Przekrój poprzeczny osłonek mielinowych (OsO_4)....150

7. TKANKA GLEJOWA
Fot. 69. Glej ependymalny z rdzenia kręgowego (fiolet krezylu)....152
Fot. 70. Astrocyty włókniste wybarwione metodą immunohistochemiczną na obecność GFAP....153
Fot. 71. Astrocyty włókniste wybarwione metodą Colevijna....153
Fot. 72. Oligodendroglej – glej skąpowypustkowy ($AgNO_3$)....154

8. ZAKOŃCZENIA NERWOWE
Fot. 73. Ciałko otorbione Vatera-Pacciniego z otrzewnej – preparat niekrojony (H+E)....156
Fot. 74. Elektronogram synapsy aksodendrytycznej....158

9. OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY
Fot. 75. Fragment kory czołowej z zaznaczonymi warstwami (fiolet krezylu)....168
Fot. 76. Fragment mózgowia z widoczną korą mózgu, spoidłem wielkim (ciałem modzelowatym) oraz hipokampem (fiolet krezylu)....170
Fot. 77. Hipokamp (fiolet krezylu)....174
Fot. 78. Prążkowie i ciało migdałowate (H+E)....175
Fot. 79. Śródmózgowie (H+E)....178
Fot. 80. Istota czarna (H+E)....178
Fot. 81. Most (barwienie met. Klüvera-Barrery)....180
Fot. 82. Rdzeń przedłużony – jądra oliwki z neuronami (H+E)....181
Fot. 83. Móżdżek – jądro zębate (H+E)....182
Fot. 84. Warstwy kory móżdżku: drobinowa, zwojowa, ziarnista (H+E)....183
Fot. 85. Kora móżdżku – warstwy: drobinowa, zwojowa, ziarnista (H+E)....184
Fot. 86. Rdzeń kręgowy (fiolet krezylu)....186

10. OBWODOWY UKŁAD NERWOWY (PNS)
Fot. 87. Pień nerwowy – przekrój poprzeczny (H+E)....188

11. UKŁAD KRĄŻENIA
Fot. 88. Tętnica typu sprężystego – aorta (H+E)....205
Fot. 89. Tętnica typu sprężystego – aorta (orceina)....206
Fot. 90. Tętnica typu mięśniowego (H+E)....207
Fot. 91. Porównanie tętnicy typu mięśniowego i sprężystego (H+E)....207
Fot. 92. Tętnica i żyła (H+E)....208
Fot. 93. Żyła główna dolna (H+E)....209
Fot. 94. Żyła udowa z zastawkami (H+E)....209
Fot. 95. Elektronogram naczynia włosowatego typu zróżnicowanego....211

12. UKŁAD CHŁONNY LIMFATYCZNY
Fot. 96. Grudka limfatyczna wtórna z migdałka (H+E)....221
Fot. 97. Migdałek podniebienny (H+E)....222
Fot. 98. Węzeł chłonny (H+E)....224
Fot. 99. Śledziona (H+E)....224
Fot. 100. Śledziona (H+E)....225
Fot. 101. Grasica dziecka (H+E)....228
Fot. 102. Grasica – ciałko grasicze (H+E)....228
Fot. 103. Grasica inwolucyjna (H+E)....229

13 UKŁAD POKARMOWY
JAMA USTNA
Fot. 104. Warga człowieka (H+E)....234
Fot. 105. Język – mięśnie szkieletowe poprzecznie prążkowane – przekrój poprzeczny i podłużny (H+E)....235
Fot. 106. Brodawka nitkowata – język (H+E)....235
Fot. 107. Brodawki liściasta – język (H+E)....236
Fot. 108. Brodawka grzybowata – język (H+E)....236
Fot. 109. Brodawka okolona – język (H+E)....237
Fot. 110. Ślinianka przyuszna (H+E)....250
Fot. 111. Ślinianka przyuszna (H+E)....250
Fot. 112. Ślinianka podjęzykowa (H+E)....250
Fot. 113. Ślinianka podjęzykowa (H+E)....250
Fot. 114. Ślinianka podjęzykowa (H+E)....250
Fot. 115. Ślinianka podżuchwowa (H+E)....251
Fot. 116. Ślinianka podżuchwowa (H+E)....251
PRZEŁYK
Fot. 117. Przełyk człowieka (H+E)....252
ŻOŁĄDEK WŁAŚCIWY
Fot. 118. Przejście przełyk-żołądek (H+E)....255
Fot. 119. Część denna żołądka (H+E)....256
Fot. 120. Błona śluzowa części dennej żołądka (H+E)....256
Fot. 121. Gruczoły części dennej żołądka (H+E)....257
JELITA
Fot. 122. Dwunastnica (H+E)....264
Fot. 123. Jelito czcze (H+E)....265
Fot. 124. Jelito kręte (H+E)....265
Fot. 125. Wyrostek robaczkowy (H+E)....267
Fot. 126. Jelito grube – okrężnica (H+E)....268
GRUCZOŁY ZWIĄZANE Z UKŁADEM POKARMOWYM
Fot. 127. Wątroba świni (H+E)....271
Fot. 128. Wątroba człowieka (H+E)....271
Fot. 129. Przestrzeń wrotno-żółciowa z triada wątrobową (H+E)....271
Fot. 130. Wątroba – żyła centralna (H+E)....273
Fot. 131. Pęcherzyk żółciowy (H+E)....275
Fot. 132. Trzustka (H+E)....276
Fot. 133. Trzustka (H+E)....278

