



MF

UNIVERZA V LJUBLJANI
Medicinska fakulteta

HISTOLOGIJA

UČBENIK za študente 1. letnika EMŠ MEDICINA

Danijel Petrovič

Ines Cilenšek

Ana Marija Peterlin

Jernej Letonja

Ljubljana, 2025

HISTOLOGIJA

Učbenik za študente 1. letnika EMŠ Medicina

AVTORJI:

Prof. dr. Danijel Petrovič, dr. med., specialist interne medicine, kardiologije in vaskularne medicine

Doc. dr. Ines Cilenšek, dr. vet. med., dipl. fiziot.

Asist. Ana Marija Peterlin, dr. med., specializantka klinične genetike

Asist. Jernej Letonja, dr. med., specializant radiologije

UREDNIK:

Prof. dr. Danijel Petrovič, dr. med.

TEHNIČNI UREDNIK:

Miha Krkovič, univ. dipl. biol.

LEKTOR:

Jože Faganel, prof. slovenščine in francoščine, višji strok. sod. specialist ZRC SAZU (v pokoju)

GRAFIČNO OBLIKOVANJE:

Vladana Dimitrijevič, dipl. obl. vizual. kom.

© Inštitut za histologijo in embriologijo UL MF, 2025. Vse pravice pridržane.

Izdajatelj: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Inštitut za histologijo in embriologijo

Založnik: Založba UL MF, Ljubljana, 2025

1. izdaja

Mikrografije so posnetki preparatov iz zbirke za študente Inštituta za histologijo in embriologijo Medicinske fakultete v Ljubljani in so zakonsko zaščitena lastnina Medicinske fakultete v Ljubljani, zato je kakršnokoli objavljanje slik, brez privolenja Medicinske fakultete v Ljubljani, zakonsko prepovedano.

Publikacija je brezplačna.

Dostopno na: <https://www.mf.uni-lj.si/o-studiju/ems-program-medicina/predmetnik/1-letnik/obvezni-predmeti/histologija-embriologija>

S soglasjem Inštituta za histologijo in embriologijo UL MF in v skladu z Režimom študija je publikacija s študijskim letom 2024/2025 uvrščena med temeljna učna gradiva za predmet Histologija in embriologija.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

[COBISS.SI-ID 231486211](#)

ISBN 978-961-93276-4-7 (PDF)

Recenzenti

Pri ustvarjanju učbenika Histologije so nam pomagali številni recenzenti. Njihovo sodelovanje pri kritičnem in vestnem pregledovanju posameznih poglavij je bilo izjemnega pomena pri ustvarjanju učbenika Histologije. Vsem se iskreno zahvaljujemo.

Recenzenti po poglavjih so bili naslednji:

Epiteliji

Prof. dr. Peter Veranič, Inštitut za biologijo celice
Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Prof. dr. Ruda Zorc Pleskovič, Inštitut za histologijo in
embriologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Vezivo

Prof. dr. Jože Pižem, Inštitut za patologijo Medicinske
fakultete Univerze v Ljubljani

Prof. dr. Ruda Zorc Pleskovič, Inštitut za histologijo in
embriologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Hrstančevina

Doc. dr. Armin Alibegović, Inštitut za sodno medicino
in toksikologijo Medicinske fakultete Univerze v
Ljubljani

Kostnina

Doc. dr. Nejc Umek, Inštitut za anatomijo Medicinske
fakultete Univerze v Ljubljani

Prof. dr. Matej Drobnič, Ortopedska klinika UKC
Ljubljana in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani

Kri

Izr. prof. dr. Irena Preložnik Zupan, Klinični oddelek za
hematologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Hemopoeza

Izr. prof. dr. Irena Preložnik Zupan, Klinični oddelek za
hematologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Prof. dr. Ruda Zorc Pleskovič, Inštitut za histologijo in
embriologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Mišičnina

Doc. dr. Nejc Umek, Inštitut za anatomijo Medicinske
fakultete Univerze v Ljubljani

Prof. dr. Ruda Zorc Pleskovič, Inštitut za histologijo in
embriologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Obtočila

Prof. dr. Aleš Blinc, Klinični oddelek za žilne bolezni,
Interna klinika, UKC Ljubljana

Prof. dr. Marjeta Zorc, MC Medicor, Mednarodni
center za kardiovaskularne bolezni

Prof. dr. Peter Veranič, Inštitut za biologijo celice
Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Osnove živčevja

Prof. dr. Fajko Bajrovič, Inštitut za patološko fiziologijo
Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Prof. dr. Aleksandra Milutinović Živin, Inštitut za
histologijo in embriologijo Medicinske fakultete
Univerze v Ljubljani

Imunski sistem

Prof. dr. Tadej Avčin, Klinični oddelek za alergologijo,
revmatologijo in klinično imunologijo, Pediatrična
klinika, UKC Ljubljana

Koža

Prof. dr. Boštjan Luzar, Inštitut za patologijo
Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Prof. dr. Ruda Zorc Pleskovič, Inštitut za histologijo in
embriologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Endokrine žleze

Prof. dr. Tomaž Kocjan, Klinični oddelek za
endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Interna
klinika, UKC Ljubljana

Prebavila

Doc. dr. Jera Jeruc, Inštitut za patologijo Medicinske
fakultete Univerze v Ljubljani

Prof. dr. Boštjan Luzar, Inštitut za patologijo
Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Prof. dr. Erika Cvetko, Inštitut za anatomijo Medicinske
fakultete Univerze v Ljubljani

Dihala

Prof. dr. Mitja Košnik, Katedra za interno medicino
Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Prof. dr. Ruda Zorc Pleskovič, Inštitut za histologijo in
embriologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Sečila

Prof. dr. Metka Volavšek, Inštitut za patologijo
Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Doc. dr. Simon Hawlina, Klinični oddelek za urologijo,
Kirurška klinika, UKC Ljubljana

Asist. Maja Freljh, Inštitut za patologijo Medicinske
fakultete Univerze v Ljubljani

Moška spolovila

Asist. Robert Kordič, Klinični oddelek za urologijo,
Kirurška klinika, UKC Ljubljana

Prof. dr. Erika Cvetko, Inštitut za anatomijo Medicinske
fakultete Univerze v Ljubljani

Ženska spolovila

Doc. dr. Sebastjan Merlo, Onkološki inštitut

Doc. dr. Anja Boc, Inštitut za anatomijo Medicinske
fakultete Univerze v Ljubljani

Prim. Simona Šramek-Zatler, Oddelek za patologijo in
citologijo, Splošna bolnišnica Celje

PREDGOVOR

V zadnjih desetletjih je napredek medicine in naravoslovnih znanosti izjemno hiter. Učbenik Histologije je nastal zaradi potrebe po novejšem in res sodobnem učbeniku Histologije, saj je od izdaje našega prejšnjega učbenika minilo že več kot 20 let. Histologija je temeljna veda, ki omogoča vpogled v mikroskopsko zgradbo človeškega telesa in razumevanje povezav med strukturo in funkcijo različnih tkiv in organov.

Pri pisanju učbenika smo avtorji črpali navdih iz različnih tujih učbenikov, kot npr. *Histology for pathologists* (urednik Stacey E. Mills), *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas* (avtor Anthony Mescher), *The Human Body* (avtor Bruce Carlson). Pri pisanju učbenika so nam pomagali številni recenzenti, učitelji na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani. Njihov prispevek je izjemno pomemben, saj zagotavlja bolj poenoteno vsebino in terminologijo na naši fakulteti.

V učbeniku smo avtorji želeli poleg pomembnih histoloških struktur in tkiv prikazati tudi njihov funkcionalni pomen. Pri pisanju učbenika smo imeli v mislih potrebe študentov po kliničnem osmišljenju tega temeljnega predmeta. Zavedamo se, da bodo študenti, ki bodo uporabljali naš učbenik pri študiju, kmalu postali zdravniki na različnih področjih medicine.

Učbenik Histologije je v prvi vrsti namenjen študentom medicine pri predmetu Histologija in embriologija. Enovitega magistrskega študijskega programa Medicina na Medicinski fakulteti Univerze v Ljubljani, prav tako pa je namenjen študentom medicine pri predmetih Funkcionalna in klinično-aplikativna histologija in anatomija ter Struktura in funkcija živčevja.

V učbeniku smo uporabljali sodobno medicinsko terminologijo, ki jo hkrati uporabljamo tudi pri pouku na Medicinski fakulteti in v klinični praksi. Izrazi in strokovni termini so v skladu s Slovenskim medicinskim slovarjem (Ljubljana, 2002) in terminološkimi gesli portala Fran (Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša ZRC SAZU). Hkrati smo želeli strokovno izrazoslovje čim bolj poenotiti zato, da bi uporabljali identične oz. čim bolj podobne termine tudi na ostalih katedrah in inštitutih Medicinske fakultete in v kliničnih ustanovah. V ta namen smo se veliko pogovarjali in usklajevali s številnimi učitelji na Medicinski fakulteti, ki so bili hkrati tudi recenzenti posameznih poglavij učbenika, in tudi z dolgoletnim lektorjem medicinskih publikacij Jožetom Faganelom, ki je pridobil po potrebi tudi mnenje jezikoslovcev specialistov.

Za fotografije skeletne mišičnine bi se zahvalili doc. dr. Nejcu Umeku iz Inštituta za anatomijo.

Za večkratno in natančno pregledovanje Učbenika Histologije bi se avtorji radi zahvalili še sodelavcem iz Inštituta za histologijo in embriologijo Marjeti Kuhar, univ. dipl. org., ing. kem. teh., Melini Bešić, univ. dipl. biol., Mihi Tešarju, univ. dipl. etnol. in kult. antrop., asist. mag. Petri Nussdorfer, univ. dipl. biol., asist. razisk. dr. Dejanu Bregarju, univ. dipl. ing. zooteh. ter študentu medicine Janu Leskošku.

Avtorji *Danijel Petrovič, Ines Cilenšek, Ana Marija Peterlin, Jernej Letonja*

KAZALO

1. EPITELIJI IN ŽLEZE.....	1
2. VEZIVA.....	12
3. HRUSTANČEVINA	21
4. KOSTNINA	31
5. KRI.....	44
6. HEMOPOEZA	54
7. MIŠIČNINA	64
8. OBTOČILA.....	78
9. OSNOVE ŽIVČEVJA	90
10. LIMFATIČNI SISTEM.....	104
11. KOŽA	125
12. ENDOKRINE ŽLEZE	138
13. PREBAVILA.....	152
14. DIHALA.....	185
15. SEČILA	203
16. MOŠKA SPOLOVILA	216
17. ŽENSKA SPOLOVILA.....	236

1

EPITELIJI IN ŽLEZE

(*Textus epithelialis et epithelium glandulare*)

Ana Marija Peterlin

UVOD

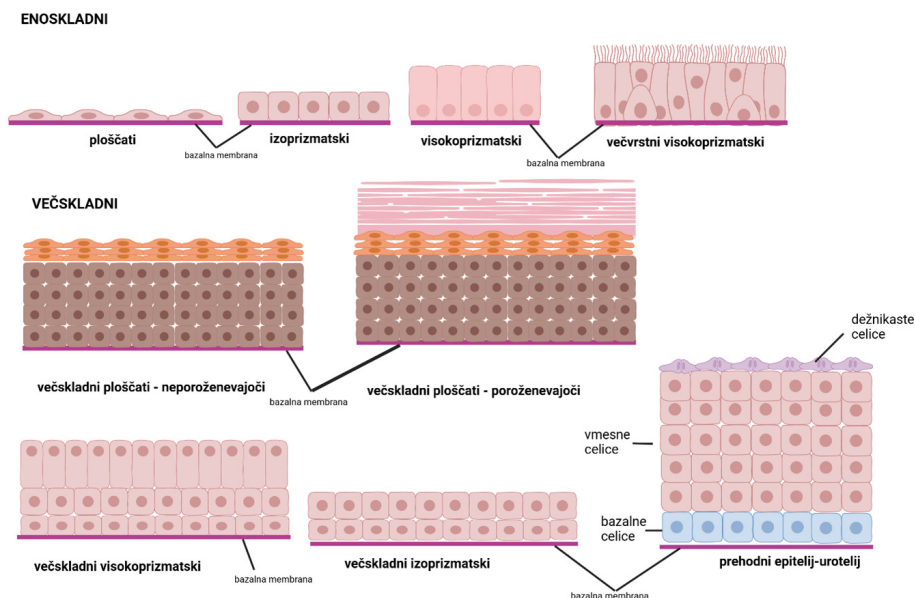
Epiteliji so iz celic, ki pokrivajo zunanje in notranje površine telesa. Epitelijske celice so razporejene tesno druga ob drugi, povezavo med njimi pa dodatno utrjujejo medcelični stiki. Med celicami je zelo malo medceličnine. Ležijo na bazalni membrani, ki epitelije povezuje s spodaj ležečim vezivnim tkivom. Epiteliji večinoma nimajo lastnih krvnih in limfnih žil. Prehranjujejo se z difuzijo iz kapilar, ki se nahajajo v vezivnem tkivu. Funkcije epitelijev so zaščita, selektiven prenos snovi skozi celice, absorpcija, izločanje hormonov, sluzi, encimov ter sprejemanje in zaznavanje dražljajev. Delimo jih na krovne, žlezne in čutne epitelije.

KROVNI EPITELIJI

Krovne epitelije razvrstimo glede na število plasti celic in glede na njihovo obliko.

Enoskladni epitelij je glede na obliko celic lahko enoskladni ploščati, enoskladni izoprizmatški ali enoskladni visokoprizmatški (Slika 1.1, Tabela 1.1). Posebna oblika enoskladnega epitelija je **večvrstni visokoprizmatški** ali **respiratorni epitelij**. Večvrstni visokoprizmatški epitelij se imenuje zato, ker so jedra v več vrstah. Vse celice imajo stik z bazalno membrano, nimajo pa vse celice stika s prosto površino telesa ali s svetlino organa (Slika 1.1, Tabela 1.1).

Večskladne epitelije razdelimo glede na obliko površinske plasti celic na večskladni ploščati poroženevajoči in neporoženevajoči večskladni izoprizmatški, večskladni visokoprizmatški in prehodni epitelij (Slika 1.1, Tabela 1.1). Če meje med epitelijskimi celicami niso jasno vidne, se o vrsti epitelija odločamo po obliki jeder, ki so prilagojena obliki celic (ploščata, okrogla, podolgovata). Posebna oblika večskladnega epitelija je **prehodni epitelij** – **urotelij**. Zgrajen je iz 3 različnih vrst epitelijskih celic, in sicer iz: površinskih celic, vmesnih celic in bazalnih celic. Površinske dežnikaste epitelijske celice oblikujejo vrhno neprepustno plast urotelija, ki je v stiku s sečem. Vmesne celice, ki oblikujejo različno število skladov glede na napolnjenost mehurja, so poligonalne oblike. Bazalne celice so majhne celice izoprizmatške oblike, ki oblikujejo en sklad celic in ležijo na bazalni membrani. V skrčenem mehurju gradi urotelij 5–7 skladov celic. Ko pa se mehur napolni, se struktura epitelija preuredi tako, da ga gradijo 2–3 skladi celic.



Slika 1.1. Vrste epitelijev.

Tabela 1.1: Vrste krovnih epitelijev, nekatera nahajališča in glavne funkcije.

Glavna značilnost	Glede na obliko celic	Nahajališče	Funkcija
Enoskladni	ploščati	Krvne in limfne žile (endotelij), plevra in peritonej (mezotelij).	Aktivni prenos snovi (mezotelij in endotelij), izločanje bioaktivnih molekul, lažji premiki visceralnih organov (mezotelij).
	izoprizmatški	Površina jajčnika, izvodila mnogih žlez.	Izločanje, absorpcija, zaščita.
	visokoprizmatški	Večji del prebavne cevi, jajcevod.	Zaščita, vlaženje, izločanje, absorpcija.
Večskladni	ploščati poroženevajoči	Povrhnjica kože (epidermis).	Zaščita (mehanska, pred izgubo vode).
	ploščati neporoženevajoči	Ustna votlina, požiralnik, grlo, nožnica, analni kanal.	Zaščita, izločanje, vlaženje površin.
	izoprizmatški	Izvodila žlez znojnic.	Zaščita, absorpcija, izločanje.

Glavna značilnost	Glede na obliko celic	Nahajališče	Funkcija
	prehodni (urotelij)	Ledvični meh, sečevoda, sečni mehur.	Zaščita, raztegljivost.
	visokoprizmatški	Veznica.	Zaščita.
Večvrstni		Nosna votlina, prevodni del dihalne poti, velika izvodila žlez.	Zaščita, izločanje, (v dihalih: prenos prašnih delcev preko delovanja migetalk).

POLARNOST EPITELIJSKIH CELIC

Polarnost je pomembna značilnost epitelijev, saj opredeljuje značilnosti posameznih celičnih površin. Celice epitelijev imajo apikalno površino, lateralno površino in bazalno površino. Vsaka od naštetih celičnih površin ima specifične biokemijske lastnosti, ki skupaj s prostorsko usmeritvijo epiteljskih celic vzpostavijo funkcionalno polarnost apikalne, lateralne in bazalne celične površine. Apikalna površina ima vedno stik s prosto površino telesa ali svetlino organa. Značilnost lateralne površine so medcelični stiki, ki omogočajo trdno povezavo in stike med sosednjimi epiteljskimi celicami ter služijo kot pregrada proti prostemu prehodu snovi med sosednjimi celicami epitelijev. Bazalna površina leži na bazalni membrani in sidra epiteljske celice v spodaj ležeče vezivno tkivo.

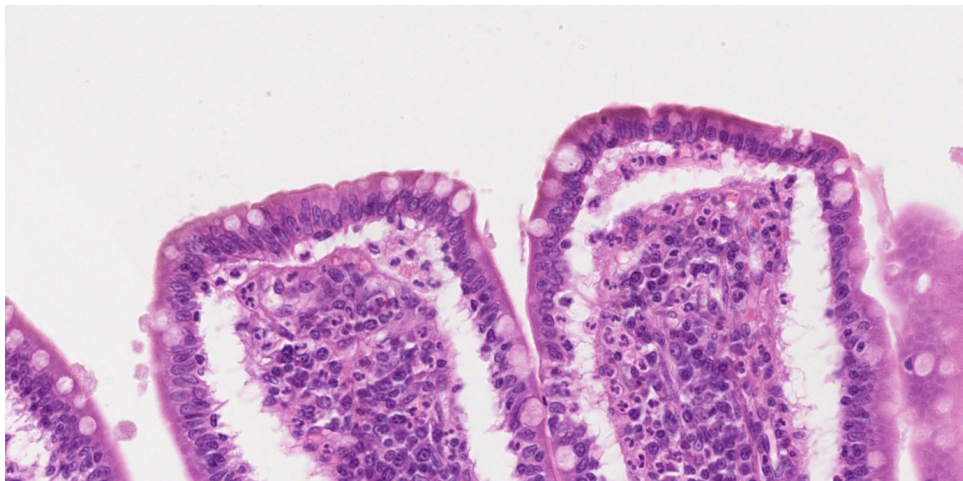
Strukture na površju epiteljskih celic

Strukture na površju epiteljskih celic delimo glede na nahajališče na **apikalne**, **lateralne** in **bazalne**.

Apikalne strukture

Mikrovilusi

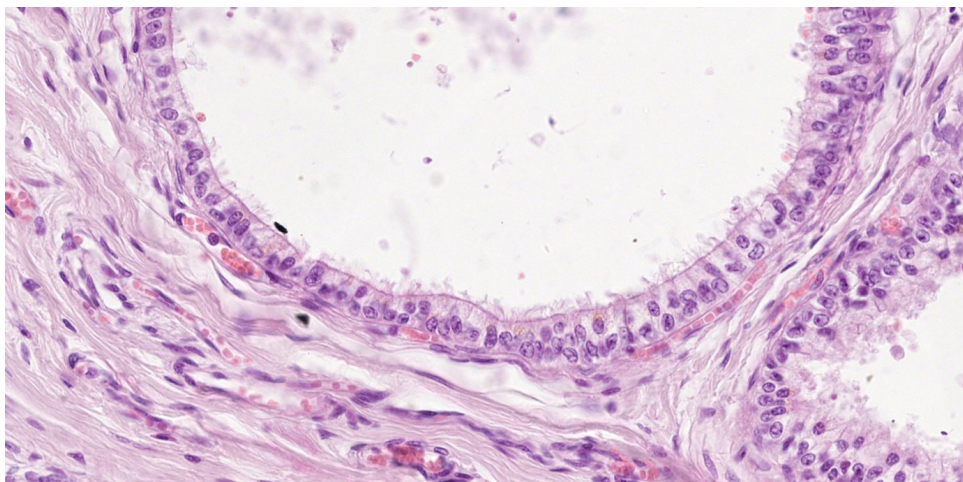
Mikrovilusi so z membrano obdane 1–3 µm visoke in 0.1 µm široke cilindrične izbokline, ki se nahajajo predvsem na celicah s **sekrecijsko** in **resorpcijsko funkcijo**, kot so epiteljske celice tankega črevesa. Apikalno površino epitelija povečajo do 20-krat. Obdani so z **glikokaliksom**, ki je tanka, puhasta, gelu podobna plast na površju mikrovilusov. Sestavljen je iz glikoproteinov in proteoglikanov, ki so pritrjeni na proteine celične membrane, ter glikolipidov, ki so povezani z lipidno osnovo celične membrane. Preko glikokaliksa so celice v stiku z zunajceličnimi molekulami. Posameznih mikrovilusov pod svetlobnim mikroskopom ne razločimo, jih pa skupaj z obdajajočim glikokaliksom vidimo kot ščetkasti obrobek (Slika 1.2).



Slika 1.2. Ščetkasti obrobek na površju epitelijskega tankega črevesa. Barvanje s HE.

Stereociliji

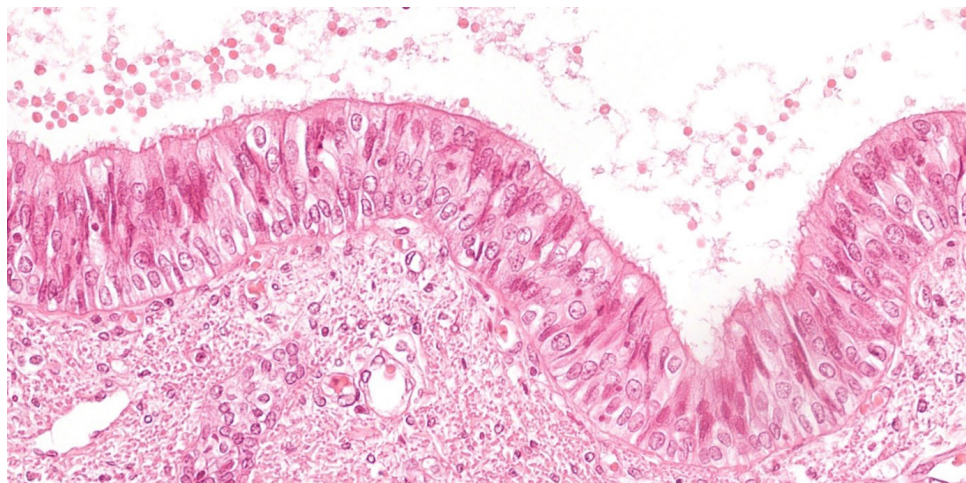
Stereociliji so dolgi, nitasti, negibni izrastki epitelijskih celic, ki povečujejo resorpcijsko površino (epitelij nadmodka) oz. sodelujejo pri sprejemanju in zaznavanju dražljajev (čutni epitelij polža v notranjem ušesu). Po zgradbi so to dolgi mikrovilusi. Pod svetlobnim mikroskopom so vidni kot skupki dolgih, tankih podaljškov, ki spominjajo na vlakna čopiča (Slika 1.3).



Slika 1.3. Stereociliji na površini epitelijskih celic v nadmodku. Barvanje s HE.

Migetalk (ciliji, kinociliji)

Migetalk so gibljivi, nitasti izrastki, dolgi 5–10 μm in široki 0,1 μm . Zgrajene so iz **teles** (**aksoneme**), ki je pričvrščeno na **bazalno telo**. Telo migetalk oblikuje 9 parov cilindrično razporejenih mikrotubulov s parom mikrotubulov v sredini (**zgradba 9 + 2**). Bazalno telo je sestavljeno iz 9 cilindrično razporejenih tripletov mikrotubulov. Koordinirano gibanje migetalk v respiratornem epiteliju pomaga premikati sluz, prah in ostanke odluščenih ali odmrlih celic. V jajcevodu pomagajo premikati jajčno celico proti maternici. Pod svetlobnim mikroskopom jih vidimo kot tanke podaljške apikalne membrane celic (Slika 1.4).



Slika 1.4. Migetalke na površini respiratornega epitelijskega sapnika. Barvanje s HE.

Lateralne strukture

Tesni stik (*zonula occludens*)

Tesni stiki se nahajajo v epitelijskih celicah najbolj **apikalno** in potekajo kot **pas** (*zonula*) okoli celice. Gradijo jih transmembranski proteini klavdini in okcludini, ki so preko aktinskih filamentov povezani z znotrajceličnim citoskeletom, kar zagotavlja tesnim stikom večjo trdnost. Celični membrani obeh celic, ki tvorita tesni stik, se na mestu stika tesno približata, medcelični prostor pa na tem mestu navidezno izgine. Tesni stiki **preprečujejo difuzijo** ionov in molekul po paracelularnih/vmesnih prostorih med celicami in delijo celično membrano na apikalno in bazolateralno domeno (oblikovanje celične polarnosti). Pomembni so med epitelijskimi celicami krvno-možganske pregrade, prebavil, dihal in med celicami proksimalnih zvijih ledvičnih cevč, kjer pa je značilno, da so za določene ione prepustni (Slika 1.5).

Priležni stiki

Skupino medceličnih stikov, katerih glavna naloga je zagotoviti trdnost povezave med epitelijskimi celicami, imenujemo priležni stiki. Epitelijem s tem omogočajo večjo **mehansko trdnost, odpornost na raztezne sile in trenje**. Med priležne stike uvrščamo **pasaste priležne stike, adherentne fascije in dezmosome**. Skupno jim je, da so zgrajeni iz **celičnih adhezijskih molekul** (transmembranskih proteinov kadherinov) in **filamentov** (aktinskih ali intermediarnih), ki so med sabo povezani preko vmesnega **plaka** (plošče).

Pasasti priležni stik (*zonula adherens*) se nahaja bazalno od tesnega stika. Oblikuje pas okoli celice, kjer se 2 sosednji celični membrani sicer približata, ampak ne zlijeta. Medcelično povezavo oblikujejo transmembranski proteini kadherini, ki so preko proteinov plaka (kateninov) povezani z aktinskimi filamenti. Slednji se pripenjajo na citoskelet (Slika 1.5).

Adherentna fascija (*fascia adherens*) je po zgradbi in funkciji podobna pasastemu priležnemu stiku, a ne obkroža celotne celice. Nahaja se samo v stičnicah med srčnimi mišičnimi celicami (kardiomiociti) (Slika 1.5).

Dezmosom (*macula adherens*) predstavlja najbolj čvrsto povezavo med dvema celicama. Medcelično povezavo oblikujeta transmembranska proteina iz družine kadherinov (dezmoglein in dezmozolin), ki sta preko plaka, ki ga tvorijo dezmozoplakin in drugi plakni proteini, povezana z intermediarnimi filamenti (močnejša povezava kot preko aktinskih filamentov). Dezmosomi igrajo pomembno vlogo v povrhnjici kože, prisotni pa so tudi v stičnicah med celicami srčne mišičnine (Slika 1.5).

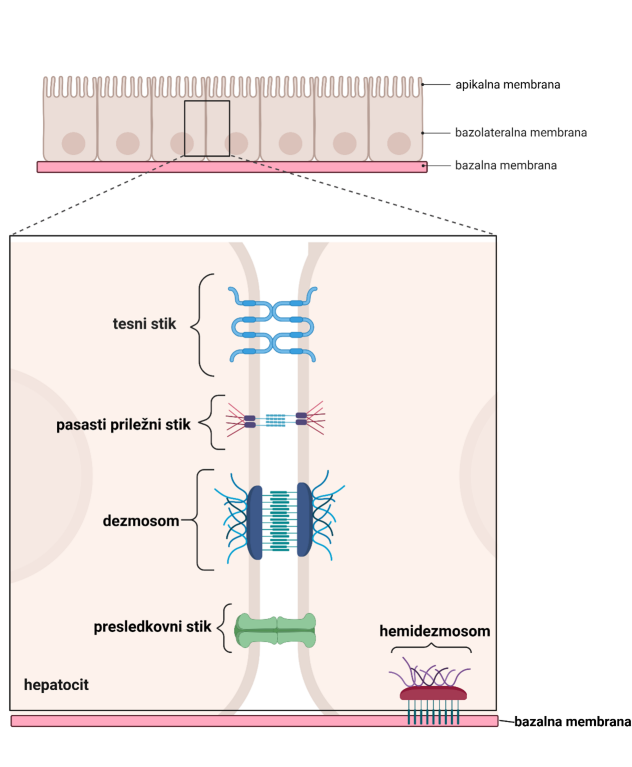
Presledkovni stik (komunikacijski stik, neksus)

Presledkovni stiki omogočajo **neposredno komunikacijo** med sosednjimi celicami v tkivu. Presledkovni stik sestavlja 6 krožno povezanih transmembranskih proteinov (koneksinov), ki oblikujejo strukturo **konekson**. 2 koneksona tvorita kanalček, ki povezuje sosednji celici in omogoča prenos snovi med celicami (ioni, aminokisline, hormoni). Odpiranje in zapiranje kanalčkov je natančno uravnavano. Nahajajo se med celicami srčne in gladke mišičnine, kjer imajo ključno vlogo pri zagotavljanju sinhronega krčenja mišičnine ter med živčnimi celicami (Slika 1.5).

Bazalne strukture

Hemidezmosom

Hemidezmosom je podoben po dolžini razpolovljenemu dezmosomu. Transmembranski proteini so integrini, ki se primarno vežejo na molekule laminina v bazalni lamini (Slika 1.5).

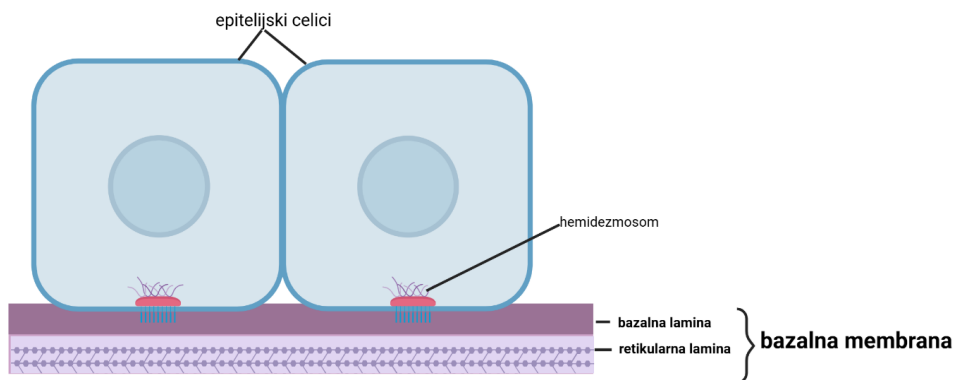


Slika 1.5. Medcelični stiki in stik epitelijskih celic z bazalno membrano.

Bazalna membrana

Naloga bazalne membrane je strukturna podpora in povezava epitelijske celice s spodaj ležečim vezivom. Pomembna je za organizacijo, diferenciacijo in vzpostavitev polarnosti epitelijskih celic ter je strukturna podlaga za obnavljanje epitelijske celice. Nima krvnih žil, omogoča pa pritok hranil, metabolitov in drugih molekul v epitelij in iztekanje iz njega, pri čemer deluje kot selektivna difuzijska pregrada. Zgrajena je iz dveh plasti – **bazalne lamine** in **retikularne lamine**. Bazalno lamino sestavljajo kolagenska vlakna (kolagen tipa IV), proteoglikani in multiadhezivni glikoproteini. Laminini in fibronektin povezujejo bazalno lamino tako s kolagenskimi vlakni kot tudi z integrini zunajceličnega matriksa in s tem omogočajo pričvrstitev celic epitelijske na zunajcelični matriks. Gradnike bazalne lamine sintetizirajo epitelijske celice. **Retikularna lamina** je zgrajena iz retikulinskih vlaken (kolagen tipa III). Kolagenska vlakna tipa VII jo povezujejo z bazalno lamino. Gradnike retikularne lamine sintetizirajo celice veziva (fibroblasti).

Bazalna membrana se pod svetlobnim mikroskopom redko jasno razloči v preparatih, barvanih s hematoksilin-eozinom. Lepše se prikaže z barvanjem po PAS-u (*angl.* periodic acid Schiff, PAS) ali s srebrenjem (Slika 1.6).



Slika 1.6. Zgradba bazalne membrane.

Obnavljanje epitelijske celice

Po manjši poškodbi se epitelij lahko obnavlja z mitotsko delitvijo preostalih nepoškodovanih celic. Če je epitelij večskladen, se mitotsko delijo celice najglobljega bazalnega sklada. Če je epitelij enoskladen, se obnavlja iz matičnih celic.

ŽLEZNI EPITELIJI IN ŽLEZE

Žlezne epitelije gradijo epitelijske celice, ki so visoko specializirane za izločanje specifičnih presnovkov. Žlezni epitelij se med embrionalnim razvojem oblikuje z ugreznjenjem krovnega epitelijskega v vezivo, kjer sledi diferenciacija epitelijskih celic. Najprej nastane **epitelijski brstič**, ki nato oblikuje **epitelijski pecelj** in prodira vse globlje v vezivo. Celice, ki se nahajajo najgloblje, se preoblikujejo v **sekrecijske celice** in oblikujejo sekrecijski del žlez. Iz celic, ki se nahajajo bolj visoko proti prosti površini epitelijske, se oblikujejo **žlezna izvodila**.

Glede na smer izločanja delimo žleze na žleze z zunanjim in žleze z notranjim izločanjem.

Žleze z zunanjim izločanjem (eksokrine žleze) tekom embrionalnega razvoja ohranijo povezavo s prostimi površinami, imajo torej razvit sistem izvodil. **Žleze z notranjim izločanjem (endokrine žleze)** med embrionalnim razvojem ne ohranijo povezave s prostimi površinami, torej nimajo izvodila. Svoje produkte izločajo neposredno v kri ali limfo, po kateri dosežejo tarčne organe.

Eksokrine žleze (žleze z zunanjim izločanjem)

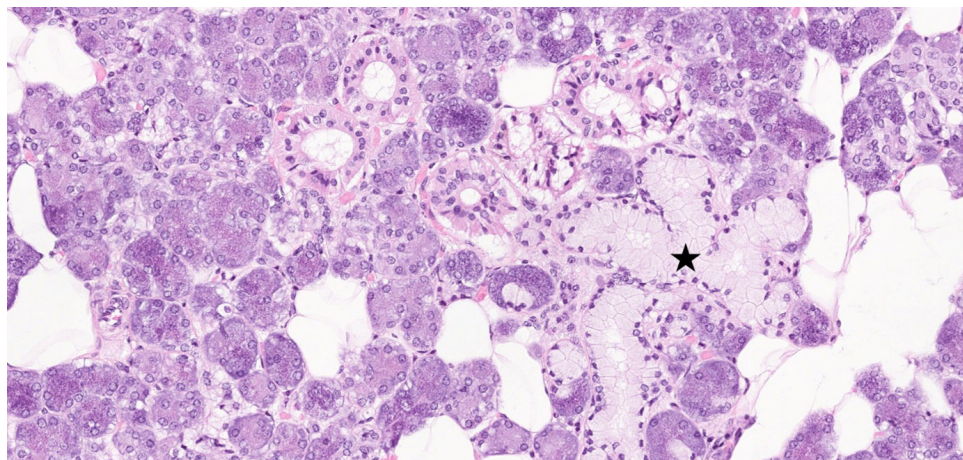
Eksokrine žleze lahko delimo glede na: položaj ali odnos s krovnim epitelijem, število žleznih celic, kemično sestavo in način izločanja, razvejanost ter obliko sekrecijskega dela.

Glede na položaj ali odnos s krovnim epitelijem ločimo: **endoeptelijske žleze** (časiče), ki ležijo razporejene med epitelijskimi celicami (Slika 1.2) in **eksoepitelijske žleze** (žleze slinavke), ki imajo žlezna izvodila povezana s prosto površino.

Glede na število žleznih celic so žleze **enocelične** in **večcelične**. **Enocelične** žleze so žleze časiče v dihalni poti, tankem črevesu (Slika 1.2) in veznici. Večje **večcelične** žleze so ponavadi zgrajene iz epitelijskih celic žleznega in krovnega epitelija. Celice žleznega epitelija oblikujejo sekrecijski del žlez, celice krovnega epitelija pa sistem izvodil. Žlezne dele obdaja vezivna ovojnica iz čvrstega veziva, ki se ugreza v parenhim in razdeli žlezo na režnje (lobuse) in režnjiče (lobuluse). Večje večcelične žleze so: obušesna, podčeljustna, podjezična slinavka, solznica, eksokrini del trebušne slinavke in jetra.

Glede na kemično sestavo produkta žleze ločimo: **mukozne, albuminozne (serozne) in mešane žleze**. Mukozne žleze izločajo mucinogen. Mukozne žleze so časiče, majhne žleze slinavke v jeziku, trdem in mehkem nebu, žleze v žrelu in požiralniku ter Brunnerjeve žleze v dvanajstniku. Albuminozne žleze izločajo s proteini in glikoproteini bogato vodeno tekočino. **Čiste albuminozne žleze** so eksokrini del trebušne slinavke, obušesna slinavka in žleza solznica.

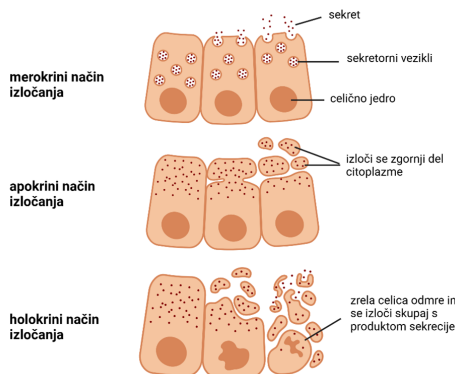
Mešane žleze sestavljajo serozni in mukozni deli žlez. Mešani žlezi sta podjezična in podčeljustna slinavka, male žleze slinavke v ustni sluznici in sluznici nazofarinksa ter v apeksu jezika. Žleze, v katerih prevladujejo mukozni tubuli, so albuminomukozne žleze. Žleze, pri katerih prevladujejo serozni acinusi, imenujemo mukoalbuminozne žleze (Slika 1.7).



Slika 1.7. Mešana (mukoalbuminozna) žleza. Z zvezdico so označeni mukozni tubuli med seroznimi acinusi. Barvanje s HE.

Glede na način izločanja produktov delimo žleze na: **merokrine**, **apokrine** in **holokrine**.

Merokrini način izločanja je najbolj pogost (tako izločajo npr. obušesna slinavka, žleze znojnice). Izločanje poteka z eksocitozo. Pri **apokrinem načinu** se izloči zgornji del citoplazme. Primer za apokrino izločanje so žleze dišavnice. Mlečna žleza je primer apokrinega (izločanje maščob v mleko) in merokrinega izločanja (izločanje beljakovin v mleko). Pri **holokrinem načinu** secernirajoča celica odmre in se izloči. Holokrini način izločanja je prisoten samo v žlezah lojnicah in modificiranih žlezah lojnicah (Slika 1.8).



Slika 1.8. Delitev žlez glede na način izločanja produkta.

Glede na obliko sekrecijskega dela so žleze: **cevaste** (tubularne), **mešičkaste** (alveolne ali acinarne) in **cevasto mešičkaste** (tubuloalveolne ali tubuloacinarne).

Glede na razvejanost izvodila so žleze **enostavne** (imajo samo eno nerazvejano izvodilo) in **sestavljene** (žlezna izvodila so razvejana).

Žleze slinavke

Med eksokrine žleze uvrščamo žleze slinavke, ki proizvajajo slino. Slina ima pomembno **prebavno** (izločanje encimov, vlaženje grgljaja hrane) in **imunsko** vlogo (protitelesa IgA) ter tudi **vlogo pufra** (normalen pH sline je med 6,5 in 6,9). Ločimo 3 pare velikih žlez slinavk: obušesna slinavka (*glandula parotis*), podjezična slinavka (*glandula sublingualis*) in podčeljustna (*glandula submandibularis*). Na površini žleze slinavke obdaja ovojnica iz čvrstega veziva, ki se ugreza v notranjost v obliki pretinov in razdeli žleze na režnje (*lobuse*) in režnjiče (*lobuluse*). Žleze slinavke so sestavljene iz sekrecijskega dela in izvodil. Sekrecijske dele tvorijo **albuminozne** (serozne) in **mukozne** (sekretorne) žlezne celice ter **mioepitelijske celice** (imajo sposobnost krčenja).

Albuminozne (serozne) celice

Albuminozne celice so običajno **piramidne oblike** s široko bazo, ki leži na bazalni lamini. Citoplazma je **bazofilna** in vsebuje okroglo **bazalno ležeče jedro**. V citoplazmi je veliko organelov, kot so Golgijev aparat, zrnati endoplazemski retikulum in mitohondriji. Nad jedrom so vidna številna homogena, zimogena, **sekretorna zrnca** (zimogen je proencim), bogata s ptialinom (amilaza iz slinavk). Albuminozne celice, apikalno povezane s tesnimi in priležnimi stiki, oblikujejo **albuminozne mešičke** (acinuse) z zelo majhno centralno svetlino.

Mukozne celice

Mukozne celice so **izoprizmatске** do **visokoprizmatске** oblike. **Ploščata jedra** ležijo ob **bazi celice**. Apikalno vsebujejo zrnca hidrofilnih mucinov (pomembni za vlaženje površin), ki pa jih pri rutinski pripravi histoloških preparatov večinoma speremo. Zato se slabo obarvajo in jih pri pregledu preparatov pod svetlobnim mikroskopom sploh ne vidimo. Citoplazma mukoznih celic je svetla in vsebuje manj zrnatega endoplazemskega retikuluma in manj mitohondrijev ter večji Golgijev aparat kot albuminozne celice. Najpogostejše oblikujejo **cilindrične mukozne tubule**.

Bazalne mioepitelijske celice

Mioepitelijske celice so epiteljskega izvora, ki imajo sposobnost krčenja in s tem omogočajo lažje izločanje produktov iz žleze. Nahajajo se med žleznimi celicami in bazalno membrano. Imajo dolge citoplazmatske podaljške, ki ovijajo acinus in izvodila. Imajo **kontraktilne elemente** (aktin, miozin, tropomiozin in troponin).

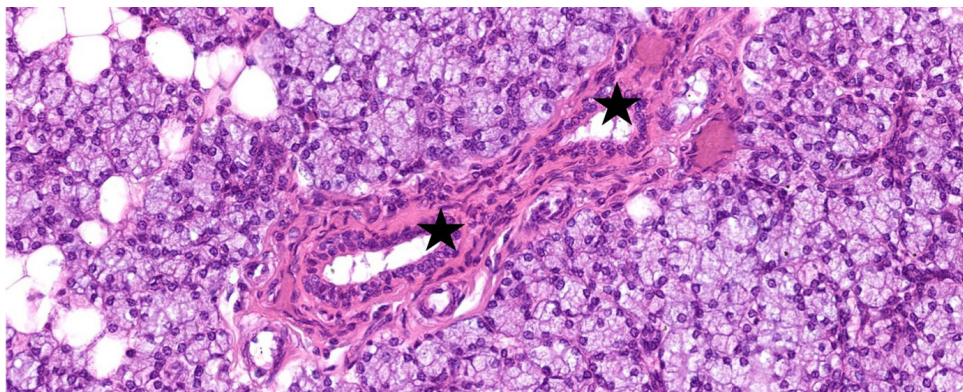
Med seboj in z epiteljskimi celicami so povezane z dezmosomi in presledkovnimi stiki. V histološkem preparatu vidimo samo jedro. Bazalne mioepitelijske celice so v vseh žlezah slinavkah v ustni votlini, v solzni žlezi, v dišavnicah, v znojnicah in v dojki.

Sistem izvodil žlez slinavk

Sistem izvodil razdelimo na **vstavke**, **slinjake** in **prava izvodila**. Vstavek in slinjak ležita **intralobularno**, pravo izvodilo pa v vezivnem tkivu med lobuli, torej **interlobularno**. **Vstavek** ima enoskladen izoprizmatски epitelij. Ker jedra celic izpolnjujejo večji del volumna celice, izgleda vstavek temnejši od okolnega tkiva. **Slinjak** ima enoskladen izo- do visokoprizmatски epitelij, ki se barva močno eozinofilno. Slinjaki so značilni za žleze slinavke, ni pa jih v trebušni slinavki. **Pravo izvodilo** ima na svojem začetku enoskladni večvrstni visokoprizmatски epitelij, ki ga proti koncu izvodila nadomesti večskladni ploščati epitelij.

Obušesna slinavka (*glandula parotis*)

Obušesna slinavka je **čista albuminozna žleza**. Albuminozne celice vsebujejo sekrecijska zrnca, bogata z encimom alfa-amilaza (sproži hidrolizo ogljikovih hidratov, protimikrobna vloga) in z beljakovinami z visoko vsebnostjo aminokisline prolin. V obušesni slinavki sistem izvodil oblikujejo **vstavki**, **slinjaki** in **prava izvodila** (Slika 1.9).



Slika 1.9. Obušesna žleza slinavka; z zvezdico sta označeni pravi izvodili. Barvanje s HE.

Podčeljustna slinavka (*glandula submandibularis*)

Podčeljustno žlezo slinavko glede na kemično sestavo izločka uvrščamo med **mukoalbuminozne žleze**. Izloči 2/3 količine vse sline. Večino parenhima tvorijo serozni acinusi, med katerimi pa so številne **mešane tubuloacinarne sekrecijske enote**. V njih serozne acinuse pogosto opazimo ob robu mukoznih tubulov, kjer zavzamejo obliko **seroznih polmesecev**. Poleg alfa-amilaze in s prolinom bogatih beljakovin albuminozne celice podčeljustne žleze slinavke izločajo tudi lizocim (pomemben za hidrolizo celične stene bakterij). Izvodi so **vstavki** (so krajši kot v obušesni žlezi slinavki in zato slabše prepoznavni) in **slinjaki** (ti pa so sorazmerno daljši in zato dobro prepoznavni).

Podjezična slinavka (*glandula sublingualis*)

Podjezična žleza slinavka je najmanjša od velikih žlez slinavk. Glede na kemično sestavo izločka jo uvrščamo med **albuminomukozne žleze**, kjer prevladujejo mukozni tubuli. Glavni izloček žleze je torej mukus, redke albuminozne celice pa izločajo alfa-amilazo in lizocim. Od izvodil lahko opazimo vstavke, ki so kratki in zato težko prepoznavni, in slinjake.

KLINIČNI POMEN

Iz epitelijskih celic lahko vzniknejo tako benigni kot maligni tumorji. Maligni tumorji epitelijskega izvora se imenujejo karcinomi. Maligni tumorji, ki vzniknejo iz žleznih epitelijskih celic, se imenujejo adenokarcinomi. Gre za daleč najpogostejšo skupino tumorjev pri odraslih osebah, starejših od 45 let.

ČUTNI EPITELIJ

Posebna oblika epitelijskih celic je namenjena **sprejemanju čutnih dražljajev** iz okolice. Primer takšnega epitelijskega tipa je večvrstni visokoprizmatični **olfaktorni epitelij**, ki se nahaja v zgornjem delu nosne votline. Senzorične epitelijske celice imajo na apikalni površini mikrovilije, ki zaznavajo vonj kot kemični signal. Le-ta nato potuje po vohalnem živcu v osrednji živčni sistem. Med čutne epitelijske celice uvrščamo tudi visokoprizmatični epitelij **okušalnih brbončic** in epitelijske celice z **visokoprizmatičnimi dlječnimi celicami**, ki se nahajajo na določenih področjih v notranjem ušesu (v Cortijevem organu, makulah vrečice in mešička ter v ampularnih kristah).

VIRI

1. Apodaca, G. (2003) 'The uroepithelium: Not just a passive barrier', *Traffic*, 5(3), pp. 117–128. doi:10.1046/j.1600-0854.2003.00156.x.
2. Jafari, N. V. and Rohn, J. L. (2022) "The urothelium: a multi-faceted barrier against a harsh environment," *Mucosal immunology*, 15(6), pp. 1127–1142. doi: 10.1038/s41385-022-00565-0.
3. Mescher, A. L. (2024) *Junqueira's basic histology: Text and atlas*, seventeenth edition. 17th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education.
4. Mills, S. (2019) *Histology for pathologists*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins.
5. Pawlina, W. and Ross, M. H. (2018) *Histology: A text and atlas: With correlated cell and molecular biology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins.

2

VEZIVA

(*Textus connectivus*)

Ana Marija Peterlin

UVOD

Vezivo je eden izmed osnovnih tipov tkiva in ga lahko delimo na **pravo vezivo** (vezivno tkivo v ožjem smislu), ki je lahko histološko organizirano kot rahlo ali čvrsto vezivo, ter na **posebne** (specializirane) **oblike veziv**. Med specializirana veziva uvrščamo maščevje (maščobno tkivo), hrustančevino (hrustančno tkivo), kostnino (kostno tkivo) in kri. Nalogi veziv sta strukturna in/ali presnovna opora drugim tkivom in organom telesa. Vezivo je ožiljeno in omogoča izmenjavo hranil in presnovkov pa tudi odpadnih snovi med tkivi in obtočili.

Vsa veziva sestavljajo **celice** in **medceličnina**. Celice veziv delimo na **fiksne** (fibroblasti / fibrociti, adipociti, hondrociti in osteociti) in **mobilne** (celice imunskega sistema). Medceličnina je prevladujoča komponenta in določa fizikalne lastnosti posamezne vrste veziva. Zgrajena je iz vlaken in osnovne snovi.