14. UKŁAD ODDECHOWY
Fot. 134. Część oddechowa jamy nosowej (H+E)....280
Fot. 135. Tchawica (H+E)....284

Fot. 136. Oskrzele międzypłacikowe (H+E) 285
Fot. 137. Oskrzelik śródpłacikowy (końcowy) (H+E) 285
Fot. 138. Płuco (H+E) 287
Fot. 139. Płuca – oskrzeliki oddechowe (H+E) 287
Fot. 140. Płuca – przewody pęcherzykowe oddechowe i pęcherzyki płucne (H+E) 287

15. UKŁAD WYDALNICZY

Fot. 141. Nerka – część korowa (H+E) 291
Fot. 142. Nerka – kora, część skłębiona, część promienista (H+E) 291
Fot. 143. Ciałko nerkowe (H+E) 294
Fot. 144. Elektronogram bariery filtracyjnej 294
Fot. 145. Kora nerki – kanaliki proksymalne i wstawki (H+E) 296
Fot. 146. Nerka – część rdzenna, pętle nefonu (H+E) 296
Fot. 147. Moczowód (H+E) 300
Fot. 148. Moczowód – błona śluzowa (H+E) 300
Fot. 149. Pęcherz moczowy (H+E) 301

16. UKŁAD ROZRODCZY MĘSKI

Fot. 150. Gonada męska – jądro (H+E) 304
Fot. 151. Jądro, kanalik nasienny (H+E) 306
Fot. 152. Rozmaz plemników (H+E) 308
Fot. 153. Jądro, kanalik nasienny, komórki Leydiga (H+E) 309
Fot. 154. Kanaliki proste (H+E) 310
Fot. 155. Sieć jądra (H+E) 311
Fot. 156. Sieć jądra (H+E) 311
Fot. 157. Jądro z najądrzem (H+E) 311
Fot. 158. Kanaliki odprowadzające (H+E) 312
Fot. 159. Kanaliki odprowadzające (H+E) 312
Fot. 160. Głowa najądrza – kanaliki odprowadzające, przewód najądrza (H+E) 312
Fot. 161. Przewód najądrza (H+E) 313
Fot. 162. Nasieniowód (H+E) 313
Fot. 163. Pęcherzyki nasienne (H+E) 314
Fot. 164. Prostata (H+E) 315
Fot. 165. Prącie (H+E) 318

17. UKŁAD ROZRODCZY ŻEŃSKI

Fot. 166. Jajnik (H+E) 319
Fot. 167. Kora jajnika, pierwotne pęcherzyki jajnikowe (H+E) 320
Fot. 168. Kora jajnika, pęcherzyki jajnikowe w fazie wzrostu (H+E) 321
Fot. 169. Kora jajnika – dojrzewający pęcherzyk jajnikowy (H+E) 322
Fot. 170. Kora jajnika – dojrzały pęcherzyk jajnikowy (H+E) 323
Fot. 171. Kora jajnika – ciałko żółte (H+E) 325
Fot. 172. Kora jajnika – ciałko białawe (H+E) 326
Fot. 173. Rdzeń jajnika – część naczyniowa (H+E) 327
Fot. 174. Jajowód (H+E) 329
Fot. 175. Trzon macicy (H+E) 330
Fot. 176. Macica (H+E) 330
Fot. 177. Szyjka macicy (H+E) 333
Fot. 178. Pochwa (H+E) 334