CELICE VEZIV

Fibroblasti

Najštevilčnejše celice veziva, ki sintetizirajo in obnavljajo medceličnino, so **fibroblasti**. Nastanejo iz prekursorske celice primitivnega veziva (**mezenhima**). So celice vretenaste oblike s finimi citoplazmatskimi podaljški, ki služijo kot senzorji za zaznavo mikrookolja in igrajo pomembno vlogo pri medcelični komunikaciji, migraciji, adheziji in preoblikovanju medceličnine. Imajo ovalno jedro z dobro vidnimi jedrci. Ko postanejo sintetsko manj aktivni ali neaktivni, jih imenujemo **fibrociti**. Fibrociti so majhne, skršene celice z ovalnim, sploščenim jedrom. Fibroblaste s kontraktilno funkcijo imenujemo **miofibroblasti**. V vezivu so številčno slabše zastopani. Pod svetlobnim mikroskopom so podobni fibroblastom. Prepoznamo jih z elektronskim mikroskopom in imunohistokemično. Vsebujejo agregate aktinskih vlaken, povezanih z miozinom, podobno kot gladkomišične celice. Pomembno vlogo imajo pri krčenju brazgotine.

Makrofagi in celice mononuklearnega fagocitnega sistema

Veziva vsebujejo tudi različne celice z obrambno vlogo. **Makrofage**, velike mononuklearne fagocite, v vezivu imenujemo **histiociti**. Neaktivni histiociti so manjši, ujeti med vlakni medceličnine in jih težko ločimo od fibroblastov. Aktivni makrofagi so velike celice, premera 10-30 μm , nepravilne oblike, z več ameboidnimi psevdopodiji. Pogosto se v njihovi citoplazmi vidi fagocitiran material. Jedro je navadno ekscentrično in ledvičaste oblike. Izvajajo aktivno fagocitozo odsluženih proteinskih vlaken, apoptotskih celic, tujih snovi in bakterij, izločajo nekatere pomembne citokine ter predelujejo antigene in jih predstavljajo limfocitom (makrofagi so antigen predstavitvene celice), ki nato sprožijo specifične imunske odzive. Makrofagi izvirajo iz hemopoetske matične celice. Krvni **monocit**, ki preide v tkivo, se tam deli in dozori v tkivni makrofag (histiocit). Makrofagi so dolgo živeče celice, v tkivu preživijo mesece ali celo leta. V

primeru okužbe se v tkivu značilno pomnožijo in dodatno, tudi iz kostnega mozga ter po krvi, pripotujejo do mesta okužbe. V posameznih tkivih imajo makrofagi posebna imena. (Tabela 2.1)

Tabela 2.1: Posebna imena tkivnih makrofagov v posameznih tkivih.

Tkivo/organ	Poimenovanje tkivnih makrofagov
Vezivo	histiociti
Jetra	Kupfferjeve celice
Koža	Langerhansove celice
Centralni živčni sistem	mikroglija
Kostnina	osteoklasti

Mastociti (tkivni bazofilci) imajo enako funkcijo kot krvni bazofilci. Izvirajo iz progenitornih celic kostnega mozga in po krvi pripotujejo do veziv, kjer se delijo in dozoriijo. Trenutno v znanstveni literaturi prevladuje mnenje, da nastanejo tkivni in krvni bazofilci iz različnih progenitornih celic kostnega mozga. Najdemo jih v vseh vezivih, še posebej v koži, prebavilih, pljučih in okoli krvnih žil. Mastociti so velike celice, premera 7–20 µm. Njihovo jedro je okroglo ali ovalno in centralno ležeče, v citoplazmi pa so vidna številna **bazofilna zrnca**, ki pogosto prekrivajo jedro. Pri barvanju s toluidinskim modrilom kisle skupine proteoglikanov iz zrnca reagirajo z barvilom in mu spremenijo barvo v rdeče-vijolično. Pojav imenujemo **metakromazija**. Mastociti svojo funkcijo opravljajo preko izločanja številnih **bioaktivnih snovi**, kot so **histamin**, **heparin**, **levkotrieni** (C4, D4, E4), **kemotaktični dejavniki za eozinofilce in nevtrofilce**, **citokini** ter **serinske proteaze**. Na svoji površini imajo membranski receptor, ki je visoko specifičen za segment Fc imunoglobulinov E (IgE). Imunoglobuline E izločajo plazmatke kot odgovor na različne okoljske antigene (alergene). Ko se IgE protitelesa vežejo na površino mastocitov, pride do degranulacije zrnca in sprostitve vazoaktivnih mediatorjev (predvsem histamina) iz mastocitov.

Druge vrste belih krvnih celic, ki v veziva vstopajo z diapedezo iz krvi in v vezivih niso stalno prisotne v velikem številu, so podrobneje obravnavane in opisane v poglavju Kri in hematopoeza.

Adipociti

Za **shranjevanje** in **metabolizem** maščob so specializirani adipociti, ki predstavljajo večino celic v maščevju. Podrobneje so predstavljeni v podpoglavju Maščevje.

MEDCELIČNINA

Vlakna

Vlaknati del medceličnine veziv sestavljata 2 osnovna tipa vlaken – **kolagenska** in **elastična** vlakna.

Kolagenska vlakna

Kolagenska vlakna tvori kolagen, ki je najbolj zastopana vlaknata beljakovina v človeškem telesu. Bogat je z aminokislinami **glicin**, **hidroksiprolin** in **hidroksilizin**. Tkivom in organom daje čvrstost. Sintetizirajo ga **fibroblasti**. V medceličnino ga izločijo kot prokolagen, ki je iz treh

polipeptidnih verig (verige alfa), vezanih v vijačno strukturo dolžine 300 nm in premera 1,5 nm. V medceličnini po odcepitvi propeptidov nastane tropokolagen, ki polimerizira v kolagenske fibrile. Kolagenske fibrile se povežejo v snope (kolagenska vlakna) različnih debelin. Poznamo **28 različnih tipov kolagena** (I—XXVIII), ki se razlikujejo po zgradbi, vsebujočih aminokislinah in fizikalnih lastnostih (Tabela 2.2). Čeprav kolagen večinoma sintetizirajo fibroblasti, lahko določene vrste kolagena sintetizirajo tudi različne **epitelijske in endotelijske celice** (kolagen tipa IV v bazalnih membranah) ter **druge celice** veziv (npr. hondroblasti, osteoblasti, odontoblasti).

Posebnost med kolagenskimi vlakni so vlakna, sestavljena iz **kolagena tipa III**, ki tvorijo **retikulinska vlakna**. Retikulinska vlakna so edina, ki vsebujejo poleg kolagena še ogljikove hidrate (približno 10 %). Tvorijo jih retikulumske celice.

Tabela 2.2: Predstavitev nekaterih tipov kolagena.

Tip kolagena	Značilnosti	Razporeditev	Funkcija
Tip I	Vzporedno urejena kolagenska vlakna.	Ubikvitaren; čvrsto vezivo, usnjica kože, kite, ligamenti, kosti.	Dobro kljubuje razteznim silam.
Tip II	Tanka vlakna, razporejena v osnovni snovi.	Hialina hrustančevina.	Dobra odpornost na pritisk.
Tip III	Zelo tanka, nežna vlakna, tvorijo razvejano mrežasto strukturo.	Jetra, kostni mozeg in limfni organi, bazalna membrana (fibroretikularna lamina).	Opора celicam hematopoetskih tkiv.
Tip IV	Mešana mrežasta struktura (ne tvori vlaken).	Bazalna membrana.	Opора in funkcijsko rešeto bazalnih membran.
Tip VII	Vlakna.	Bazalna membrana.	Sidranje epitelijske celice na bazalno membrano.
Tip VIII	Heksagonalno mrežje.	Descemetova membrana.	Opора.

KLINIČNI POMEN

Vitamin C (askorbinska kislina) je kofaktor encima prolinska hidroksilaza, ki je nujen za pravilno sintezo kolagena. Pomanjkanje vitamina C vodi v skorbut, degenerativno bolezen veziva, ki prizadene predvsem področja z intenzivnim pregrajevanjem kolagenskih vlaken. To so periodontalni ligamenti in stene drobnih krvnih žil. Klinično se bolezen kaže kot izguba zob in krvavitve, ob napredujoči bolezni tudi krvavitve v notranje organe.

Elastična vlakna

Elastična vlakna, ki so prisotna v različnih vezivih, dajejo tkivom in organom elastičnost. Sestavljena so iz elastina in mikrovlaknen strukturnega proteina **fibrilina**, ki oblikujejo mrežast preplet in služijo kot model za odlaganje elastičnih vlaken. **Elastin** je hidrofobni strukturni protein, ki daje tkivu elastičnost. Elastin sintetizirajo **fibroblasti**, v elastični hrustančevini pa tudi **hondroblasti** in v velikih arterijah **gladkomišične celice**. Iz celice se izloči v prekurzorski obliki kot proelastin, ki v zunajceličnem tkivu polimerizira v elastin. Mehanični lastnosti elastičnih vlaken sta visoka **elastičnost** (raztegnejo se lahko do 150 % mirujoče dolžine) in **prožnost** (odporna so na deformacijo, ohranjajo obliko). Najdemo jih v organih, izpostavljenih razteznim silam, kot so koža, pljuča in krvne žile. Elastin se lahko nahaja tudi v obliki **prekinjenih membran** v medcelični (v tuniki mediji elastičnih arterij).

KLINIČNI POMEN

Patogene različice v genu za fibrilin (*FBNI*), ki vodijo v nepravilno zgradbo fibrilina v elastičnih vlaknih, povzročajo bolezen veziva, med katere uvrščamo Marfanov sindrom. V sklopu sindroma so značilno prizadeti srčno-žilni sistem, suspenzorni aparat očesne leče in skeletni sistem. Klinično pomembna je predvsem prizadetost velikih arterij, še posebej aorte, kjer zaradi neelastičnosti žilne stene pride do razpok, ki vodijo v disekcijo aorte. Suspenzorna vlakna so šibka in niso sposobna držati očesne leče v pravilnem položaju, zato očesna leča subluksira. Značilne skeletne spremembe vključujejo skoliozo, vdrtlo prsnico (pectus excavatum) in visoko rast (predvsem na račun dolgih okončin).

Osnovna snov

Osnovna snov je dobro hidrirana, viskozna, prozorna, kompleksna zmes **glukozaminoglikanov**, **proteoglikanov** in **strukturnih glikoproteinov**. S pomočjo vezave vode zapolnjuje prostor med celicami in vlakni vezivnih tkiv in omogoča difuzijo majhnih molekul med njimi. Vodo v osnovni snovi imenujemo **tkivna tekočina**. Ima podobno ionsko sestavo kot krvna plazma in vsebuje nekaj proteinov krvne plazme, ki imajo nizko molekulsko maso in v vezivo vstopajo skozi stene kapilar. Fizikalne lastnosti osnovne snovi pomembno vplivajo na številne procese znotraj celic.

Glukozaminoglikani

Glukozaminoglikani so dolge **nerazvejane polisaharidne verige** iz ponavljajočih se **disaharidnih enot**. Ena od disaharidnih enot je **uronska kislina** (glukuronska ali iduronska), druga je **amino-sladkor** (heksozamin: N-acetilglukozamin ali N-acetilgalaktozamin). **Hialuronska kislina** je najbolj zastopan in največji glukozaminoglikan v rahlem vezivu in je edini glukozaminoglikan brez sulfatne skupine. Vsi ostali glukozaminoglikani so manjši, sulfatirani in vezani na proteine (kot sestavni deli proteoglikanov). Štirje najbolj zastopani glukozaminoglikani v proteoglikanih so **hondroitin sulfat**, **dermatan sulfat**, **heparan sulfat** in **keratan sulfat**. Zgrajeni so iz različnih disaharidnih enot, ki so dodatno modificirane s karboksilnimi in sulfatnimi skupinami. Negativni

naboji pritegnejo veliko vode in pozitivnih ionov ter so podlaga za funkcijo glukozaminoglikanov (zavzemanje prostora, blaženje, vlaženje). V tkivih so različno zastopani glede na značilnosti in funkcijo tkiva.

Proteoglikani

Proteoglikani so velike molekule, v katerih so na **osrednji proteinski del** kovalento vezane različne kombinacije **sulfatiranih glukozaminoglikanov**. Molekulska masa glukozaminoglikanov pogosto močno presega molekulsko maso osrednjega proteinskega dela. Če se nekovalentno povežejo s polimeri hialuronana, oblikujejo še večje molekulske komplekse (proteoglikanski agregati). **Proteoglikanski agregati** so odgovorni za viskoznost medceličnine in so pregrada za prehitro difuzijo molekul. Z zapolnjevanjem prostora med kolagenskimi vlakni in celicami prispevajo k fizikalnim lastnostim posameznega tkiva.

Strukturni glikoproteini

Tretja velika skupina makromolekul osnovne snovi so strukturni glikoproteini, katerih značilnost so številna **vezavna mesta**, tako za površinske integrine celic kot za druge makromolekule medceličnine. Zgrajeni so iz **globularnih proteinskih verig**, ki so vezane na **razvejane polisaharide**. Primera strukturnih glikoproteinov sta fibronektin in laminin. **Fibronektin** sintetizirajo večinoma **fibroblasti** (tudi nekatere epitelijske celice) in ima vezavna mesta za kolagen in nekatere glukozaminoglikane. Oblikuje netopne mreže vlaken v vezivu, ki imajo pomembno vlogo pri prostorski organizaciji kolagena in medceličnine ter pri povezavi celic z medceličnino.

Laminin je sestavni del bazalnih membran in ima vezavna mesta za integrine, kolagen tipa IV in specifične proteoglikane. S tem omogoča povezavo celic z medceličnino.

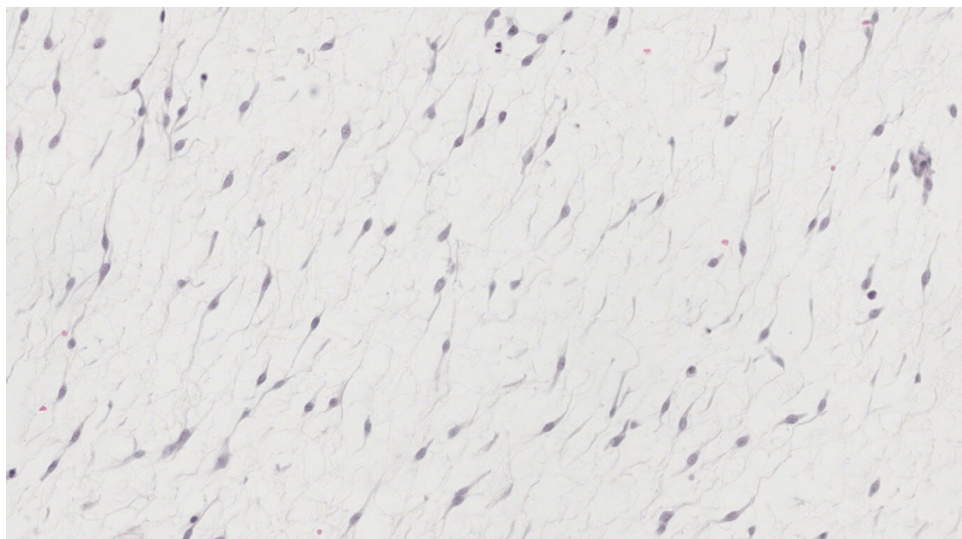
VRSTE VEZIV

Veziva delimo na: embrionalni vezivi mezenhim in zdrizovino, pravo vezivo (rahlo in čvrsto pravo vezivo) in retikularno vezivo. V tem poglavju bo predstavljeno tudi maščevje (belo in rjavo), ki ga uvrščamo med specializirane oblike veziva.

Embrionalno vezivo

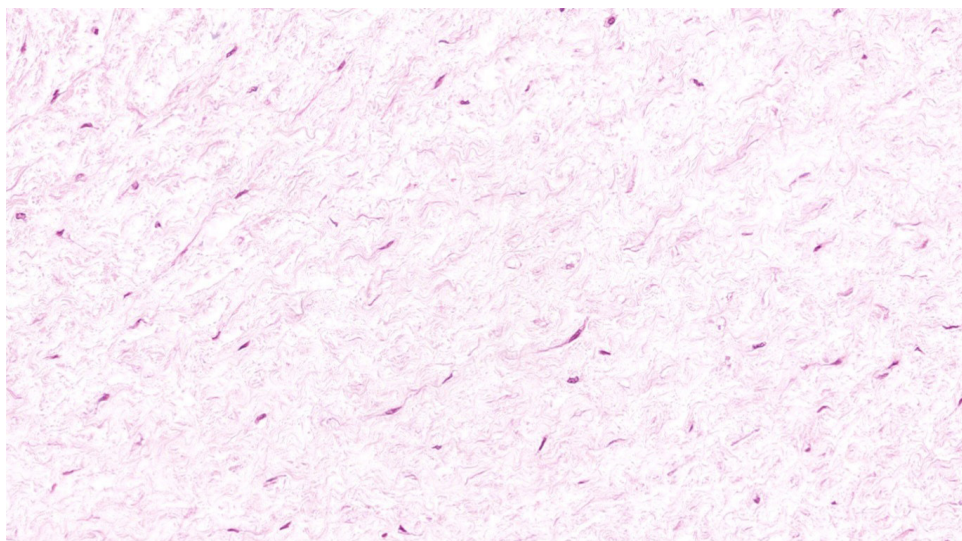
Embrionalno vezivo je prisotno v zarodku in v popkovnici. Med embrionalno vezivo prištevamo mezenhim in zdrizovino.

Mezenhim je rahlo, ohlapno organizirano, embrionalno vezivno tkivo z nediferenciranimi **mezenhimskimi celicami**, ki so sposobne diferenciacije v vse tipe celic zrelih veziv. Nekaj mezenhimskih celic ostane tudi v zrelem vezivu in so vir pluripotentnih celic za obnovo tkiva. Mezenhimske celice izvirajo iz mezoderma in iz celic nevrálnega grebena. So zvezdaste ali vretenaste oblike s finimi citoplazemskimi podaljški, ki v tkivu oblikujejo mrežast preplet (Slika 2.1). Njihova jedra so ovalna in imajo fino kromatinsko strukturo ter dobro vidna jedrca. Medceličnino skoraj v celoti zapolnjuje osnovna snov brez vlaken (oziroma je tam vlaken zelo malo). Medceličnina je bogata s proteoglikani, ki vežejo bazična barvila.



Slika 2.1. Mezenhim z vretenastimi mezenhimskimi celicami, ki imajo fine citoplazemske podaljške.

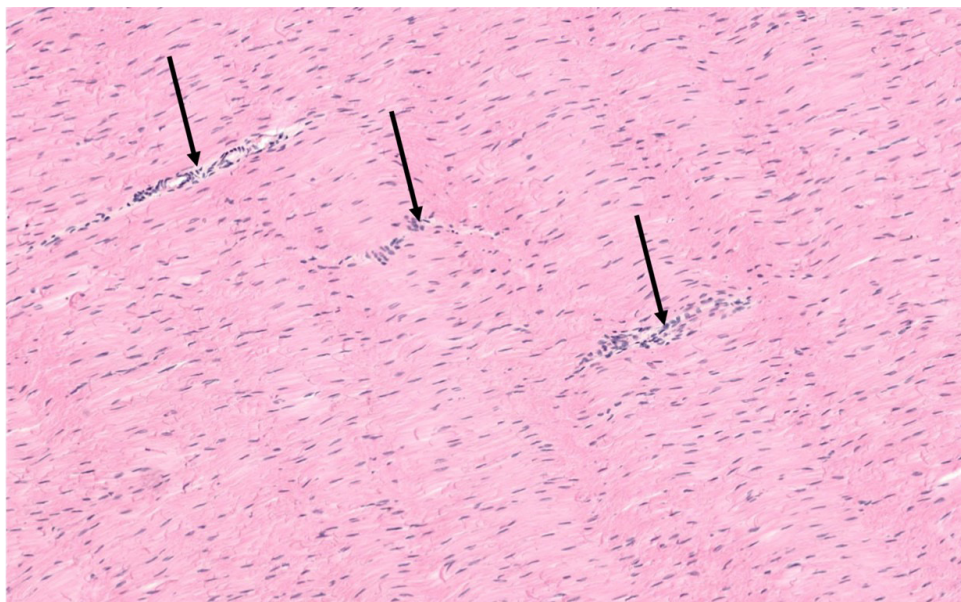
Zdrizovina (galertasto vezivo) je prisotna v popkovnici (Slika 2.2). Gradijo jo osnovna snov (prevladujeta hialuronska kislina in hondroitin sulfat) in kolagenska ter retikulinska vlakna.



Slika 2.2. Zdrizovina, vidna so vretenasta jedra fibroblastov in vlakna. Barvanje s HE.

Pravo vezivo

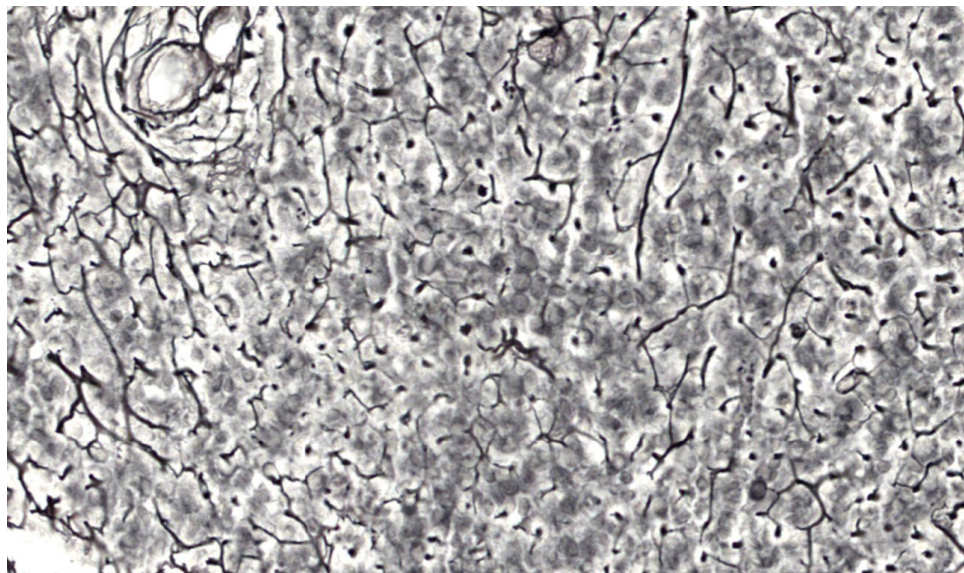
Pravo vezivo (v ožjem smislu) delimo na rahlo in čvrsto vezivo. **Rahlo vezivo** podpira tkiva in organe. Celice, vlakna in osnovna snov so zastopani v približno enakih razmerjih. Med valovitimi kolagenskimi vlakni so široki vmesni prostori. **Čvrsto vezivo** vsebuje malo celic in veliko kolagenskih vlaken, ki so lahko organizirana vzporedno (urejeno čvrsto vezivo - vezi, kite) ali pa potekajo naključno v različnih smereh (neurejeno čvrsto vezivo - usnjica kože, ovojnice organov) (Slika 2.3).



Slika 2.3. Urejeno čvrsto vezivo; s puščicami so označeni otočki rahlega veziva. Barvanje s HE.

Retikularno vezivo

Retikularno vezivo oblikuje nežen mrežast preplet, ki nudi oporo številnim specializiranim mikrookoljem za celice, kot jih najdemo v kostnem mozgu, bezgavkah, vranici, jetrih in endokrinih žlezah. Prevladujejo **kolagenska vlakna tipa III**, ki jih imenujemo retikulinska vlakna. V tkivnih rezinah, obarvanih s hematoksilin-eozinom se retikulinska vlakna šibko obarvajo. Retikulinska vlakna dobro absorbirajo srebrove soli, zato se obarvajo črno s srebrnitvenimi barvnimi tehnikami (Slika 2.4).

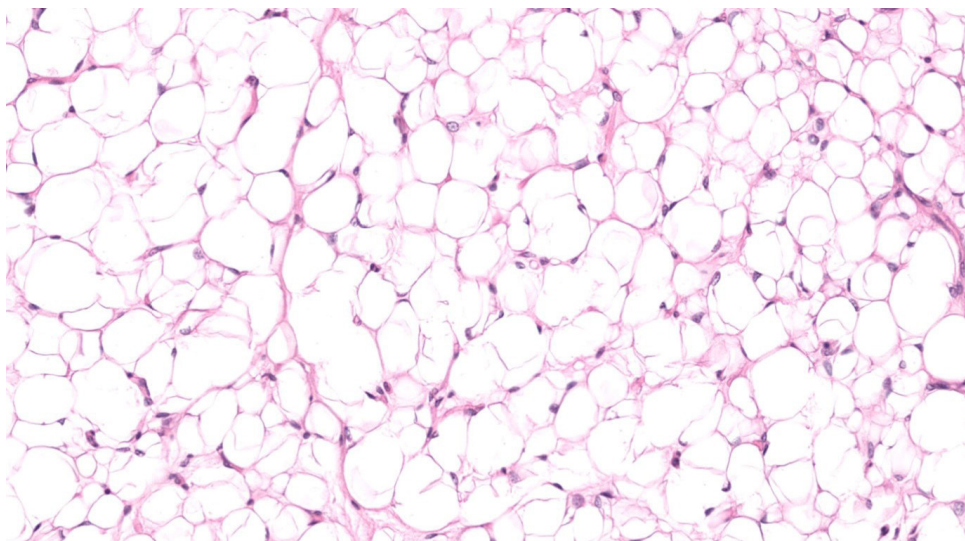


Slika 2.4. Retikulinska vlakna v bezgavki. Srebrjenje po Gömöriju.