18. GRUCZOŁY DOKREWNE

Fot. 179. Płat przedni, pośredni i część nerwowa przysadki mózgowej (azan) 337
Fot. 180. Płat przedni, pośredni i część nerwowa przysadki mózgowej (H+E) 338
Fot. 181. Płat przedni przysadki mózgowej (H+E) 339
Fot. 182. Płat przedni, pośredni i część nerwowa przysadki mózgowej (H+E) 340
Fot. 183. Płat tylny – część nerwowa przysadki mózgowej (H+E) 341
Fot. 184. Szyszynka (H+E) 343
Fot. 185. Szyszynka – piasek szyszynkowy (H+E) 343
Fot. 186. Tarczyca (H+E) 344
Fot. 187. Pęcherzyki tarczycy (H+E) 346
Fot. 188. Tarczyca – komórki parafolikularne (H+E) 346
Fot. 189. Przytarczyce (H+E) 347
Fot. 190. Przytarczyce (H+E) 348
Fot. 191. Nadnercze (azan) 349
Fot. 192. Nadnercze (H+E) 349
Fot. 193. Kora nadnercza (H+E) 350
Fot. 194. Kora nadnercza, warstwa kłębkowata (azan) 350
Fot. 195. Kora nadnercza, warstwa pasmowata (H+E) 351
Fot. 196. Kora nadnercza, warstwa siatkowata (azan) 351
Fot. 197. Rdzeń nadnerczy (azan) 353

19. POWŁOKA WSPÓLNA CIAŁA

Fot. 198. Naskórek z okolicy podeszwy (H+E) 357
Fot. 199. Naskórek z okolicy brzucha (H+E) 357
Fot. 200. Skóra gruba nieowłosiona (H+E) 366
Fot. 201. Skóra cienka owłosiona (H+E) 366
Fot. 202. Ciałko blaszkowate Vater-Paciniego (H+E) 368
Fot. 203. Tkanka podskórna (H+E) 370
Fot. 204. Włos – przekrój podłużny (H+E) 371
Fot. 205. Przekrój poprzeczny przez włos (H+E) 372
Fot. 206. Korzeń włosa – przekrój poprzeczny (H+E) 373
Fot. 207. Gruczoł łojowy (H+E) 376
Fot. 208. Gruczoł potowy – ekrynowy – część wydzielnicza (H+E) 377
Fot. 209. Gruczoł potowy – apokrynowy (H+E) 378
Fot. 210. Gruczoł mlekowy czynny 380
Fot. 211. Gruczoł mlekowy nieczynny (H+E) 381

INDEKS RYCIN

2. CYTOFIZJOLOGIA

Ryc. 1. Schemat budowy błony komórkowej 39
Ryc. 2. Rodzaje transportu ze względu na kierunek i liczbę transportowanych cząsteczek 42
Ryc. 3. Schemat działania kanałów białkowych 42
Ryc. 4. Schemat działania nośnika białkowego 43
Ryc. 5. Etapy endocytozy klatrynozależnej 45
Ryc. 6. Typy połączeń międzykomórkowych 47
Ryc. 7. Aktywacja białek wiążących GTP 48
Ryc. 8. Receptory błonowe 51
Ryc. 9. Przekrój poprzeczny przez łodygę rzęski ruchomej 61
Ryc. 10. Przekrój podłużny przez mikrokosmki 62
Ryc. 11. Schemat transportu przez pory jądrowe 64
Ryc. 12. Szlaki apoptozy 72

INDEKS TABEL

Tab. 1. Opis podstawowych barwników stosowanych w histologii 28
Tab. 2. Pozostałe rodzaje śmierci komórkowej i ich cechy charakterystyczne 70
Tab. 3. Rodzaje nabłonków, ich funkcje oraz przykładowe miejsce występowania 77
Tab. 4. Zawartość ziaren w ludzkich granulocytach 124
Tab. 5. Ważniejsze czynniki wpływające na hemopoezę..133
Tab. 6. Procentowa zawartość mięśni czerwonych i białych w wybranych grupach mięśni 139
Tab. 7. Porównanie cech charakterystycznych trzech rodzajów tkanki mięśniowej 144
Tab. 8. Różnice w ogólnej budowie ściany tętnicy i żyły.....210
Tab. 9. Porównanie układu krwionośnego i limfatycznego 213
Tab. 10. Typy immunoglobulin ludzkich.....215
Tab. 11. Mechanizmy odporności immunologicznej.....216
Tab. 12. Typy odporności immunologicznej 217
Tab. 13. Komórki zaangażowane w reakcje immunologiczne 217
Tab. 14. Przykłady ważniejszych hormonów układu pokarmowego i ich funkcje.....270
Tab. 15. Hormony produkowane przez przysadkę mózgową (część gruczołowa) 341
Tab. 16. Neurhormony produkowane przez podwzgórze, a magazynowane przez przysadkę mózgową (część nerwowa).....341
Tab. 17. Hormony produkowane przez korę nadnerczy i ich działanie 353
Tab. 18. Pobudzenie receptorów adrenergicznych przez katechoalminy 354
Tab. 19. Charakterystyka komórek trzustkowych.....354