Maščevje

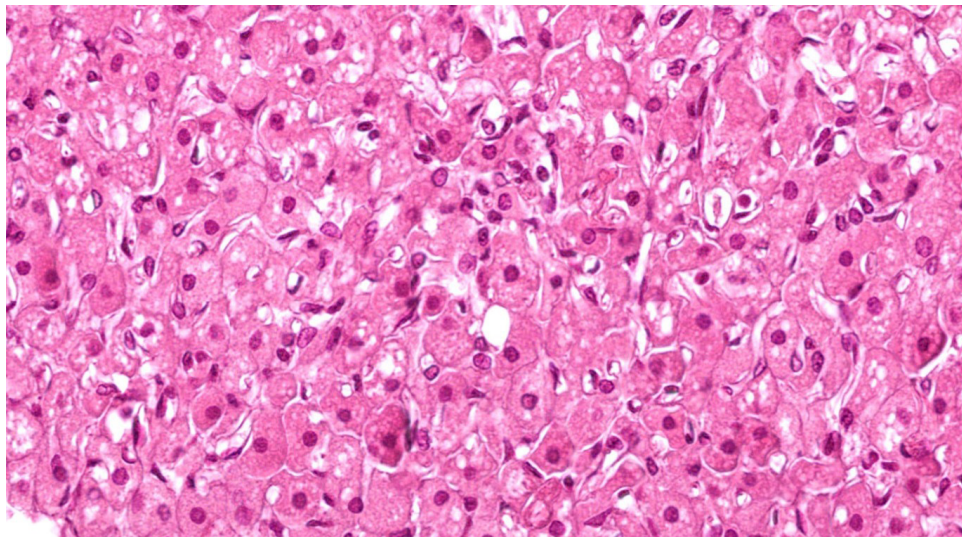
Vezivno tkivo, v katerem prevladujejo **maščobne celice (adipociti)**, imenujemo maščevje. Lahko je sestavni del rahlega in neurejenega čvrstega veziva ali samostojno na različnih delih telesa (v podkožju, retroperitoneju, omentumu, mezenteriju, orbiti, itd.). Maščevje ne služi le kot **zaloga energije, toplotna izolacija in zaščita pred mehanskimi obremenitvami** (dlani, stopala), ampak se vse bolj prepozna kot pomemben **endokrini organ**, udeležen v številnih metabolnih procesih. Poznamo 2 vrsti maščevja: belo in rjavo. Obe vrsti sta bogato ožiljeni.

Belo maščevje predstavlja 15–20 % telesne teže primerno prehranjenega odraslega moškega in 25 % telesne teže primerno prehranjene odrasle ženske. Specializirano je za **dolgotrajno hrambo maščob**. Adipociti belega maščevja so velike celice, ki akumulirajo maščobne kapljice v eno samo veliko kapljo (**univakuolarno** maščevje). Lipidna kaplja potisne jedro na obrobje celice in ga splošči (Slika 2.5).



Slika 2.5. Belo univakuolarno maščobno tkivo. Barvanje s HE.

Rjavo maščevje igra pomembno vlogo pri **uravnavanju telesne temperature**. Pri človeku ga najdemo predvsem pri novorojenčkih. Odrasli imajo le malo rjavega maščevja (okoli ledvic, nadledvičnih žlez in ob aorti ter v mediastinumu). Rjavo maščevje je organizirano v lobule, ločene z vezivnimi pregradami (pretini), v katerih potekajo krvne žile in simpatična živčna vlakna. Znotraj citoplazme so maščobe shranjene v obliki številnih drobnih kapljic (**plurivakuolarno** maščevje) (Slika 2.6). Citoplazma je **rumeno-rjava** zaradi številnih mitohondrijev (pigmenti citokromov) in bogate mreže kapilar. Posebnost rjavega maščevja je mitohondrijski transmembranski protein **termogenin**, ki dovoli prenos protonov v dihalni verigi mimo ATP (adenozin-5'-trifosfatnega) sintetaznega kompleksa. Energija, pridobljena z oksidacijo maščob, ki bi se sicer shranila v molekule ATP, se tako sprosti v obliki toplote in se hitro razširi po telesu preko bogate žilne mreže rjavega maščevja. Sproščanje toplote iz rjavega maščevja je pod nadzorom simpatičnega živčnega sistema.



Slika 2.6. Rjavo maščobno tkivo s plurivakuoliziranimi maščobnimi celicami. Barvanje s HE.

KLINIČNI POMEN

Pravi vezivi (čvrsto in rahlo vezivo) imata veliko sposobnost obnove. Ob poškodbi tkiva se sprostijo kemični mediatorji, ki privlačijo nevtrofilne granulocite in monocite. Slednji se v tkivih delijo in dozoriijo v tkivne makrofage (histiocyte), ki fagocitirajo poškodovano tkivo in mrtvine (nekroze). Med procesom celjenja rane se fibroblasti delijo in aktivno sintetizirajo medceličnino (predvsem kolagen), ki zapolni rano. Fibroblasti se diferencirajo tudi v endotelijske celice, ki na novo oblikujejo krvne žile, in miofibroblaste, ki skrčijo brazgotino. Tudi druga tkiva (npr. mišičnina) se po poškodbi nadomestijo z vezivom, ki tvori brazgotino. Posebna oblika brazgotine so keloidne brazgotine, za katere je značilno, da se razrastejo prek robov prvotne rane, so dvignjene nad površino kože in jih tvorijo izrazito debela kolagenska vlakna. Nastanejo kot posledica prevelike sinteze kolagena in rastnih dejavnikov ob součinkovanju dednih ter okoljskih dejavnikov.

VIRI

1. Dietz, H. (2022) FBN1-Related Marfan Syndrome. University of Washington, Seattle.
2. Kamrani, P. et al. (2023) Anatomy, Connective Tissue. StatPearls Publishing.
3. McGinty, S. and Siddiqui, W. J. (2023) Keloid. StatPearls Publishing.
4. Mescher, A. L. (2024) Junqueira's basic histology: Text and atlas, seventeenth edition. 17th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education.
5. Mills, S. (2019) Histology for pathologists. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins.

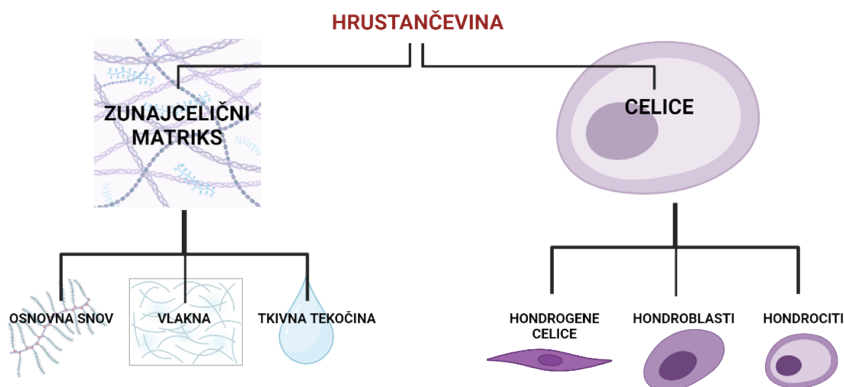
3

HRUSTANČEVINA

(*Textus cartilagineus*)

Ines Cilenšek

Hrustančevina je specializirana oblika vezivnega tkiva. V primerjavi z drugimi vrstami veziva hrustančevina ne vsebuje krvnih in limfnih žil ter živcev. Zgrajena je iz hrustančnih celic (hondroblasti, hondrociti) in obsežne medceličnine (zunajcelični matriks), ki tvori približno 95 % celotne prostornine hrustančevine. Je najpomembnejši funkcionalni element tega tkiva. Medceličnina je sestavljena iz osnovne snovi, vlaken in tkivne tekočine (Slika 3.1). Čeprav hrustančne celice predstavljajo manjši delež hrustančevine, so izjemno pomembne, saj so odgovorne za tvorbo in vzdrževanje medceličnine.



Slika 3.1. Osnovna zgradba hrustančevine.

Medceličnina (zunajcelični matriks) hrustančevine je trdna, čvrsta in hkrati prožna, kar je pomembno za funkcionalnost in vzdržljivost hrustančevine. Zaradi odsotnosti krvnih žil je sestava medceličnine odločilnega pomena za preživetje hondrocitov. Visoka koncentracija glikozaminoglikanov (GAG) v primerjavi s kolagenom omogoča difuzijo hranilnih snovi med krvnimi žilami, ki se nahajajo v vezivnem tkivu v okolici, in hondrociti, ki so redko razporejeni v medceličnini.

Na osnovi vezivnih vlaken v medceličnini ločimo 3 vrste hrustančevine (Tabela 3.1):

- **Hialina hrustančevina:** medceličnina vsebuje kolagenska vlakna tipa II, proteoglikane, glikozaminoglikane (GAG) in adhezivne glikoproteine.
- **Elastična hrustančevina:** poleg elementov, značilnih za hialino hrustančevino, vsebuje še elastična vlakna, ki omogočajo večjo upogljivost.
- **Vezivna hrustančevina:** zanje so poleg elementov hialine hrustančevine značilna tudi kolagenska vlakna tipa I, ki ji dajejo natezno trdnost.

Tabela 3.1: Značilnosti, umestitev in funkcije za vse 3 vrste hrustančevine.

	Hialina hrustančevina	Elastična hrustančevina	Vezivna hrustančevina
Glavne značilnosti medceličnine	homogena, kolagen tipa II in proteoglikan agrekan	kolagen tipa II, proteoglikan agrekan in elastična vlakna	kolagen tipa II in čvrsto vezivno tkivo s kolagenom tipa I
Glavne celice	hondrociti, hondroblasti	hondrociti, hondroblasti	hondrociti, fibroblasti
Tipična razporeditev hondrocitov	izolirano ali v majhnih izogenih skupinah	ponavadi v majhnih izogenih skupinah	izolirano ali v izogenih skupinah, urejenih vzdolžno
Prisotnost perihondrija	da (razen na sklepnem hrustancu)	da	ne
Umestitev	stene prevodnih poti dihalnega sistema (nos, grlo, sapnik, bronhusi); sklepn hrustanec; rastni hrustanec dolgih kosti; fetalno okostje	zunanje uho, zunanji slušni kanal, Evstahijeva cev, epiglotis in nekateri hrustanci grla	medvretenčna plošča, pubična simfiza; meniskusi
Glavne funkcije	Zagotavlja gladke površine z nizkim trenjem v sklepih; strukturna podpora za dihalne poti.	Zagotavlja prožno obliko in podporo mehkih tkiv.	Zagotavlja natezno trdnost in odpornost proti trganju in stiskanju.

HALINA HRUSTANČEVINA

Hialina hrustančevina velja za najbolj razširjeno od vseh 3 vrst. Njen sveži videz spominja na steklo, od tod tudi izvor izraza “*hialini*”, izhajajoč iz grške besede “*hyalos*”, kar pomeni steklo. Pri odraslih jo najdemo na sklepnih površinah premičnih sklepov kot sklepn hrustanec, v stenah prevodnih poti dihalnega sistema (nos, grlo, sapnik, sapnice), na mestu, kjer se rebrni konci stikajo s prsnico in v epifiznem rastnem hrustancu, ki omogoča rast kosti v dolžino. V embrionalnem obdobju hialina hrustančevina tvori začasni skelet, ki se v procesu endohondralne osifikacije preoblikuje v trdno kostno strukturo, kar podrobneje prikazuje poglavje **Kostnina**.

Medceličnina hialine hrustančevine

Vlakna

Kolagen je glavna beljakovina medceličnine. V ospredju je **kolagen tipa II**, ki zagotavlja trdnost in odpornost hrustančevine na raztezanje. Kolagenska vlakna tipa II so tanka, v manjših svežnjih, katerih debelina narašča z oddaljenostjo od lakune hondrocita. Urejenost vlaken je odvisna od smeri pritiskov na hrustanec. **Kolagen tipa IX** deluje kot povezovalni kolagen, ki stabilizira mrežo kolagenskih fibril v hrustancu in spodbuja interakcije med fibrilami in drugimi sestavinami medceličnine. **Kolagen tipa XI** je pomemben za uravnavanje premera kolagenskih fibril, medtem ko **kolagen tipa X** igra ključno vlogo v procesu endohondralne osifikacije. **Kolagen tipa VI**, ki tvori mikrofibrilno mrežo, je sestavni del kapsule, ki obdaja hondrocite. Kolagen tipa II, IX, X, XI in VI najdemo v tolikšni količini le v hrustančevini. Zato poudarjamo, da so za hrustanec specifični.

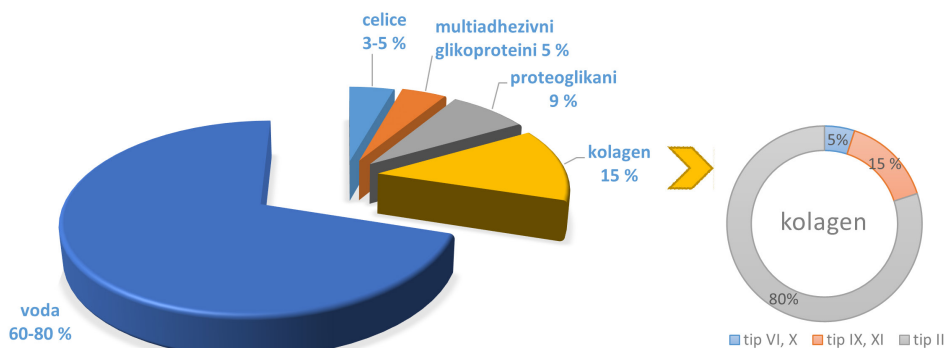
Osnovna snov

Proteoglikani – osrednji **proteoglikanski monomer** v hrustančevini je **agrekan**, ki je sestavljen iz osrednjega proteinskega jedra z vezanimi glikozaminoglikani (GAG), kot sta hondroitin sulfat (hondroitin-4-sulfat, hondroitin-6-sulfat), in keratan sulfat, preko serinskih hidroksilnih skupin. Te verige GAG so zaradi sulfatnih skupin močno negativno nabite, kar jim omogoča privabljanje in vezavo vode. Hialuronska kislina je edinstvena med GAG, saj ne vsebuje sulfatnih skupin in se ne veže kovalentno na osrednji proteinski del kot drugi GAG, ki so del proteoglikanov. Zaradi teh lastnosti je hialuronska kislina izjema med GAG in lahko obstaja kot prosta veriga v medceličnini. V proteoglikanskih agregatih se proteoglikani povezujejo z dolgimi verigami hialuronske kisline prek povezovalnih proteinov, kar ustvarja obsežne, visoko hidrirane mreže, ki se učinkovito upirajo mehanskim obremenitvam. Ena sama veriga hialuronske kisline je lahko povezana z več kot 300 molekulami agrekana (Slika 3.3). Medceličnina pa vsebuje tudi druge proteoglikane, kot so dekorin, biglikan in fibromodulin. Le-ti ne tvorijo proteoglikanskih agregatov, ampak se vežejo na druge molekule medceličnine in jo tako pomagajo stabilizirati. S tem pa ohranjajo strukturno in funkcionalno integriteto hrustančevine.

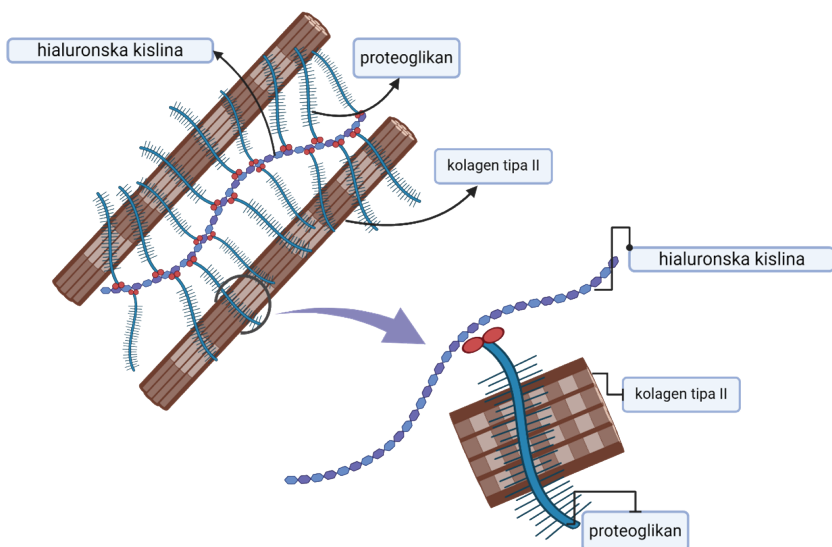
Adhezivni glikoproteini – hondronektin, anhorin in fibronektin – med drugim pomagajo pri povezovanju celic s kolagensko mrežo in drugimi komponentami medceličnine.

Tkivna tekočina

Voda v hialini hrustančevini igra ključno vlogo v njeni strukturi in funkciji. Zajema med 60 % in 80 % neto teže hialine hrustančevine, kar hrustancu zagotavlja njegove edinstvene mehanske lastnosti, kot so prožnost in odpornost proti stiskanju. Večji del vode v hialini hrustančevini se tesno veže na proteoglikanske agregate, ki so sestavljeni predvsem iz agrekana in hialuronske kisline. Ti agregati delujejo kot naravni hidrogeli, ki lahko zadržujejo velike količine vode. Vezana voda v teh agregatih je ključnega pomena za vzdrževanje turgorja hrustanca, kar omogoča, da se ta upira mehanskim obremenitvam in ohranja svojo obliko in volumen pod pritiskom. Poleg vezane vode je v hialini hrustančevini tudi delež proste vode, ki je bistvenega pomena za prenos metabolitov in hranil do hondrocitov. Ta prosti del vode omogoča difuzijo različnih snovi skozi medceličnino, kar hondrocitom zagotavlja potrebne sestavine za njihovo delovanje in prispeva k odstranjevanju odpadnih snovi.



Slika 3.2. Molekularna sestava hialine hrustančevine.



Slika 3.3. Struktura medceličnine (interakcija med kolagenom tipa II, proteoglikani in hialuronsko kislino).

Celice hrustančevine

Hondrogene celice

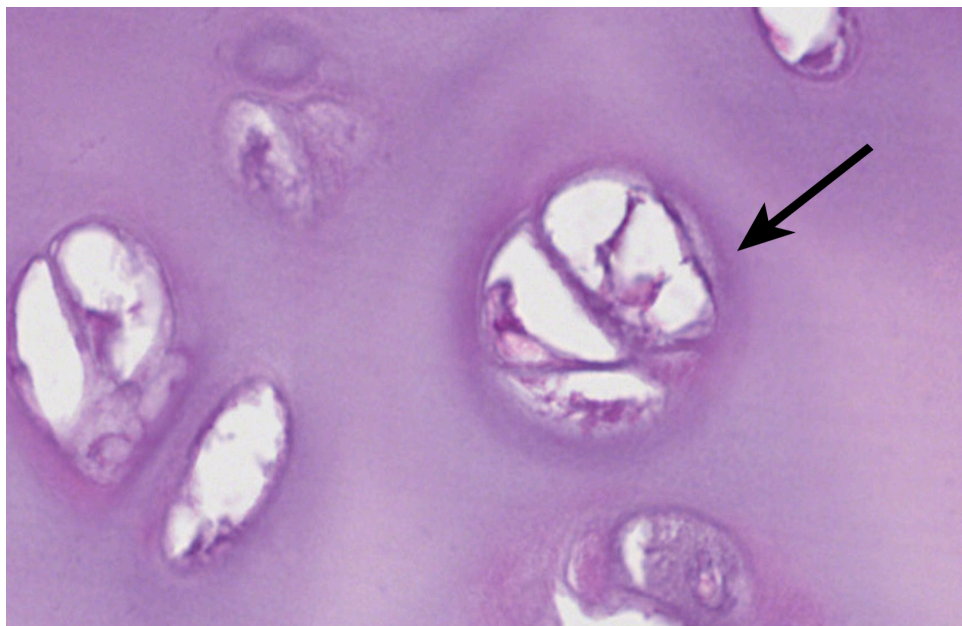
Hondrogene celice so vretenaste oblike in izhajajo iz mezenhimskih celic. Imajo ovalno jedro z enim ali dvema jedrcema. Citoplazma je malo. Na elektronskemikroskopski ravni vidimo, da vsebujejo majhen Golgijev aparat, nekaj mitohondrijev, malo zrnatega endoplazemskega retikuluma in številne proste ribosome. Te celice se preoblikujejo v hondroblaste.

Hondroblasti

Hondroblasti izvirajo iz mezenhimskih celic ali iz hondrogenih celic iz notranje plasti perihondrija. So okrogle celice s citoplazmo, bogato s celičnimi organeli, ki so potrebni za sintezo beljakovin (bogata mreža zrnatega endoplazemskega retikuluma). So specializirane celice, odgovorne za tvorbo in vzdrževanje medceličnine.

Hondrociti

Hondrociti so hondroblasti, ujeti v hrustančni medceličnini. Ležijo v prostoru – **lakuni**. Na periferiji hrustanca so ovalne oblike, globlje ležeči so bolj okrogli. V hialini hrustančevini so hondrociti razporejeni posamič ali v skupinah, ki se imenujejo **izogene skupine** (Slika 3.4). Izogeno skupino predstavljajo potomci celice, ki izvirajo iz skupnega prednika. Ko se te novo nastale celice začnejo oddaljevati druga od druge zaradi tvorbe medceličnine, začnejo izločati metaloproteinazo. Ta encim razgrajuje matriks, kar omogoči hondroцитom prerazporeditev znotraj rastoče izogene skupine.



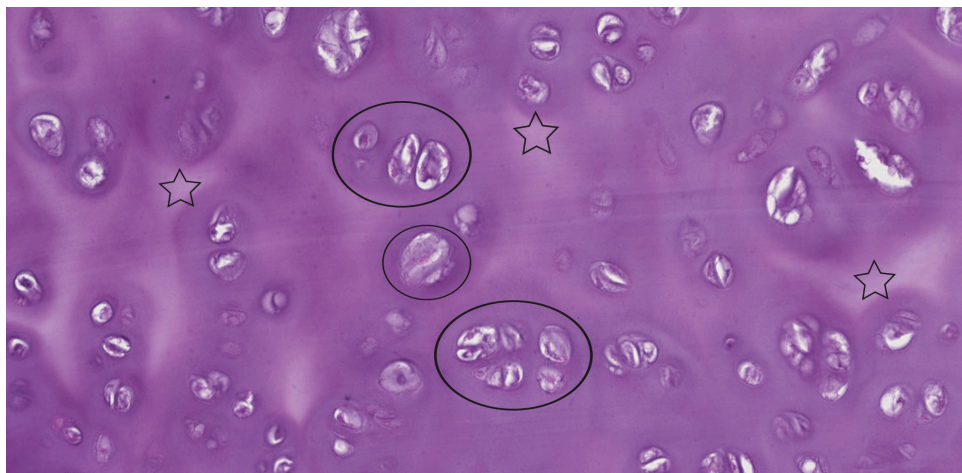
Slika 3.4. Hialina hrustančevina. Izogena skupina označena s puščico. Barvanje s HE.

Citoplazma hondrocitov zrcali njihovo aktivnost. Aktivni hondrociti, ki intenzivno tvorijo medceličnino, imajo v preparatih pod svetlobnim mikroskopom izrazito bazofilno citoplazmo, kar kaže na bogato sintezo proteinov; prazna, neobarvana področja pa predstavljajo velik Golgijev aparat. Starejši, manj aktivni hondrociti, katerih naloga je vzdrževanje medceličnine, vsebujejo manj celičnih organelov. Prazna, neobarvana področja so manj izrazita, kar kaže, da je Golgijev aparat manjši. V citoplazmi teh celic zaznamo številne drobne praznine, ki predstavljajo lipidne kapljice in skladišča glikogena. Postopek priprave trajnih histoloških preparatov povzroči raztapljanje glikogena in lipidov, zaradi česar hondrociti v preparatih izgledajo kot skrčene, nepravilno oblikovane celice, medtem ko se lakune vidijo kot prazni prostori.

Teritorijska zgradba zrele hialine hrustančevine

Hialina hrustančevina ima **teritorijsko zgradbo** (Slika 3.5), ki se kaže v različni sestavi medceličnine. Hondrociti se nahajajo v votlinah, znanih kot **lakune**. Ozek pas medceličnine, neposredno ob lakuni, je **kapsula**. Sestavljena je iz drobne mreže iz kolagenskih vlaken tipa VI in ščiti hondrocit pred mehaničnimi pritiski. Širok bazofilni pas medceličnine, ki neposredno obdaja lakuno in kapsulo, se imenuje **teritorijska medceličnina** ali **bazofilni celični dvor**. To območje je revnejše s kolagenskimi vlakni, a bogatejše s sulfatiranimi GAG. Hondrocit v lakuni, obdan

s kapsulo in bazofilnim celičnim dvorom, sestavlja **hondron** ali **teritorij**. Posamezne teritorije lahko sestavljajo tudi izogene skupine, ki imajo na začetku skupno kapsulo in bazofilni celični dvor. Preostala medceličnina, v področjih okoli teritorijev, je **interteritorska medceličnina**, ki je bogatejša s kolagenom in revnejša s proteoglikani v primerjavi s teritorsko medceličnino. Le-ta je zaradi obilice kolagena tipa II in manjšega deleža sulfatiranih GAG bolj eozinofilna.



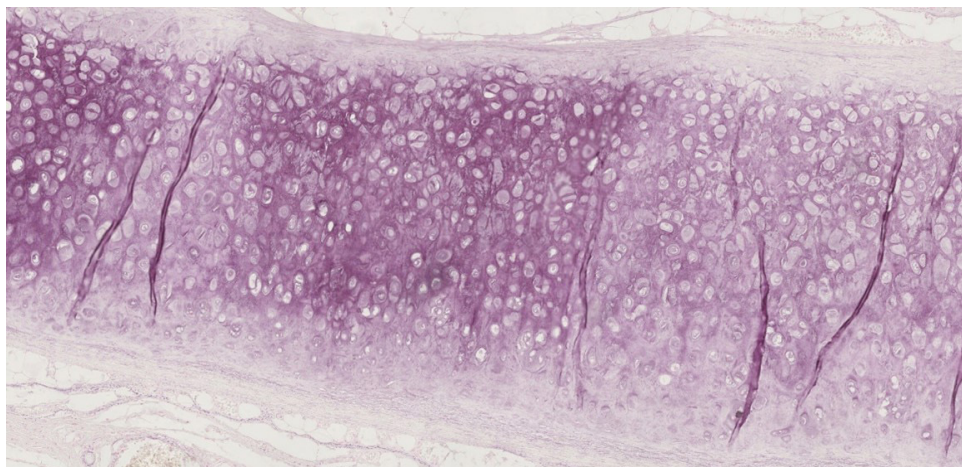
Slika 3.5. Hialina hrustančevina. Teritorska zgradba (z zvezdo označen interteritorij, obkrožen teritorij). Barvanje s HE.

Bazofilija medceličnine hrustančevine po barvanju z bazičnimi barvili in intenzivno barvanje z reakcijo PAS v tkivnih rezinah govorita o razporeditvi in koncentraciji sulfatiranih proteoglikanov. Najvišja koncentracija teh snovi je okrog lakun v predelu kapsule. Z leti, ko se zmanjša količina proteoglikanov, je zmanjšana tudi bazofilija.

Za razliko od zrele hialine hrustančevine pa **mlada hialina hrustančevina** nima teritorske zgradbe. Zanj je značilna sivomodro obarvana medceličnina s posameznimi lakunami s hondrociti.

ELASTIČNA HRUSTANČEVINA

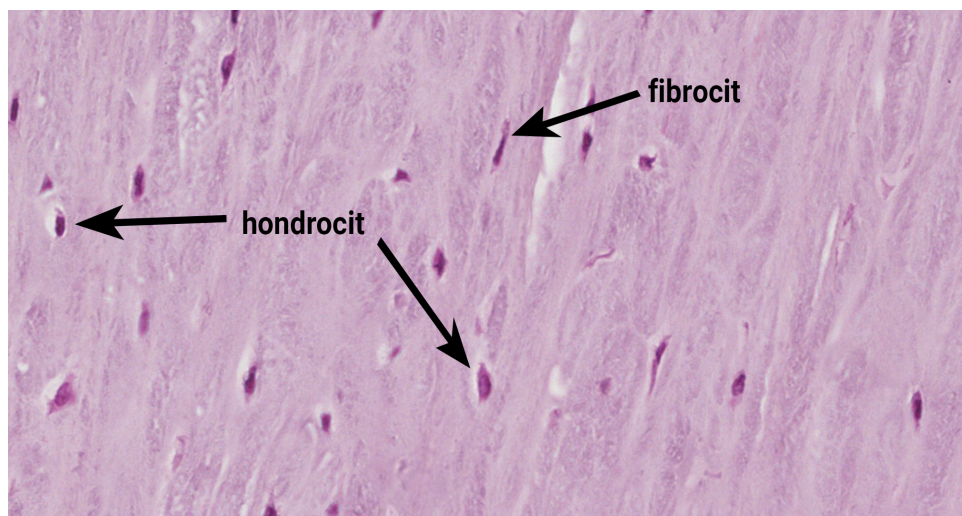
Elastično hrustančevino najdemo v uhlju, zunanjem sluhovodu, ušesni troblji, poklopcu, v kuneiformnem in kornikulatnem hrustancu grla. Zaradi beljakovine elastina v elastičnih vlaknih je elastična hrustančevina makroskopsko rumenkasta. Po molekularni zgradbi je podobna hialini. V medceličnini pa poleg kolagenskih vlaken najdemo še gosto mrežo elastičnih vlaken, ki so posebno gosta okrog hondrocitov. Razvejana elastična vlakna se vrivajo med svežnje kolagenskih vlaken tipa II in tako prispevajo k večji elastičnosti, kot jo ima hialina hrustančevina. Hondrociti elastične hrustančevine so številnejši in večji v primerjavi s hondrociti hialine hrustančevine. Medceličnina elastične hrustančevine s starostjo ne kalcificira. Na površini elastičnega hrustanca je perihondrij, katerega zunanja plast je prav tako bogata z elastičnimi vlakni (Slika 3.6).



Slika 3.6. Elastična hrustančevina. Barvanje z rezorcinskim fuksinom po Weigertu.

VEZIVNA HRUSTANČEVINA

Vezivna hrustančevina sestavlja medvretenčno ploščo, sramnično simfizo, sklepno ploščo med prsnico in ključnico ter med senčnico in zgornjo čeljustnico, meniskus in določene dele, kjer se vežejo ligamenti in kite na kosti. Perihondrij ne pokriva vezivne hrustančevine. Po zgradbi je umeščena med hialino hrustančevino in čvrsto vezivo, ki mu je še najbolj podobna. Medceličnina vsebuje kolagenska vlakna tipa I, ki jih izločajo fibrociti in kolagenska vlakna tipa II. Ta se s hematoksilinom in eozinom obarvajo intenzivno eozinofilno in jih izločajo hondrociti. Hondrociti ležijo v lakunah posamič ali pa so urejeni v vrsto v izogenih skupinah, vzporedno s svežnji kolagenskih vlaken, ki potekajo v smeri natezanja (Slika 3.7).



Slika 3.7. Medvretenčna plošča, vezivna hrustančevina. Barvanje s HE.

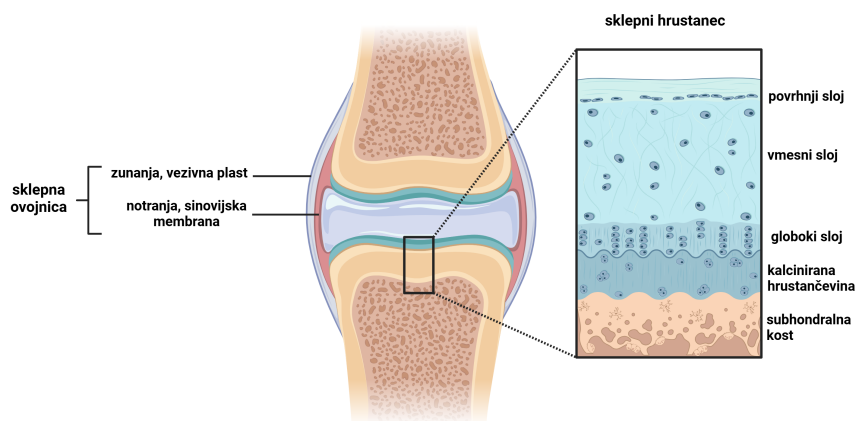
PERIHONDRIJ

Perihondrij, plast čvrstega neurejenega vezivnega tkiva, obdaja elastično in hialino hrustančevino. Izjema so primeri, kjer hialina hrustančevina tvori prosto površino ali je v neposrednem stiku s kostjo. Tudi vezivna hrustančevina nima perihondrija. Perihondrij je med obdobjem hitre rasti hrustanca razdeljen na 2 jasno vidni, funkcionalno in strukturno različni plasti. **Zunanja vlaknata plast** je sestavljena iz čvrstega neurejenega veziva iz kolagenskih vlaken tipa I in fibroblastov; zunanja vlaknata plast hrustancu zagotavlja potrebno mehansko podporo. **Notranja celična plast** pa je bogata z mezenhimskimi zarodnimi celicami (hondrogenimi celicami), ki služijo kot vir novih hondroblastov za rast in regeneriranje hrustanca. Perihondrij je dobro prekrvljen, njegove krvne žile pa oskrbujejo hrustančne celice s hranili. Prav tako vsebuje limfne žile in živčne končiče.

SKLEPI

Sklepi ali stiki med sosednjimi kostmi se glede na sposobnost premikanja delijo na prave (sinovijske) sklepe in neprave (nesinovijske) sklepe. Pravi sklepi, znani tudi kot diartroze, omogočajo gibljivost sosednjih kosti na sklepnih površinah, ki so prekrite s sklepnim hrustancem. Nasprotno pa so nepravi sklepi, ali sinartroze, omejeno gibljivi ali celo nepremični, pri čemer sosednje kosti nimajo sklepne površine, med njimi pa se lahko nahaja kostnina, hialina hrustančevina ali čvrsto vezivno tkivo.

Pravi sklep sestavljajo vezivna sklepna ovojnica, ligamenti, sklepni hrustanec in sinovijska tekočina v sklepni votlini (Slika 3.8). Vezivna sklepna ovojnica je sestavljena iz 2 plasti: zunanje plasti iz čvrstega veziva, ki je bogato s krvnimi žilami, limfnimi žilami in živci, ter notranje plasti, imenovane sinovijska membrana, ki obdaja sklepno votlino in je sestavljena iz sinovijskih celic, ki ležijo na vezivu, bogatem z mrežo fenestriranih kapilar. Sinovijske celice so na površini sklepne ovojnice urejene epiteljsko, niso povezane s celičnimi stiki in ne ležijo na bazalni membrani. Razlikujemo 2 vrsti sinovijskih celic: **sinoviocyte tipa A**, ki so podobni makrofagom, in **sinoviocyte tipa B**, ki so podobni fibroblastom. Sinoviociti tipa A izvirajo iz monocitov. Njihova naloga je odstranjevanje produktov obrabe iz sinovijske tekočine. Sinoviociti tipa B tvorijo velike količine hialuronske kisline in proteoglikanov, ki sestavljajo sklepno tekočino.

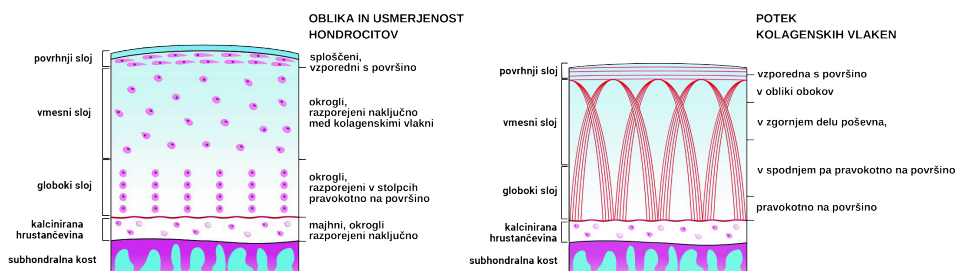


Slika 3.8. Sklepna ovojnica in sklepni hrustanec pravega sklepa.

Sklepni hrustanec je zgrajen iz več slojev ali con, ki se razlikujejo po obliki celic, njihovi metabolični aktivnosti, sestavi medceličnine in usmerjenosti kolagenskih vlaken. Posebna značilnost sklepnega hrustanca je, da ga ne pokriva perihondrij, je brez žil in se prehranjuje z difuzijo iz sinovijske tekočine. Imobilizacija sklepa lahko povzroči atrofijo sklepnega hrustanca, zaradi česar je redna telesna dejavnost za zdravje sklepov izjemno pomembna.

Sloji sklepnega hrustanca so 4:

- **povrhnji**, kjer so celice sploščene, vretenaste oblike ter skupaj s kolagenskimi vlakni ležijo vzporedno s sklepno površino;
- **intermediarni** ali **vmesni**, kjer so celice okrogle in ležijo med kolagenskimi vlakni, ki imajo obliko obokov;
- **radialni** ali **globoki**, kjer so hondrociti okrogli, razporejeni v stolpce pravokotno na sklepno površino, kolagenska vlakna pa potekajo med stolpci vzporedno in prav tako pravokotno na sklepno površino;
- **kalcinirani sloj**, kjer so hondrociti majhni, okrogli in naključno razporejeni. Pod kalciniranim slojem se nahaja subhondralna kost (Slika 3.9).



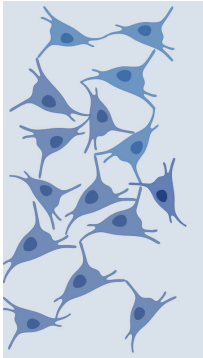
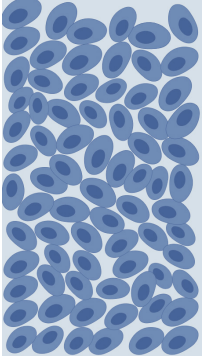
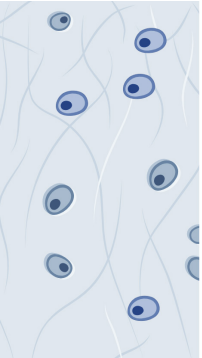
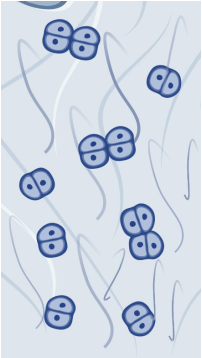
Slika 3.9. Organiziranost sklepnega hrustanca.

HONDROGENEZA IN RAST HRUSTANCA

Vse 3 vrste hrustančevine se med embrionalnim razvojem razvijejo iz mezenhima. Mezenhimske celice na mestih bodočega hrustanca postanejo okrogle, se namnožijo in se združijo v gosto maso, imenovano **hondrofikacijsko središče**. Celice se preoblikujejo v hondroblaste in začno v okolico izločati medceličnino. Postopno se popolnoma obdajo z medceličnino in preoblikujejo v hondrocite, ki ležijo v lakuni (Slika 3.10).

Po končanem embrionalnem razvoju lahko hrustančevina raste **intersticijsko** ali **apozicijsko**. Hondroblasti postanejo ujeti v svojo medceličnino v majhnih predelih, imenovanih lakune. Hondroblasti, obdani z medceličnino, so metabolno manj aktivni. Preoblikujejo se v hondrocite, ki pa ohranijo sposobnost delitve. Skupok hrustančnih celic, ki ležijo v lakuni, imenujemo izogena skupina. Medtem, ko celice izogene skupine tvorijo medceličnino, se med seboj odrivajo, tvorijo ločene lakune in povečujejo hrustančevino od znotraj. Ta način rasti hrustanca se imenuje **intersticijska rast**.

Mezenhimske celice se na periferiji bodočega hrustanca diferencirajo v fibroblaste. Izločajo čvrsto, sprva neurejeno, vezivo, imenovano perihondrij, ki je odgovoren za rast in vzdrževanje hrustanca. Perihondrij sestavljata zunanja vlaknata plast in notranja celična plast iz hondrogenih celic. Slednje se lahko delijo in preoblikujejo v hondroblaste, ki nato izločajo medceličnino. Na ta način hrustanec raste z nalaganjem na periferijo. Ta oblika rasti se imenuje **apozicijska rast**.

MEZENHIM	HONDROBLASTI	HONDROCITI	IZOGENE SKUPINE
			
zvezdaste celice	okrogle celice, sinteza medceličnine (M)	obdani z M, LAKUNA	klonsko razmnoževanje, kondenzacija M

Slika 3.10. Hondrogeneza.

VIRI

1. Mescher, A. L. (2024) Junqueira’s basic histology: Text and atlas, seventeenth edition. 17th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education.
2. Mills, S. (2019) Histology for pathologists. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins.
3. Pawlina, P. (2020) Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology 8th ed.
4. Gahunia, H.K., Pritzker, K.P.H. (2020). Structure and Function of Articular Cartilage. In: Gahunia, H., Gross, A., Pritzker, K., Babyn, P., Murnaghan, L. (eds) Articular Cartilage of the Knee. Springer, New York, NY.

4

KOSTNINA

(*Textus osseus*)

Ines Cilenšek

Človeško okostje sestavljajo različno oblikovane kosti, ki so zgrajene iz različnih tkiv. Glavnino predstavlja kostnina, hrustančevino najdemo v obliki sklepnega hrustanca in v rastnem hrustancu, vezivo najdemo v periostu in endostu, maščobno tkivo in kostni mozeg pa v medularni votlini.

Kosti imajo raznolike funkcije. Podpirajo mehka tkiva. Delujejo kot vzvodi, na katere se pripenjajo mišice. Ob krčenju mišic omogočajo premikanje različnih delov telesa in usklajeno gibanje. Poleg tega kosti nudijo zaščito vitalnim notranjim organom v predelu glave in prsnega koša. V kosteh se nahaja kostni mozeg, ki je odločilnega pomena za tvorbo krvnih celic, saj v njem poteka proces hemopoeze. Kosti prav tako služijo kot pomembno skladišče za kalcijeve, fosfatne in druge ione.

ZGRADBA KOSTNINE

Kostnina je sestavljena iz **celic** in **medceličnine** (**zunajceličnega matriksa**). Je specializirana oblika veziva, kjer je medceličnina mineralizirana.

Medceličnina

Medceličnina je sestavljena iz organskega in anorganskega dela, ki skupaj omogočata mehanske lastnosti kosti, kot so trdnost in določena mera prožnosti. Organski del ali **osteoid** sestavljajo kolagenska vlakna, zlasti **kolagenska vlakna tipa I**, ki predstavljajo približno 90 % celotne organske mase kostnine. Poleg kolagena so v organskem delu medceličnine prisotni tudi različni proteoglikani, glikozaminoglikani (hondroitin-4-sulfat, hondroitin-6-sulfat, keratan sulfat, hialuronska kislina) in glikoproteini (osteokalcin, osteonektin, osteoadherin). Anorganski del pa sestavlja kristalna oblika kalcijevega fosfata – hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) in bikarbonatni, citratni, magnezijevi, kalijevi in natrijevi ioni.

KLINIČNI POMEN

Biokemijski označevalci presnove kosti so bistvenega pomena za oceno ravnovesja med gradnjo in razgradnjo kostnine ter zrcalijo dinamiko kostne prenove. Med najpogostejše uporabljenimi označevalci tvorbe kostnine so: osteokalcin, kostna alkalna fosfataza (BALP) in propeptidi kolagena I (P1NP).

Osteokalcin izločajo osteoblasti. Vključen je v proces mineralizacije kosti z vezavo na kristale hidroksiapatita. Medtem ko se večina osteokalcina veže v kostnem matriksu, se del sprosti v krvni obtok. Prav ta serumski osteokalcin služi kot specifičen biokemijski označevalec aktivnosti osteoblastov in s tem tvorbo kostnine.

Prokolagen tipa I vsebuje N- in C-terminalne podaljške, ki se med pretvorbo prokolagena v kolagen odstranijo s pomočjo specifičnih proteaz. Ti odstranjeni podaljški, C- in N-terminalni propeptidi prokolagena tipa I (P1CP in P1NP) se sprostijo v medcelični prostor in nato vstopijo v krvni obtok. Zaradi svoje specifične vloge pri nastanku kolagena v organskem matriksu sta P1CP in P1NP zanesljiva označevalca tvorbe kostnine. Kostna alkalna fosfataza (BALP) kot encim sodeluje pri defosforilaciji in ima ključno vlogo pri mineralizaciji kosti.

Po drugi strani označevalci razgradnje kostnine, kot so N-terminalni in C-terminalni telopeptid kolagena I (NTX, CTX) in na tartrat odporna kislj fosfataza (TRAP) kažejo na povečano razgradnjo kostne mase. NTX in CTX nastajajo pri razgradnji kolagena I na N- in C- terminalnem koncu. TRAP je izoencim kislj fosfataze, ki ga osteoklasti izločajo med razgradnjo kosti in je specifičen označevalec njihove aktivnosti.

Kombinacija teh označevalcev omogoča celovit vpogled v trenutno stanje kostne presnove ter igra pomembno vlogo pri diagnosticiranju in spremljanju zdravljenja bolezni, kot so osteoporoza, Pagetova bolezen in procesi celjenja po zlomih.

Celice

V kostnini ločimo 4 vrste celic (Tabela 4.1): **osteoprogenitorne celice**, **osteoblaste**, **osteocite**, **osteoklaste** (Slika 4.1, Slika 4.2).

Osteoprogenitorne celice

Osteoprogenitorne celice so mirujoče celice, ki se lahko ob stimulaciji diferencirajo v osteoblaste, ki izločajo medceličnino. Izvirajo iz mezenhimske celice pri zarodku ali pa iz kambijske plasti periosta in endosta po rojstvu. So nediferencirane celice, ploščate oblike z ovalnim jedrom in svetlo, rahlo bazofilno citoplazmo. V citoplazmi se nahajajo zrnati endoplazemski retikulum, prosti ribosomi in majhen Golgijev aparat (Slika 4.1).

Osteoblasti

Osteoblasti izvirajo iz osteoprogenitornih celic in predstavljajo diferencirane celice, ki ohranijo sposobnost delitve in so odgovorne za tvorbo organskega dela medceličnine, znanega kot **osteoid**. Prav tako so odgovorni za tvorbo **matriksnih veziklov**, ki so pomembni v procesu mineralizacije osteoida. Aktivni osteoblasti predstavljajo en sklad izoprizmatičnih oziroma poligonalnih celic na površini nastajajoče kostnine. So polarizirane celice z bazofilno citoplazmo z veliko zrnatega endoplazemskega retikuluma in Golgijevega aparata, kar odlikava njihovo aktivno vlogo pri sintezi in izločanju komponent osteoida. Histokemične in imunohistokemične reakcije kažejo na prisotnost alkalne fosfataze v citoplazmi ter receptorjev za parathormon (PTH) na njihovi površini. Ko se osteoblasti popolnoma obdajo z novonastalo medceličnino, ostanejo ujeti v prostoru, imenovanem **lakuna** in preidejo v stanje manjše aktivnosti. Takrat se preoblikujejo v osteocite, tj. celice, ki vzdržujejo zrelo kostno tkivo. Neaktivni osteoblasti so sploščene celice, ki pokrivajo mirujočo kostnino (Slika 4.2).

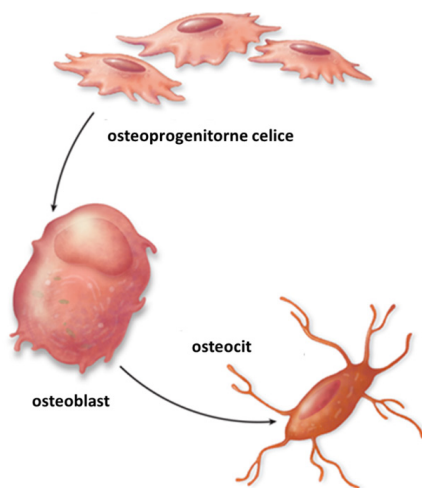
KLINIČNI POMEN

Signalna pot Wnt/ β -katenin in delovanje sklerostina

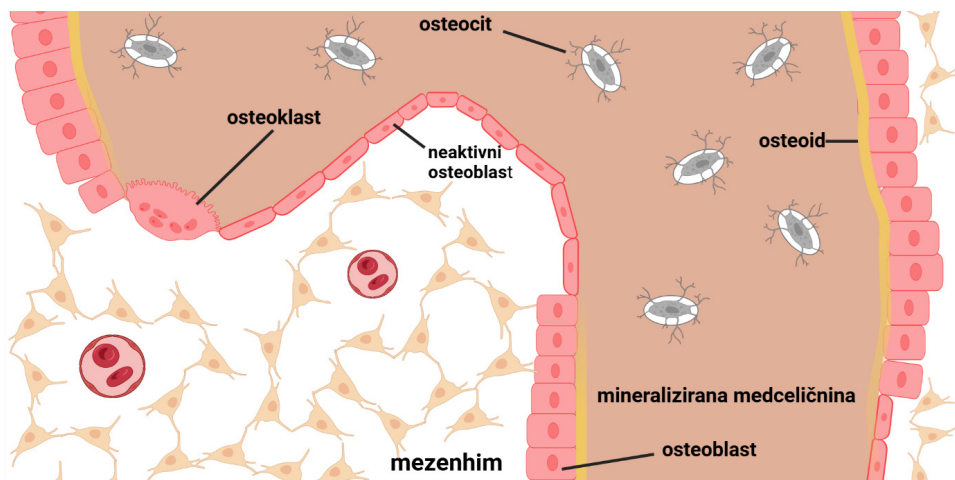
Signalna pot Wnt ima ključno vlogo pri diferenciaciji, proliferaciji in dozorevanju osteoblastov. V kostnem tkivu najdemo več proteinov družine Wnt, ki delujejo preko kanonične ali nekanonične signalne poti. Kanonična signalna pot poteka preko β -katenina. Aktivira se, ko se Wnt-ligand veže na receptorje LRP5/6 na površini celic, kar stabilizira β -katenin. Ta se nato premakne v jedro in aktivira izražanje genov, ki so pomembni za osteoblastogenezo. Sklerostin je beljakovina, ki jo izločajo osteociti. Deluje kot naravni zaviralec signalne poti Wnt, saj z vezavo na receptorje LRP5/6 prepreči njeno aktivacijo in zavira diferenciacijo osteoblastov. **Romsozumab**, humanizirano monoklonsko protitelo, z vezavo na sklerostin blokira njegovo zaviralno delovanje, ponovno aktivira signalno pot Wnt, poveča delovanje osteoblastov, izboljša mineralno kostno gostoto ter zmanjša tveganje za zlome pri bolnikih z osteoporozo.

Osteocit

Osteocit nastane, ko se osteoblast popolnoma obda z osteoidom ali z mineralizirano medceličnino. Osteociti so manj aktivne celice, katerih naloga je vzdrževanje kostnega matriksa. Proces transformacije iz osteoblasta v osteocit traja približno 72 ur. V tem času se celični volumen osteoblasta zmanjša za 70 %, zmanjša se velikost in število organelov, celica pa razvije dolge citoplazmatske podaljške. Vsak osteocit ima približno 50 citoplazmatskih podaljškov. V primerjavi z osteoblasti imajo osteociti manj zrnatega endoplazemskega retikuluma in Golgijevega aparata, jedra pa imajo kondenziran kromatin, kar vse kaže na manjšo sintetsko aktivnost. Po mineralizaciji kostnine, vsak osteocit zaseda eno lakuno, citoplazmatski podaljški pa se nahajajo v kanalčkih (*canaliculi ossei*) in se stikajo s sosednjimi osteociti in osteoblasti na površini kostnine preko presledkovnih stikov. Ti kanalčki so pomembni tudi za preskrbo osteocitov, saj metaboliti z difuzijo ne morejo prehajati skozi mineralizirano medceličnino. Osteociti imajo s pomočjo signalnih molekul (NO, glutamat) sposobnost komunikacije tudi z oddaljenimi celicami, vključno z endotelijskimi celicami in periciti. Nedavna odkritja kažejo, da osteociti služijo kot **mehanosenzorji**, saj se odzivajo na mehanske obremenitve, ki delujejo na kost (Slika 4.2).



Slika 4.1. Razvoj osteocitov iz osteoprogenitornih celic.



Slika 4.2. Kostna trabekula. Osteoblasti, osteociti, osteoklasti.

Osteoklasti

Osteoklasti so velike večjdrne celice, ki ležijo v vdolbinah, imenovanih **Howshipove lakune**, ki nastanejo kot posledica njihovega delovanja (Slika 4.3). Njihova naloga je razgrajevanje kostnine. Nastanejo iz hemopoetske matične celice z združevanjem monocitnih progenitornih celic.

Osteoklasti na svoji površini izražajo receptor za aktivacijo jedrnega dejavnika κ B (RANK), ki je ključnega pomena za njihovo diferenciacijo iz prekurzorjev in za njihovo aktivacijo. Za uravnavanje kostne resorpcije je odločilna signalna pot **RANK/RANKL/OPG**. Osteociti spodbujajo osteoblaste, da sproščajo ligand receptorja za aktivacijo jedrnega dejavnika κ B (RANKL), regulatorni faktor, ki se nato veže na RANK na osteoklastih in spodbuja osteoklastogenezo. Hkrati osteoblasti in osteociti izločajo osteoprotegerin (OPG), zaviralec razgradnje kosti, ki se veže na RANKL in onemogoča njegovo interakcijo z RANK na osteoklastih, s čimer zavira nastajanje osteoklastov.

Denosumab je anti-resorpcijsko zdravilo za zdravljenje osteoporoze. Gre za humano monoklonsko protitelo, ki se veže na RANKL in prepreči njegovo vezavo na RANK, s čimer zavira aktivacijo osteoklastov ter ohranja kostno gostoto.

Citoplazma osteoklastov je zaradi prisotnosti številnih lizosomov in mitohondrijev izrazito acidofilna. Aktivni osteoklast je polarizirana celica, kar pomeni, da je njena struktura prilagojena specifični funkciji. Površina celice, ki je v stiku s kostjo (t. i. resorpcijska ploskev), vsebuje mikrovilom podobne invaginacije oziroma prstaste podaljške citoplazme, ki znatno povečajo površino celice, kar je ključnega pomena za učinkovito razgradnjo kostnega matriksa. Osteoklasti se trdno pritrdijo na kostnino preko adhezijskih točk, znanih kot **podosomi**. Te strukture so obogatene z aktinskimi filamenti, ki so organizirani v obročasto strukturo, podprto z aktin-vezavnimi proteini, kot sta vinkulin in talin, ter adhezijskimi molekulami na plazmalemi, kar zagotavlja tesno vezavo osteoklasta na medceličnino kostnine.

V citoplazmi osteoklasta se nahajajo lizosomi, različni encimi, kot sta kislja fosfataza in karboanhidraza. Karboanhidraza katalizira tvorbo H^+ ionov, ki se s protonsko črpalko prenašajo na resorpcijsko površino, kjer ustvarjajo izrazito kislo okolje (pH približno 4,5). To kislo okolje povzroči raztapljanje hidroksiapatita, s čimer se kolagenska vlakna izpostavijo encimski razgradnji. Lizosomi sproščajo metaloproteinaze in druge hidrolitične encime, ki razgrajujejo organski del medceličnine, kar omogoča temeljito remodeliranje kosti. Po opravljeni funkciji se osteoklasti odlepijo od kosti in propadejo s pomočjo apoptoze (Slika 4.4).

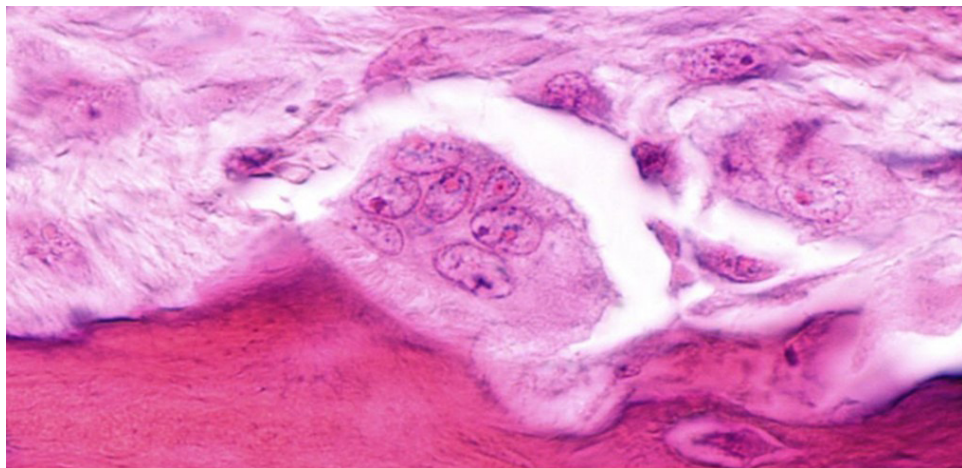
Na število in delovanje osteoklastov vplivajo številni dejavniki. Število in aktivnost osteoklastov se povečata pod vplivom **parathormona (PTH)** in znižata pod vplivom **kalcitonina**. Parathormon igra ključno vlogo pri regulaciji kalcija v krvi, deloma tako, da spodbuja resorpcijo kosti s pomočjo osteoklastov. Čeprav osteoklasti sami nimajo receptorjev za PTH, so ti prisotni na osteoblastih. Ko se PTH veže na osteoblaste, le-ti začnejo sproščati RANKL, ki vpliva na diferenciacijo in aktivacijo osteoklastov. Tako posredno, preko osteoblastov, PTH vpliva na povečanje števila in aktivnosti osteoklastov, kar vodi do povečane resorpcije kosti in sproščanja kalcija v krvni obtok. PTH je eden najmočnejših spodbujevalcev izražanja RANKL v osteoblastih.

Teriparatid je analog PTH in spada med osteoanabolna zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje osteoporoze. Odmerjanje zdravila enkrat dnevno oz. intermitentno ima anabolen učinek, torej stimulira osteoblastno aktivnost in izgradnjo kosti, na drugi strani pa kontinuirano odmerjanje oz. konstanten presežek PTH v telesu (v primeru hiperparatiroidizma) povzroči povečano razgradnjo kosti.

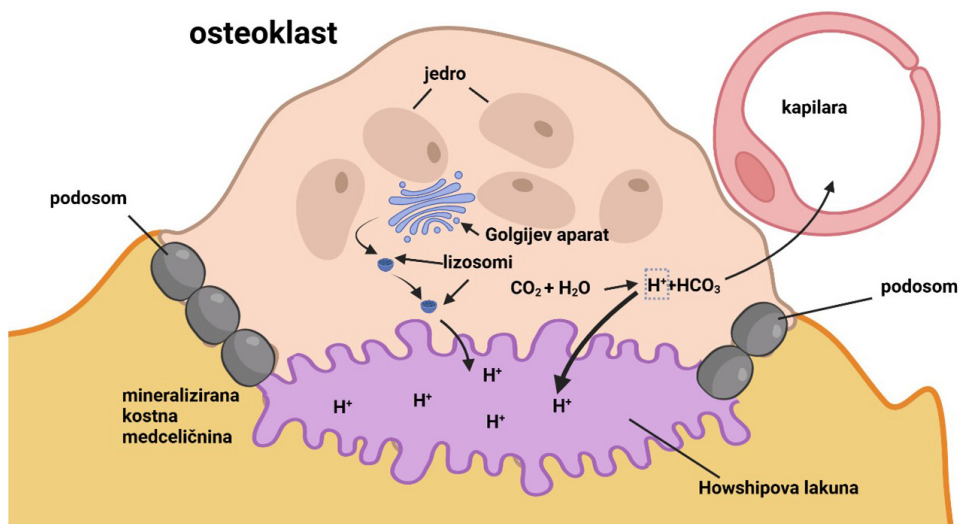
Kalcitonin nasprotno od PTH deluje neposredno na osteoklaste, saj imajo ti na svoji površini receptorje za kalcitonin. Ko se kalcitonin veže na te receptorje, sproži signalne poti, ki zavirajo aktivnost osteoklastov. To vodi v zmanjšanje resorpcije kosti, saj kalcitonin zavira ne le mobilnost osteoklastov, temveč tudi njihovo sposobnost razgradnje kostnega matriksa. Zato se upočasnjuje sproščanje kalcija iz kosti v krvni obtok.

KLINIČNI POMEN

Pri genetski bolezni osteopetroza, za katero je značilna gosta, težka kostnina (marmornata kost), osteoklasti nimajo nagubane površine, s čimer je razgradnja kostnine onemogočena.



Slika 4.3. Osteoklast.



Slika 4.4. Shematični prikaz osteoklasta.

Tabela 4.1: Lastnosti osteoblastov, osteocitov in osteoklastov.

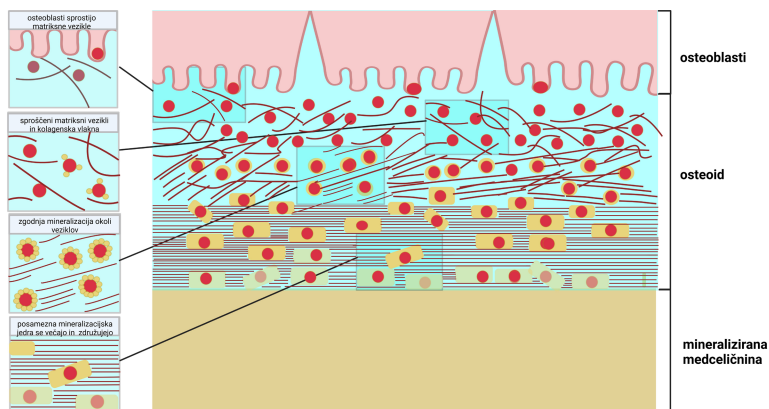
	Osteoblast 	Osteocit 	Osteoklast 
Lokacija	površina kostnine	lakune in kanalčki kostnega matriksa	površina kostnine; Howshipova lakuna
Odstotek celic v kosti	~5 %	~95 %	>1 %
Funkcija	Tvori osteoid; omogoča mineralizacijo s sproščanjem matriksnih veziklov.	Vzdržuje kostni matriks, zaznava mehanski stres, uravnava homeostazo kalcija in fosfatov.	razgradnja kostnine
Morfologija celic	izoprizmatske ali poligonalne, mononuklearne celice, bazofilna citoplazma	majhne, ovalne, mononuklearne celice; blede citoplazma; dolgi citoplazmatski podaljški	velike, večjedrne celice; acidofilna citoplazma; prstasti podaljški; Howshipova lakuna
Prekurzorji	osteoprogenitorna celica	osteoblast	hemopoetske celice
Proces diferenciacije (transkripcijski dejavniki)	CBFA1 (RUNX2), IGF-1	/	c-fos; NF- κ B; RANK-RANKL signalizacija
Glavni hormonski oz. regulacijski receptorji	RANKL, receptorji PTH	RANKL, receptorji PTH	RANK, kalcitoninski receptorji
Življenjska doba	1 teden (~12 dni)	leta (~10–20 let)	dnevi (~3 dni)
Biokemijski označevalci	osteokalcin, kostni sialoprotein (BSP-2)	osteopontin	metaloproteinaza-9 (MMP-9)

MINERALIZACIJA KOSTNE MEDCELIČNINE

Pri razvoju kosti osteoblasti najprej oblikujejo nemineralizirani osteoid, ki je osnova za kasnejšo mineralizacijo, ko se na njem nalagajo kristali hidroksiapatita. Osteoid prekriva približno petino celotne površine kosti. Njegova debelina običajno znaša okoli 10 μm , kar je okrog 2 % celotne kostne mase, čeprav se te vrednosti lahko razlikujejo glede na spol in starost. Proces mineralizacije osteoida se običajno začne približno 10 dni po njegovem nastanku. Mesto oz. linijo, kjer poteka mineralizacija, imenujemo **mineralizacijska fronta** (Slika 4.5). Na mestih, kjer se začne mineralizacija, se mora lokalna koncentracija Ca^{2+} in PO_4^{3-} ionov v matriksu znatno povečati. To povečanje je posledica številnih procesov:

- Vezava zunajceličnega Ca^{2+} iona z **osteokalcinom** in drugimi kostnimi **sialoproteini** ustvari visoko lokalno koncentracijo tega iona.
- Visoka koncentracija Ca^{2+} iona zato spodbudi osteoblaste k izločanju **tkivno nespecifične alkalne fosfataze (TNAP)**, kar poveča lokalno koncentracijo PO_4^{3-} ionov. Visoka koncentracija PO_4^{3-} ionov nato spodbudi nadaljnje povečanje koncentracije Ca^{2+} na območjih, kjer se bo začela mineralizacija.
- Osteoblasti tvorijo **matriksne vezikle**, bogate z encimoma alkalna fosfataza in pirofosfataza. So 50–200 nm veliki, okrogli vezikli, obdani z membrano. Brstijo iz osteoblastov v medceličnino ter tvorijo jedro za začetek nalaganja kristalov hidroksiapatita. Matriksni vezikli se napolnijo s Ca^{2+} in PO_4^{3-} ioni, ki v njihovi notranjosti sprožijo proces nukleacije, kar pripelje do oblikovanja kristalov hidroksiapatita. Aktivnost fosfolipaz nato prebode membrano veziklov, kar omogoči kristalom hidroksiapatita, da začnejo prodirati na njihovo zunanjo površino. S tem omogočajo tvorbo mineralizacijskih jeder, ki se vežejo na kolagenska vlakna. Področja mineralizacije se med seboj združujejo in širijo, dokler mineralizirana medceličnina popolnoma ne zapolni prostora med osteocitnimi lakunami.

Če je lokalna koncentracija Ca^{2+} in PO_4^{3-} ionov normalna, mineralizacija le malo zaostaja za nalaganjem osteoida. Ko pa osteoblasti tvorijo veliko osteoida v kratkem času, mineralizacija zaostaja. V takih primerih je plast osteoida zadebeljena. To se vidi pri otrocih v obdobju rasti, kot tudi ob celjenju kostnega zloma ali pri nekaterih boleznih. Mineralizacija poteka samo, če je dovolj Ca^{2+} in PO_4^{3-} ionov. Če je raven bodisi Ca^{2+} ionov (neustrezna prehrana ali motena absorpcija v črevesju) ali PO_4^{3-} ionov (velika izguba z urinom) nizka, je mineralizacija motena. To vodi v bolezen, imenovano osteomalacija, za katero je značilna pogostejša pojavnost kostnih zlomov. Osteomalacijo v rastočih kosteh pri otrocih imenujemo rahitis in povzroča trajne deformacije mehkih slabo mineraliziranih kosti.



Slika 4.5. Mineralizacija.

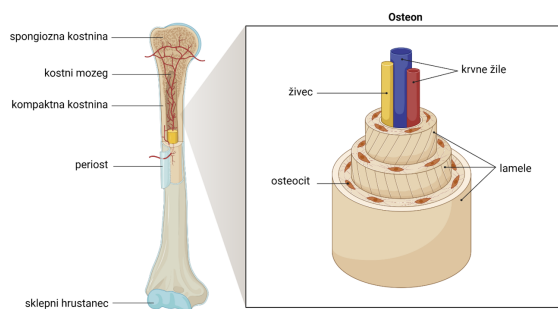
RAZDELITEV KOSTNINE

Makroskopsko razlikujemo **gosto oz. kompaktno kostnino** ter **trabekularno oz. gobasto ali spongiozno kostnino** s številnimi razvejanimi in med seboj povezujočimi se kostnimi trabekulami. Kompaktna kostnina tvori 80 % kostne mase, spongiozna pa samo 20 %. Razmerje med površino in prostornino je v kompaktni kostnini majhno, saj samo ena tretjina kostne površine pripada kompaktni kostnini. Razmerje med površino in prostornino pri spongiozni kostnini pa je veliko. Kar dve tretjini celotne površine kosti so trabekule spongiozne kostnine. Pregrajevanje kostnine se najbolj živahno odvija prav na kostni površini. Večina dolgih kosti ima osrednji tulec, imenovan diafiza. Diafiza je cilindrična, katerega stene so iz kompaktne kostnine. V sredini pa je medularni kanal, zapolnjen s kostnim mozgom. Na obeh koncih dolge kosti pa sta okrogli epifizni, ki sta zgrajeni iz spongiozne kostnine. Le povsem na površini epifize je tanka plast kompaktne kostnine. Diafizo in epifizo povezuje metafiza iz rastnega ali epifiznega hrustanca z nekaj sosednjimi kostnimi trabekulami.

Na mikroskopski ravni pri kompaktni in spongiozni kostnini ločimo 2 obliki kostnine: **prepleteno kostnino** (nezrelo ali primarno) in **lamelarno kostnino** (zrelo ali sekundarno).

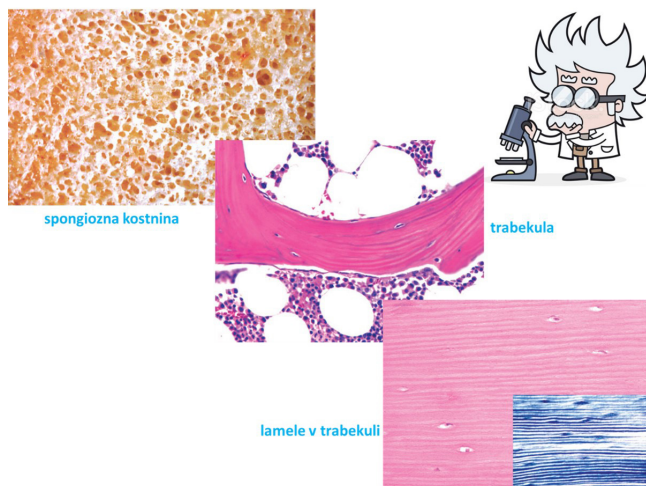
Zgradba lamelarne kostnine

Večina kosti pri odraslih, bodisi kompaktna ali spongiozna, je organizirana kot lamelarna kostnina, ki jo zaznamujejo lamele, debele med 3 in 7 μm . V posamezni lameli potekajo kolagenska vlakna tipa I vzporedno, med sosednjimi lamelami pa je kot med vlakni približno 90 stopinj. Med posameznimi lamelami so lakune z osteociti. V gobasti kostnini lamele tvorijo trabekule. V kompaktni kostnini so lamele organizirane koncentrično okrog osrednjega Haversovega kanala. Koncentrične lamele s pripadajočim Haversovim kanalom tvorijo **osteon** ali **popoln Haversov sistem** (Slika 4.6), ki je osnovna gradbena in funkcionalna enota kompaktne kostnine. Osteociti v lakunah med seboj komunicirajo s podaljški, ki so v kostnih kanalčkih. Prav tako so povezani tudi s pripadajočimi Haversovimi kanali. Ne morejo pa komunicirati z osteociti iz drugih osteonov, ker obdaja vsak osteon **cementna snov**, ki vsebuje mineralizirano medceličnino z malo kolagenskimi vlakni. Osteon ali popolni Haversov sistem ima obliko cilindra, ki poteka vzporedno z dolgo osjo diafize. Okoli vsakega Haversovega kanala je urejenih 5–20 koncentričnih lamel. V vsakem z endostom obdanem Haversovem kanalu so žile, živci in tanka plast rahlega veziva. Osteoni so povezani z medularnim kanalom, periostom in drug z drugim s t.i. **Volkmanovimi kanali**. Ti niso obdani s koncentričnimi lamelami. Med koncentričnimi lamelami so še področja nepravilno oblikovanih lamel, ki nastanejo pri pregrajevanju in so ostanki starih osteonov. Imenujemo jih **vmesne ali intersticijske lamele**. Kompaktna kostnina (npr. diafiza dolgih kosti) ima na zunanji in notranji površini vzporedne lamele, organizirane kot **zunanje in notranje obodne ali cirkumferentne lamele**.



Slika 4.6. Zgradba kostnine, osteon.

V trabekulah spongiozne kostnine so lamele urejene vzporedno s površino trabekule (Slika 4.7). Trabekule potekajo v različnih smereh in se med seboj povezujejo. Njihov potek je odvisen od sil, ki delujejo na kost. V spongiozni kostnini ni osteonov, ker je prehrana možna z difuzijo iz žil kostnega mozga med kostnimi trabekulami.



Slika 4.7. Spongiozna, lamelarna kostnina.

Zgradba prepletene kostnine

Ko se kostnina tvori v obdobju rasti ali pa pri celjenju kostnih zlomov, se najprej pojavi **prepletena kostnina**. To je samo začasna kostnina, ki jo kasneje nadomesti lamelarna kostnina, razen na nekaterih mestih, npr: v živih ploščatih lobanjskih kosti, v zobni alveolni kosti in v nasadiščih nekaterih kit na kosti. Prepletena kostnina se vedno tvori takrat, ko je potrebno tvoriti kostnino hitro. Za razliko od lamelarne kostnine se pri prepleteni kostnini kolagenska vlakna prepletajo v raznih smereh brez pravega reda. V njej je v primerjavi z lamelarno kostnino večji delež nekolagenske medceličnine, osteociti so razporejeni naključno in njihova gostota je večja.

PERIOST IN ENDOST

Zunanje in notranje površine kosti so prekrite z vezivom, ki se imenuje periost oz. endost. **Periost**, ki po zgradbi spominja na perihondrij hrustanca, ima **zunanjno fibrozno plast** iz kolagenskih vlaken tipa I, poleg tega pa še fibroblaste in krvne žile. Kolagenska vlakna fibrozne plasti periosta, ki se zasidrajo v kostno medceličnino in pripenjajo periost na kostnino, imenujemo **Sharpeyeva vlakna**. Notranja, bolj celična plast periosta iz osteoprogenitornih celic se imenuje **kambijska plast** periosta. Te celice se lahko diferencirajo v osteoblaste, zato igrajo pomembno vlogo pri rasti in remodeliranju kosti.

Endost je tanjši od periosta in pokriva notranje površine kosti (medularni kanal, kostne trabekule, Haversov kanal, Volkmannov kanal). Endost prav tako vsebuje osteoprogenitorne celice in tanko plast veziva. Osnovna naloga periosta in endosta je sodelovanje pri prehrani kosti ter nenehna preskrba z novimi osteoblasti za obnovo ali rast kosti.

OSTEOGENEZA ALI RAZVOJ KOSTI

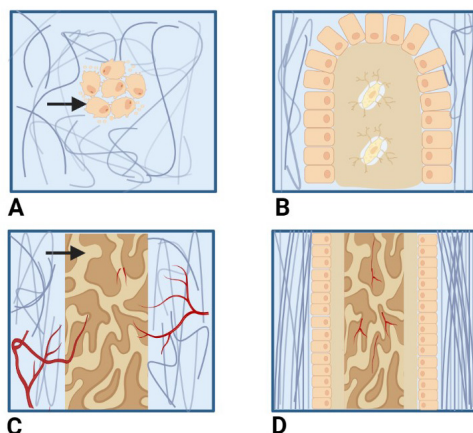
Razvoj kosti ali osteogeneza poteka po enem od 2 procesov:

1. z **direktno, intramembransko** ali **dezmalno osifikacijo** neposredno iz mezenhima;
2. z **indirektno** ali **endohondralno osifikacijo**, ki potrebuje hrustančni model, ki propade, nadomešča pa ga kostnina;

Poznamo še 3. način osifikacije – **heterotopno osifikacijo** na ektopičnih mestih (na mestih, kjer običajno ne pričakujemo kostnine).

Dezmalna osifikacija

Dezmalna osifikacija se začne v 6. tednu prenatalnega razvoja. Na ta način nastane večina ploščatih kosti lobanje, ključnica in prsnica. Osifikacijski proces se začne v osifikacijskih središčih, ki so skupki mezenhimskih celic. Te celice se nato preoblikujejo v osteoblaste, ki začnejo tvoriti osteoid. Ko se osteoid mineralizira, ostanejo nekateri osteoblasti ujeti v lakuni, postanejo manj aktivni in se diferencirajo v osteocite. Osifikacijska središča se postopno širijo in združujejo, pri čemer vezivno tkivo nadomeščajo z novo nastalo kostjo (Slika 4.8).



Slika 4.8. Dezmalna osifikacija.

A – oblikovanje osifikacijskega središča, zgostitev mezenhimskih celic, diferenciacija v osteoblaste (s puščico je označen osteoblast);

B – osteoblasti ostanejo ujeti v osteoid, diferenciacija v osteocite;

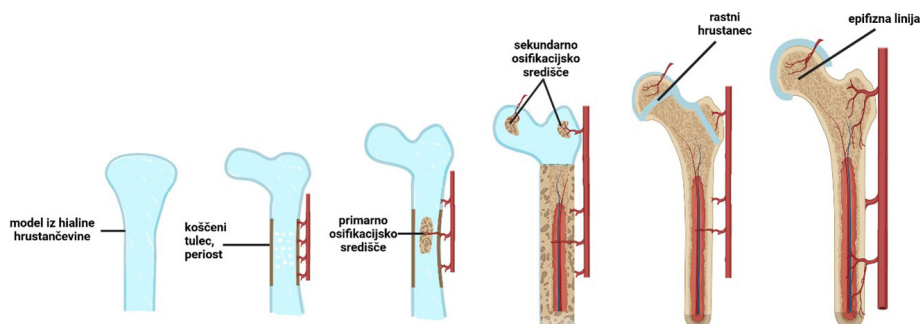
C – posamezna osifikacijska središča rastejo in se med sabo povezujejo (s puščico je označena kostna trabekula);

D – na površini nastajajoče kostnine se mezenhim preoblikuje v periost oziroma endost na površini kostnih trabekul.

Endohondralna osifikacija

Dolge kosti rastejo v dolžino z nadomeščanjem hrustančnega modela s kostnino, kar imenujemo endohondralna osifikacija. Proces se prične v 7. prenatalnem tednu. Prva kostnina se v dolgih kosteh pojavi pod perihondrijem, ki obdaja bodočo diafizo, z dezmalno osifikacijo. Tako nastane **koščen tulec**. Vezivo, ki ga pokriva, se preimenuje v periost. Hondrociti v področju diafize hipertrofirajo, medtem ko se del medceličnine okoli njih resorbira. Med hipertrofiranimi hondrociti ostanejo le tanki pretini hrustančne medceličnine. Hondrociti pričnejo izločati TNAP, kar vodi v kalcinacijo pretinov hrustančevine. Kalcinirani pretini hrustančevine preprečijo difuzijo metabolitov do hondrocitov, zaradi česar le-ti odmrejo in za sabo pustijo prazne prostore.

V drugi fazi osteogeni brstič z osteoprogenitornimi celicami in krvnimi kapilarami vdira v prostore, ki so ostali od propadlih hondrocitov, osteoprogenitorne celice se nalagajo na pretine kalcinirane hrustančne medceličnine, se preoblikujejo v osteoblaste, ti pa na pretine kalcinirane hrustančevine pričnejo nalagati osteoid. Pretini kalcinirane hrustančevine služijo kot model za začetek osifikacije. S tem procesom nastane v diafizi primarno osifikacijsko središče. Že od samega začetka osifikacije so dejavni tudi osteoklasti, ki razgrajujejo novo nastalo kostnino. Tako tvorijo medularni kanal, ki z nadaljevanjem osifikacije raste v smeri proti epifizni. Kmalu po rojstvu se v proksimalni epifizni oblikuje sekundarno osifikacijsko središče, ki mu sledi razvoj sekundarnega osifikacijskega središča tudi v distalni epifizni (Slika 4.9).



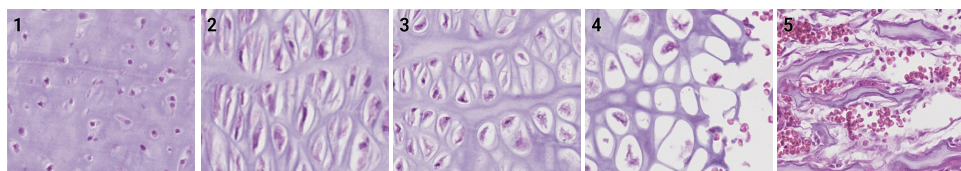
Slika 4.9. Endohondralna osifikacija.

Po oblikovanju primarnega in sekundarnega osifikacijskega središča je hrustančevina v dolgi kosti omejena samo na sklepni hrustanec, kjer ostane celotno življenje, in pa na **rastni** ali **epifizni hrustanec**, ki povezuje epifizo in diafizo.

Rastni hrustanec sestavlja 5 con (Slika 4.10):

1. mirujoča cona iz hialine hrustančevine;
2. proliferacijska cona, kjer se hondrociti hitro delijo in urejajo v palisade ali stolpce, vzporedne z vzdolžno osjo kosti; hondrociti so večji kot v mirujoči coni in aktivno izločajo kolagen (predvsem kolagen tipa II in XI), proteoglikane in glikoproteine;
3. hipertrofična cona vsebuje velike hipertrofirane hondrocite, ki stisnejo medceličnino v tanke pretine; hipertrofirani hondrociti kopičijo glikogen, še vedno pa aktivno tvorijo medceličnino;
4. cona kalcinirane hrustančevine; hkrati z odmiranjem hondrocitov hrustančni matriks kalcinira;
5. osifikacijska cona; z žilami vdrejo na mesta odmrlih hondrocitov osteoprogenitorne celice, ki se diferencirajo v osteoblaste, ti pa na pretine iz kalcinirane hrustančevine nalagajo osteoid, ki kasneje mineralizira.

Hondrociti se v ravnem hrustancu delijo do približno 20. leta starosti, nato pa rastni hrustanec zakosteni in rast kosti v dolžino ni več mogoča. V širino pa dolge kosti rastejo z nalaganjem kostnine s strani periosta (**apozicijska rast**) in z razgradnjo na strani endosta.



Slika 4.10. 5 con ravnega hrustanca.

KOSTNA REMODELACIJA ALI PREGRAJEVANJE KOSTNINE

Kostnina se na mehanske sile, ki delujejo nanjo preko pripenjalšč mišic ali neposredno preko pospeškov in pojemkov, odziva s prilagajanjem, kar vodi v spreminjanje kostne mase in strukture. Živa kost se nenehno spreminja, razgrajuje in na novo nastaja. To nenehno razgrajevanje in nalaganje kostnine imenujemo **kostno pregrajevanje** ali **remodelacija**.

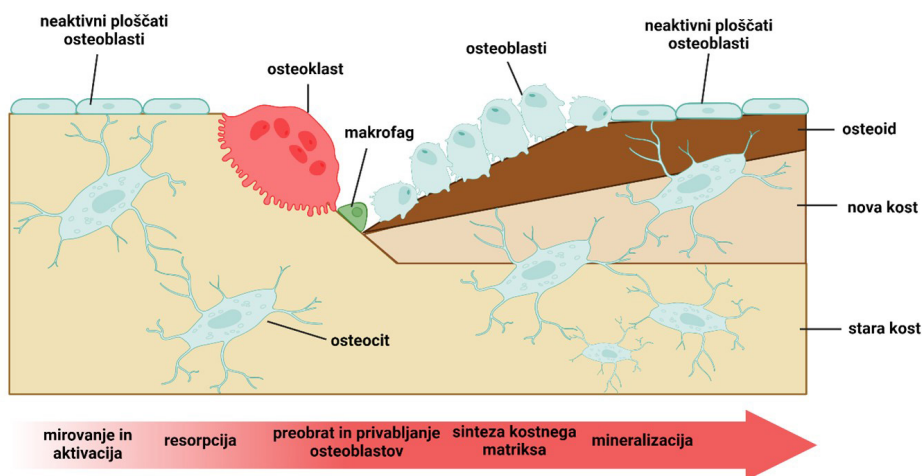
KOSTNA REMODELACIJSKA ENOTA

=

osteoblast + osteoklast + centralna žilna kapilara + živec

Potek remodelacije (Slika 4.11):

- mirovanje in aktivacija – neaktivni ploščati osteoblasti (*angl.* lining cells) pokrivajo kostnino in se ob ustreznem signalu razmaknejo tako, da se izpostavi kostna površina;
- privabljanje osteoklastov in razgradnja (resorpcija) kostnine – razgaljena kost kemotaktično privabi osteoklaste, ki se prilepijo na kostno površino in začnejo razgrajevati kost, kar lahko traja do 12 dni;
- preobrat in privabljanje osteoblastov – osteoklasti se odmaknejo iz erozijske lakune, v njo pa se naselijo mononuklearni fagociti, ki očistijo nastalo lakuno in izgradijo cementno plast, kemoatraktanti privabijo osteoblaste, ki se diferencirajo in aktivirajo;
- sinтеza kostnega matriksa in mineralizacija – osteoblasti sintetizirajo kolagen in druge proteine novega osteoida, kar traja 1–2 tedna; po sinтеzi osteoida se prične mineralizacija, pri kateri sodelujeta encima alkalna fosfataza in osteokalcin. V tej fazi se osteoblasti sploščijo in pride do primarne mineralizacije, kar lahko traja do 3 mesece. Del osteoblastov ostane ujet v kostnem matriksu in se pretvori v osteocite.



Slika 4.11. Kostna remodelacija.

VIRI

- Mescher, A. L. (2024) Junqueira's basic histology: Text and atlas, seventeenth edition. 17th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education.

2. Mills, S. (2019) Histology for pathologists. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins.
3. Pawlina, P. (2020) Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology 8th ed.
4. L.T. Kuhn, Bone Mineralization, The reduced bone mineralization favors the production of fractures in Encyclopedia of Materials: Science and Technology, 2001

5

KRI
(Sangius)

Danijel Petrovič

Kri je edino tekoče tkivo v organizmu. Tvorijo ga **krvne celice** (*sinonim* krvna telesca) in **plazma** (medceličnina).

Krvne celice predstavljajo približno 45 % prostornine krvi. Poznamo 3 vrste krvnih celic: eritrociti (rdeče krvne celice), levkociti (bele krvne celice) in trombociti (krvne ploščice).

Krvna plazma predstavlja približno 55 % prostornine krvi. 90 % krvne plazme tvori **voda**, 10 % pa **organske** in **anorganske** snovi.

Organske snovi so: plazemski proteini, imunoglobulini, faktorji strjevanja krvi, fibrinogen, fibronektin, beljakovine komplementarnega sistema. **Anorganske** snovi so: elektroliti.

Naloge krvi so številne (Tabela 5.1).

Tabela 5.1: Naloge krvi.

Naloge		Katere celice / sistem izvajajo naloge?
Prenos		
	kisika in ogljikovega dioksida	eritrociti
	hranilnih snovi, hormonov, encimov	
Urnavanje		
	telesne temperature	
	kislinsko-bazičnega ravnovesja	
	strjevanja krvi	trmbociti, faktorji strjevanja krvi
Zaščitna funkcija pred		
	škodljivimi mikroorganizmi	levkociti, limfociti
	telesu tujimi snovmi	levkociti, limfociti

Hematokrit

Sveža kri je viskozna rdeča tekočina, ki se zunaj telesa hitro strdi oz. koagulira. Takoj po odvzemu krvi jo shranimo v epruveti, ki ima dodano sredstvo proti strjevanju, kot sta npr. heparin, EDTA. Krvni elementi v epruveti, ki so težji od plazme, potujejo postopno na dno epruvete, nad njimi pa je krvna plazma. Usedanje krvnih elementov pospešimo s centrifugiranjem. Po centrifugiranju se kri v epruveti razporedi v 3 pasove: rdeči pas (približno 45 %) na dnu epruvete so eritrociti, beli ali sivi pas (1 %) so levkociti, nad njima so kot tanek film trombociti, na vrhu pa je rumeni pas, ki je krvna plazma.

Normalno predstavljajo 37–54 % celotne prostornine krvi formirani elementi krvi, preostali del

pa plazma. Prostorninski delež formiranih elementov v krvi se imenuje **hematokrit**. Normalne vrednosti hematokrita so: 40–50 % pri moškem, 35–45 % pri ženski, 45–60 % pri novorojenčku.

Naloge krvi

Naloge krvi so:

- prenos kisika iz pljuč do tkiv in ogljikovega dioksida iz tkiv do pljuč, prenos hranilnih snovi iz prebavil do celic v telesu, prenos vitaminov (folna kislina, B12) in elementov (železo), prenos odpadnih snovi celičnega metabolizma iz tkiv v organe (ledvice, jetra, pljuča), kjer se te izločijo, prenos levkocitov med različnimi predeli telesa;
- uravnavanje telesne temperature, kislinsko-bazičnega ravnovesja, prostornine vode in koncentracije elektrolitov v telesnih tekočinah ter strjevanja krvi;
- zaščita pred škodljivimi mikroorganizmi in telesu tujimi snovmi.

ERITROCITI

Eritrociti so bikonkavne ploščice brez jedra. Dimenzije eritrocita so: premer 7,5 μm , debelina 2 μm , prostornina 81–94 fl. V periferni krvi je $3,8\text{--}4,8 \times 10^{12}/\text{l}$ eritrocitov pri ženskah in $4,5\text{--}5,5 \times 10^{12}/\text{l}$ eritrocitov pri moških.

Njihova glavna funkcija je **prenos O_2 in CO_2 po krvi**.

Prenos kisika poteka v 2 oblikah: 98 % kisika je vezanega na hemoglobin, 2 % pa je raztopljenega v krvni plazmi.

Prenos ogljikovega dioksida poteka v 3 oblikah: 60 % ga je v obliki bikarbonatnega iona, 30 % je vezanega na hemoglobin in 10 % je raztopljenega v vodi krvne plazme.

Življenjska doba eritrocitov je 80–120 dni.

Eritrociti so roza oz. rožnate barve (barvanje s hematoksilin-eozinom). Tako se obarvajo na račun **hemoglobina**, ki predstavlja 33 % prostornine eritrocita. Hemoglobin je bazična globularna beljakovina, ki omogoča prenašanje kisika. Hemoglobin je sestavljen iz **hema** (5 % hemoglobina) in **globina** (95 % hemoglobina). **Hem** predstavlja nebeljakovinski del, **globin** pa **beljakovinski del**. Hem tvorijo 4 piroloni obroči in železov ion. Pri zdravi odrasli osebi je globin večinoma sestavljen iz dveh verig alfa in dveh verig beta.

Stare in iztrošene eritrocite fagocitirajo makrofagi predvsem v vranici, v Billrothovih povezkih, delno tudi v jetrih in kostnem mozgu.

Večina sestavin hemoglobina se ponovno uporabi pri tvorbi novih eritrocitov: beljakovina globin razpade v aminokisline, železo se veže na beljakovine v krvni plazmi, pride v kostni mozeg, kjer se kot železo iz feritina uporabi za ponovno sintezo.

Po razpadu eritrocita se železo shranjuje v **vranici** idr. tkivih (**jetra**) v obliki **hemosiderina** ali **feritina**. **Hemosiderin** je kompleks iz železa, **delno razgrajenega feritina** in lizosomov. Hemosiderin je **samo v tkivih**, v krvi pa ga ni.

Feritin je kompleks železa in **proteina (apoferitin)**. Feritin se nahaja **v krvi**. Hem se razgradi v **bilirubin**, ki je v krvi vezan na albumine. Bilirubin potuje v **jetra** in se izloči v **žolču**.

Eritropoetin je glikoprotein, ki uravnava tvorbo in razvoj eritrocitov (hemopoetski rastni dejavnik). Večina eritropoetina se po rojstvu tvori v ledvicah, le 10 % v jetrih, ki pa so pred rojstvom glavni organ za njegovo sintezo.

KLINIČNI POMEN

Pospešena sedimentacija eritrocitov

Na hitrost sedimentacije eritrocitov vpliva vrsta dejavnikov. Odvisna je od števila, mase in tudi oblike eritrocitov. Pri anemijah (zmanjšano število eritrocitov) je zato sedimentacija pospešena, pri policitemiji (povečano število eritrocitov) pa običajno majhna, in sicer od 0 do 3 mm na uro.

Na hitrost sedimentacije vplivajo tudi spremembe v sestavi plazemskih beljakovin. Tako pospeši sedimentacijo eritrocitov zvečanje koncentracije fibrinogena in imunoglobulinov. Pospešena sedimentacija eritrocitov je skoraj vedno odsev bolezni in je do določene mere premosorazmerna z njeno intenzivnostjo (vnetna bolezen).

Anemija

Anemija je bolezensko stanje, pri katerem je zmanjšano število oz. celotna masa eritrocitov v obtoku. Vzroki za nastanek anemije so različni, najpogostejši pa je pomanjkanje železa, potrebnega za sintezo hemoglobina (**sideropenična anemija**). Drugi pogostejši vzroki so: krvavitve, pomanjkanje vitamina B12 in folatov, primarne bolezni krvotvornih organov ter nekatere podedovane bolezni.



Slika 5.1. Retikulocit. Briljantno krezilno modrilo supravitalno in Giemsa.

Zlatenica (ikterus)

Zlatenica je stanje, ko je koncentracija bilirubina v krvi povišana. Lahko je posledica bolezni jeter ali pa povečanega razpada eritrocitov. Na zlatenico posumimo, ko opazimo rumeno barvo kože in sluznic, potrdimo pa jo s krvnimi preiskavami, ki pokažejo povišano koncentracijo bilirubina v krvi.

LEVKOCITI

Levkociti so za razliko od eritrocitov prave celice, saj imajo jedro. Sodelujejo pri **obrambi organizma**. Njihova življenjska doba je zelo različna, od 6–7 ur v krvi in do 8 dni v vezivu, lahko pa je tudi celotno življenje človeka (spominski limfociti).

V periferni krvi je $4\text{--}10 \times 10^9/\text{l}$ levkocitov.

Delimo jih na **granulocyte** in **agranulocyte**. Granulociti in agranulociti imajo v citoplazmi nespecifična ali azurofilna zrnca (lizosome), medtem ko imajo specifična zrnca samo granulociti. Glede na barvo specifičnih zrn, ki je odvisna od vsebnosti snovi v zrnih, delimo granulocite na: **nevtrofilne granulocyte** (bledo obarvana specifična zrnca), **eozinofilne granulocyte** (rožnato obarvana specifična zrnca) in **bazofilne granulocyte** (modro-vijoličasto obarvana specifična zrnca).

Agranulociti torej nimajo specifičnih zrn. Poznamo 2 tipa agranulocitov, **limfocite** in **monocite**, ki se razlikujejo po obliki jedra, velikosti in funkciji.

Tabela 5.2: Krvne celice.

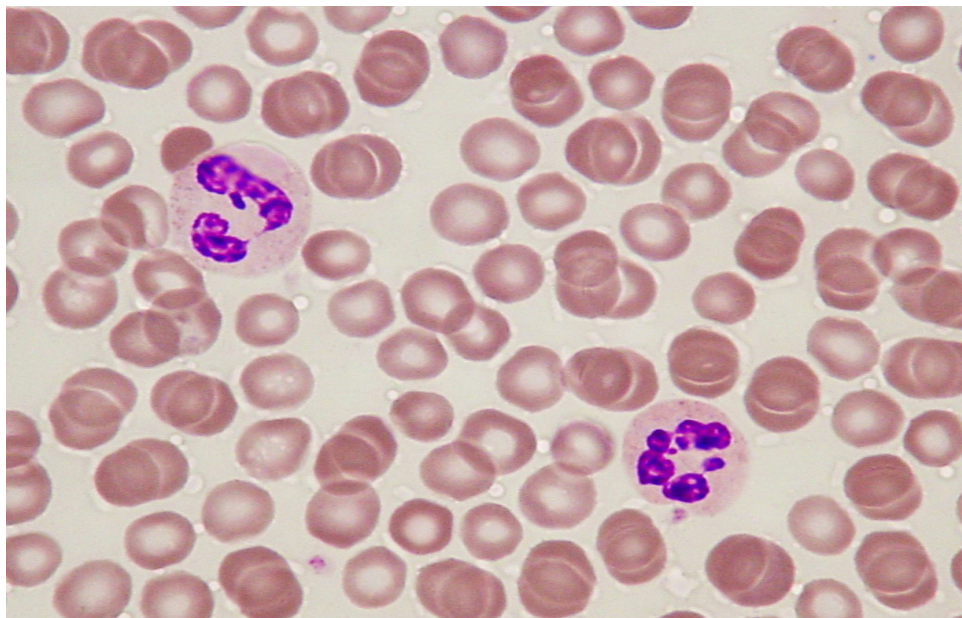
	Diferencialna bela krvna slika (%)	Število v 1 litru krvi	Premer (µm)	Jedro	Citoplazma
Eritrociti		3,8–4,8x10 ¹² (ženske) 4,5–5,5x10 ¹² (moški)	6–8	nima jedra	eozinofilna zaradi hemoglobina
Levkociti		4–10x10 ⁹		eno jedro	
Nevtrofilni granulociti	60–70		12–15	jedro iz 3–5 režnjev	nevtrofilna zaradi specifičnih zrn
Eozinofilni granulociti	1–5		12–15	jedro iz 2 režnjev	eozinofilna zaradi specifičnih zrn
Bazofilni granulociti	0–1		12–15	jedro iz 2 režnjev	bazofilna zaradi specifičnih zrn
Limfociti	20–40		8	okroglo	rahlo bazofilna
Monociti	3–8		12–20	ledvičasto oblikovano	rahlo bazofilna
Trombociti		150–410x10 ⁹	2–4	nima jedra	eozinofilna

Nevtrofilni granulociti

Nevtrofilni granulociti (nevtrofilci) so celice z jedrom. Jedro je segmentirano in ima 2 do 4 segmente. Premer nevtrofilca je 12–15 µm (Slika 5.2).

Nevtrofilci imajo **nespecifična** ali **azurofilna** ali **primarna** zrnca, ki so **lizosomi**. V **primarnih zrnih** so različni encimi kot npr. mieloperoksidaza, kisle hidrolaze, defenzin. Nevtrofilci imajo poleg primarnih zrn še **specifična** ali **sekundarna zrnca**, v katerih so lizocim, alkalna fosfataza,

peroksidaza, kolagenaza, in **terciarna zrnca**. V terciarnih zrnih so metaloproteinaze. Nevtrofilni granulociti **sodelujejo pri obrambi organizma (fagocitoza)**. Nevtrofilci tvorijo 40–70 % levkocitov v diferencialni krvni sliki.



Slika 5.2. Segmentirana nevtrofilna granulocita.

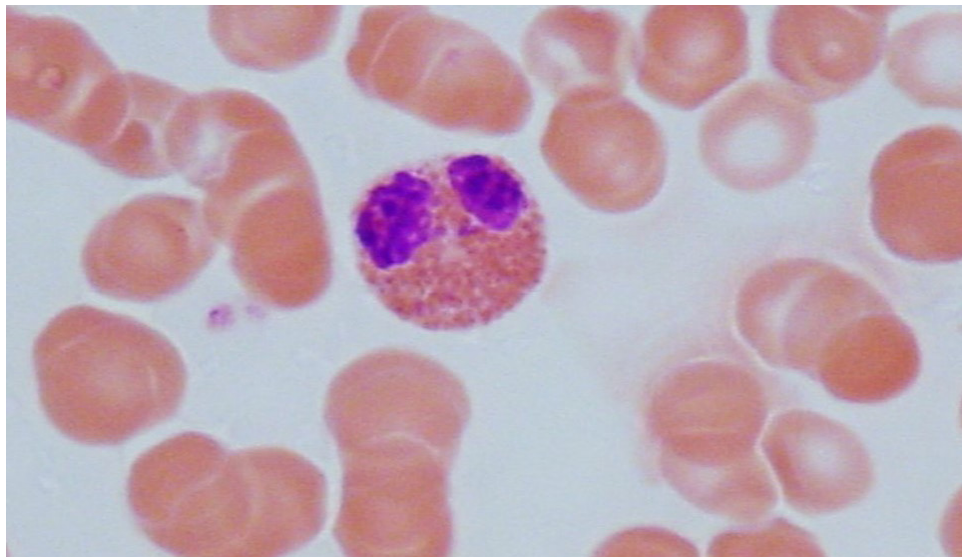
Eozinofilni granulociti

Eozinofilni granulociti (eozinofilci) so celice z jedrom. Jedro je segmentirano in ima 2 segmenta ali 3. Premer nevtrofilca je 12–15 μm (Slika 5.3).

Eozinofilci imajo **nespecifična** ali **azurofilna** ali **primarna** zrnca, ki so **lizosomi**. V **primarnih zrnih** so različni encimi kot kisle hidrolaze. Eozinofilci imajo poleg primarnih zrn še **specifična** ali **sekundarna zrnca**, v katerih so različne beljakovine oz. encimi, zaradi katerih se sekundarna zrnca obarvajo oranžnordeče. V **sekundarnih zrnih** so: poglavitna bazična beljakovina, eozinofilna peroksidaza, nevrotoksin, histaminaza, kolagenaza in katepsin.

Eozinofilni granulociti sodelujejo pri **alergijski reakciji**. Uničujejo komplekse antigen-protitelo ter parazite.

Eozinofilni granulociti tvorijo 1–5 % levkocitov v diferencialni krvni sliki.



Slika 5.3. Eozinofilni granulocit.

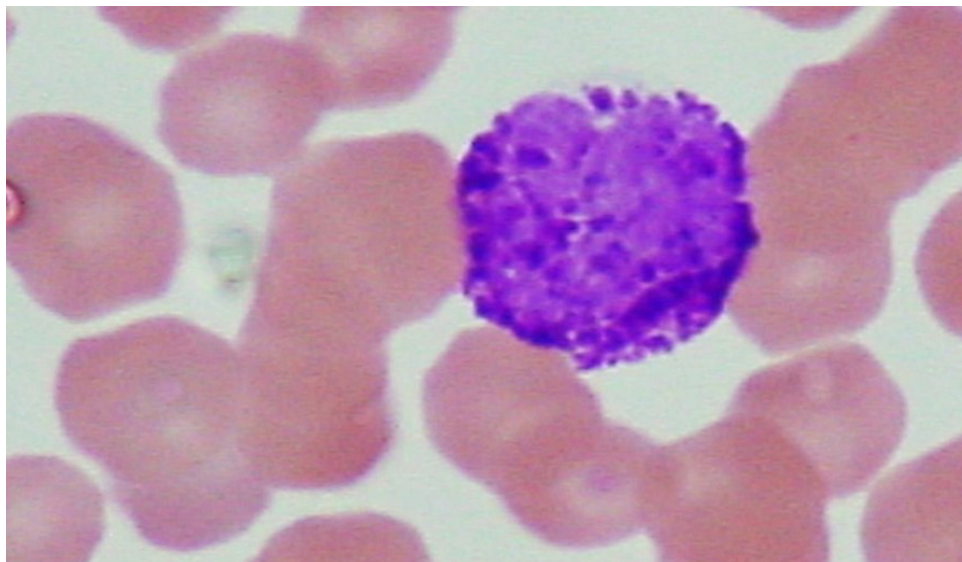
Bazofilni granulociti

Bazofilni granulociti (bazofilci) so celice z jedrom. Jedro je segmentirano in ima 2 segmenta. Premer nevtrofilca je 12–15 μm (Slika 5.4).

Bazofilci imajo tako kot vsi granulociti **primarna zrnca**, v katerih so različni encimi kot kisle hidrolaze. V **specifičnih** ali **sekundarnih zrcih** bazofilcev so heparin, histamin, levkotrieni, zaradi katerih se sekundarna zrnca obarvajo modrovijoličasto.

Bazofilni granulociti sodelujejo pri **alergijski reakciji** in **vnetju**.

Eozinofilni granulociti tvorijo 0–1 % levkocitov v diferencialni krvni sliki.



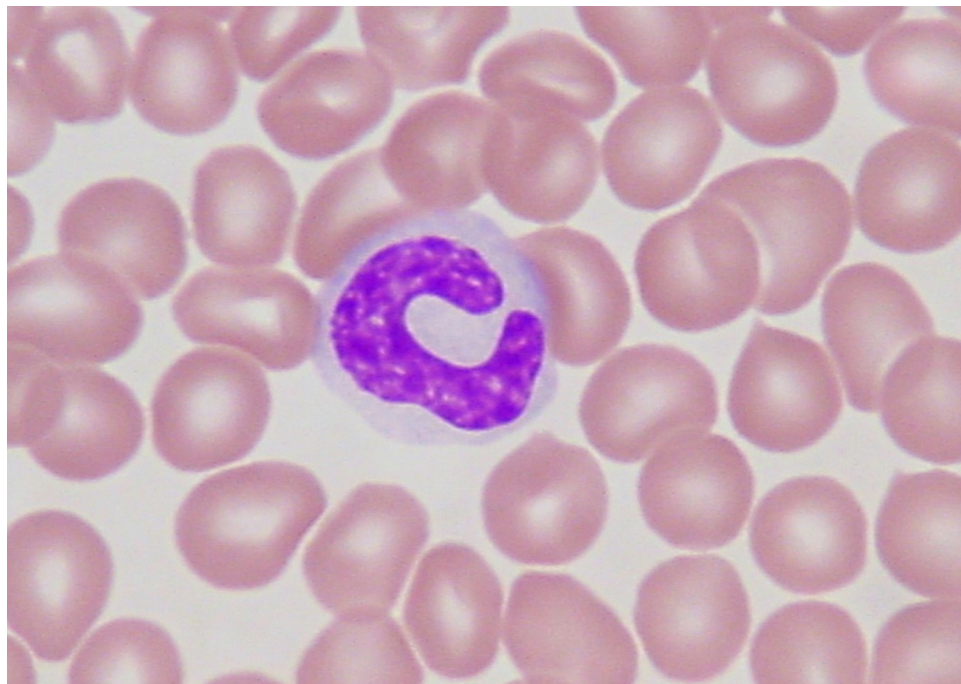
Slika 5.4. Bazofilni granulocit.

Monociti

Monociti so celice z jedrom. Jedro leži ekscentrično in je ledvičaste, fižolaste ali esaste oblike. Premer monocita je 12–20 μm (Slika 5.5).

Citoplazma je sivomodre barve. V njej so **nespecifična** ali **azurofilna** ali **primarna** zrnca, ki so **lizosomi**. V **primarnih zrnih** so različni encimi kot kisle hidrolaze.

Monociti **sodelujejo pri obrambi organizma (fagocitoza)**. Monociti so krvni makrofagi (uničujejo tujke), v vezivu pa so poznani kot tkivni makrofagi (histioci). Živijo do 10 ur. Monociti tvorijo 3–8 % levkocitov v diferencialni krvni sliki.



Slika 5.5. Monocit.

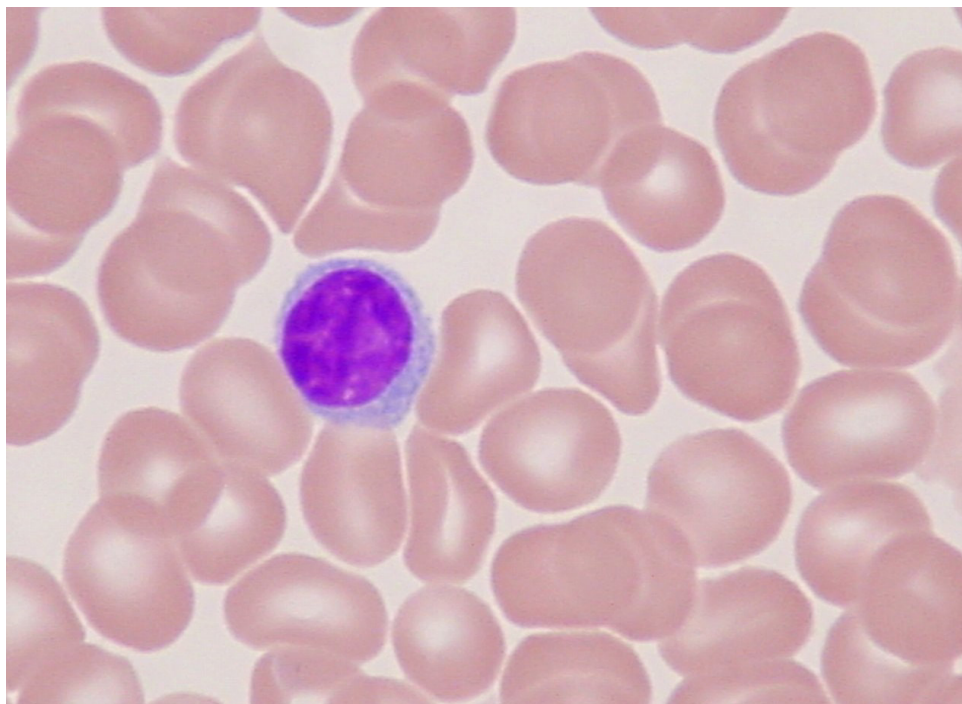
Limfociti

Limfociti so celice z jedrom. Jedro je centralno ležeče in je okrogle oblike. Premer limfocita je do 15 μm ; mali limfociti so v premeru veliki 6–9 μm , veliki limfociti pa 10–15 μm (Slika 5.6).

Citoplazma je svetlomoder barve. V njej so **nespecifična** ali **azurofilna** ali **primarna** zrnca, ki so **lizosomi**. V **primarnih zrnih** so različni encimi kot kisle hidrolaze.

Monociti **sodelujejo pri obrambi organizma** in so ključni del **humoralnega (limfociti B) in celičnega imunskega sistema (limfociti T)**. Živijo od nekaj dni do celo več let (spominski limfociti). Monociti tvorijo 3–8 % levkocitov v diferencialni krvni sliki.

Limfociti tvorijo 20–30 % levkocitov v diferencialni krvni sliki. Limfocitov T je več kot limfocitov B (75 % proti 25 %).



Slika 5.6. Limfocit.

TROMBOCITI

Trombociti so majhne okroglaste ploščice brez jedra. Premer trombocitov je $2\text{--}4\ \mu\text{m}$. V periferni krvi je $150\text{--}410 \times 10^9/\text{l}$ eritrocitov. Neaktivirani trombociti so diskaste oblike in imajo ravno površino. V aktiviranem stanju imajo trombociti številne psevdopodije. Površina celice se zelo zveča in je neravna (Slika 5.7).

Po barvanju krvnega razmaza po Giemsi prepoznamo temno moder centralni del trombocita (**granulomera**) in svetlo moder obrobni pas (**hialomera**).

V granulomeri trombocita so mitohondriji, glikogen ter različna zrnca (alfa, delta, lambda, peroksisomi), v hialomeri pa najdemo gosti sistem tubulov (Tabela 5.3).

Gosti sistem tubulov (cevk) je bogata mreža kanalčkov (*angl.* Canalicular system), ki so povezani s površino in segajo daleč v notranjost celice. Sistem tubulov naj bi izviral iz endoplazemskega retikuluma megakariocitov. S pomočjo bogate mreže kanalčkov se v zunajcelični prostor sproščajo snovi iz zrnca trombocitov.

Gosti sistem tubulov je mesto sinteze tromboksana A₂, ki je vpleten v sproščanje snovi iz zrnca. V sistemu tubulov je prav tako veliko kalcijevih ionov, ki so nujno potrebni za različne reakcije, odvisne od kalcija.

Sistem tubulov vsebuje trombocitne peroksidaze.

Življenjska doba trombocitov je 9–12 dni. Njihova razgradnja poteka v jetrih in vranici. Ostarele trombocite odstranjujejo makrofagi.

Trombociti opravljajo številne funkcije. Njihova glavna funkcija je **sodelovanje pri strjevanju krvi**. Ob tem pa imajo še številne druge funkcije (npr. sodelovanje v imunskem sistemu, pri angiogenezi) in imajo pomembno vlogo v različnih patoloških dogajanjih (npr. pri razvoju ateroskleroze, rasti tumorjev, celjenju ran ...).

Na mestu poškodbe žilne stene nastane **trombocitni strdek**, ki poskuša zaustaviti krvavitev (**hemostaza**). Pri nastanku trombocitnega strdka sodelujejo trombociti in žilna stena ter von Willebrandov faktor.

Ob poškodbi so poškodovane endotelne celice v žili. Tako pride do stika krvi s subendotelom krvne žile. Pri tem se aktivirajo trombociti in pride do krčenja žile (**vazokonstrikcije**).

Posledice **aktivacije trombocitov** so: **adhezija** (sprijemanje trombocitov za subendotelna tkiva žilne stene), **agregacija** (medsebojno zlepljanje trombocitov), **izločanje snovi** iz zrnč trombocitov, **prokoagulantna aktivnost** trombocitov.

Trombospondin stabilizira skupke (agregate) trombocitov ob njihovem nastanku. Trombocitni rastni faktor vpliva na proliferacijo celic in ima verjetno neko vlogo pri nastanku ateroskleroze, rasti tumorjev in zaraščanju ran.

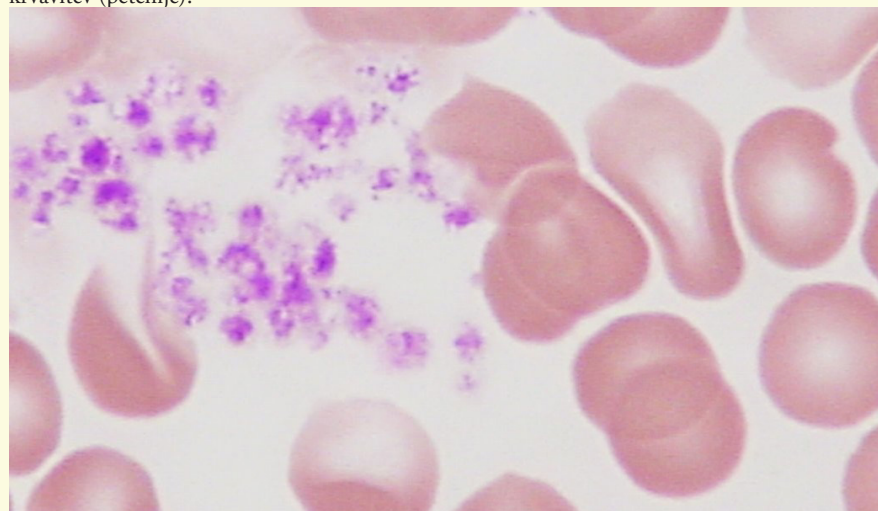
Tabela 5.3: Trombocit in njegovi deli ter vsebina zrnč.

	Lokacija	Vsebina
Gosti sistem tubulov (mrežje kanalčkov)	hialomera	tromboksan A2, kalcijevi ioni, peroksidaze
Zrnca α	granulomera	trombocitni rastni faktor, trombocitni faktor 4, fibrinogen, fibronektin, von Willebrandov faktor, trombospondin, beta tromboglobulin, faktor V, faktor XI, protein S, ...
Zrnca δ	granulomera	serotonin, ADP, ATP, kalcij
Zrnca λ (lizosomi)	granulomera	kisle hidrolaze
Peroksisomi	granulomera	

KLINIČNI POMEN

Trombocitopenija

O trombocitopeniji govorimo, ko je število trombocitov v krvi manjše od normalnega. Vzroki so lahko: ali zmanjšano nastajanje megakariocitov v kostnem mozgu ali zvečan razpad in porabljanje trombocitov. Posledica trombocitopenije so lahko krvavitve, navadno v obliki drobnih pikčastih krvavitev (petehije).



Slika 5.7. Trombociti.

VIRI

1. Mills S. Histology for Pathologists. 5. izdaja. Založba Wolters Kluwer, Philadelphia, 2020.
2. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 17. e izdaja. McGraw Hill; 2024.
3. Carlson B. The Human Body. Linking Structure and Function. 1. izdaja. Academic Press, 2018.
4. Zver S, Škerget M. Bolezni krvi in krvotvornih organov, Interna medicina, 6. izdaja. 2022. Glavni uredniki: Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M.
5. Helena Podgornik, Jože Pretnar, Peter Černelč. Atlas krvnih celic. Slovensko društvo za hematookološko diagnostiko, 2013.

6

HEMOPOEZA

(Haemopoiesis)

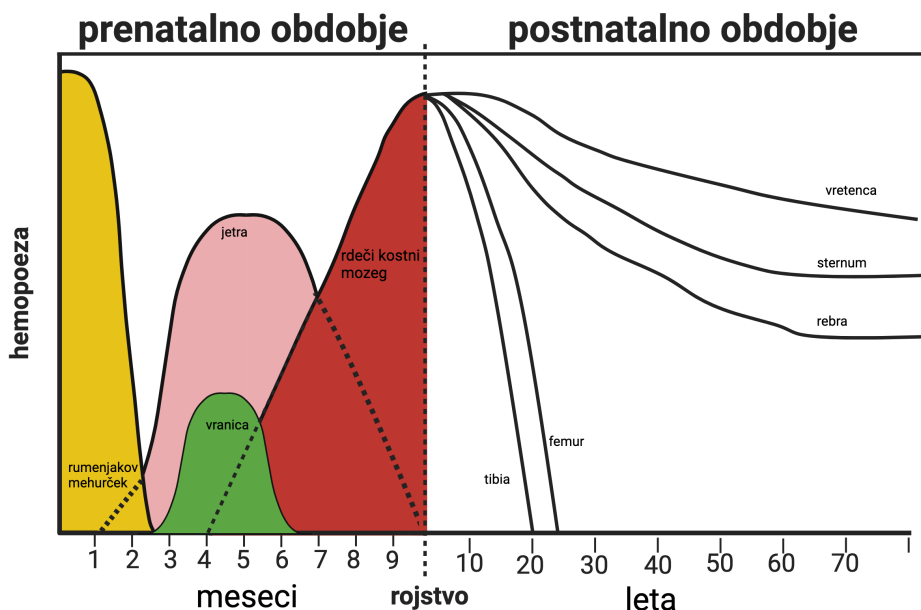
Danijel Petrovič, Jernej Letonja

Proces nastajanja krvnih celic imenujemo **hemopoeza** oz. tudi **hematopoeza**. Nastajanje krvnih celic se začne z razmnoževanjem in preoblikovanjem **matične celice** v krvotvornih organih. Iz matičnih celic s številnimi delitvami dozoriijo zrele, aktivne krvne celice.

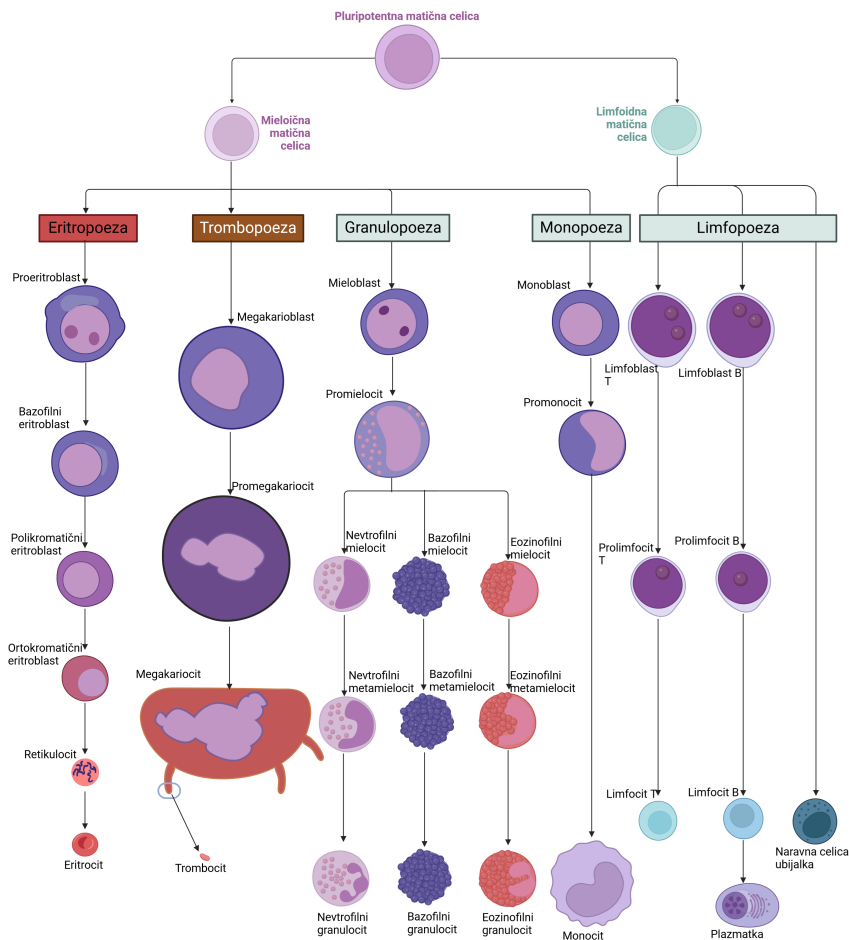
Tvorba krvi (hemopoeza) poteka že pred rojstvom, tj. **prenatalno**.

Hemopoeza se začne v 3. tednu razvoja v **rumenjakovem mehurčku**. V 5. tednu se začne **hepatolienalno obdobje** hemopoeze, ko se tvorijo krvni elementi v jetrih in vranici. V 5. mesecu razvoja pa postane kostni mozeg najpomembnejše mesto hemopoeze.

Po rojstvu, **postnatalno**, poteka hemopoeza pri zdravem človeku samo v kostnem mozgu. Zunaj kostnega mozga jo najdemo samo pri bolezenskih stanjih, ko odpove kostni mozeg (Slika 6.1).



Slika 6.1. Prenatalno in postnatalno obdobje hemopoeze.



Slika 6.2. Razvoj krvnih celic; hematopoeza.

MATIČNA KRVNA CELICA

Vsa krvna telesa izvirajo iz ene same **pluripotentne** ali **primitivne hemopoetske matične celice** (*angl.* **pluripotent stem cell**). Podobna je limfocitom in ima na površju različne označevalce (CD34+ ...), ki jih lahko prikažemo imunohistokemično; v zadnjem času pa jih v glavnem določamo s pretočno citometrijo. Matične celice se imenujejo pluripotentne, ker se iz njih razvijeta dve vrsti (liniji ali koloniji) matičnih celic, in sicer **limfoidne (limfatične)** in **mieloidne matične celice** (Slika 6.2).

Iz **limfoidne (limfatične)** matične celice se bodo razvili limfociti, iz **mieloidne** matične celice pa se bodo razvili eritrociti (eritropoeza), granulociti (granulopoeza), monociti (monopoeza) in trombociti (trombopoeza).

Pluripotentne ali primitivne hemopoetske matične celice ter iz njih nastale limfatične in mieloidne

matične celice so sposobne razmnoževanja; so mitotsko aktivne.

Vsaka kolonija izvira iz ene progenitorne celice, poimenovane **kolonije formirajoča enota** (*angl.* Colony forming unit, CFU); te progenitorne celice se morfološko ne ločijo od malega limfocita. Govorimo o različnih tipih progenitornih celic, in sicer: progenitorne celice za eritrocite, trombocite, granulocite, monocite itd. . Celotni proces uravnavajo **rastni dejavniki**, ki delujejo na različnih stopnjah razvoja krvnih celic (Tabela 6.1).

KLINIČNI POMEN

CD34+ matična celica se uporablja za presaditev krvotvornih matičnih celic.

Tabela 6.1: Rastni dejavniki, ki uravnavajo hemopoezo in njihovi učinki.

Dejavnik	Delovanje	Izvor
Dejavnik matičnih celic	mitogen za vse hemopoetske matične celice	celice strome kostnega mozga
Eritropoetin	mitogen za eritropoetske progenitorne celice in njihove prekurzorje; spodbuja tudi njihovo diferenciacijo	endotelijske celice peritubularnih kapilar ledvic, hepatociti
Trombopoetin	mitogen za megakarioblaste in njihove progenitorne celice	predvsem jetrne celice
Granulocyte-makrofage CSF	mitogen za vse mieloične progenitorne celice	endotelijske celice v kostnem mozgu, limfociti T
Granulocyte CSF	mitogen za granulocitne progenitorne celice	endotelijske celice v kostnem mozgu, makrofagi
Monocyte CSF	mitogen za monocitne progenitorne celice	endotelijske celice v kostnem mozgu, makrofagi
IL-1	uravnava aktivnost in citokinsko sekrecijo v levkocitih in drugih celicah	makrofagi in celice T pomagalke
IL-2	mitogen za aktivirane limfocite T in B; spodbuja diferenciacijo naravnih celic ubijalk	celice T pomagalke
IL-3	mitogen za granulocitne in megakariocitne progenitorne celice	celice T pomagalke
IL-4	spodbuja nastanek tkivnih in krvnih bazofilcev in pospešuje aktiviranje limfocitov T in B	celice T pomagalke

Dejavnik	Delovanje	Izvor
IL-5	spodbuja nastanek in aktiviranje eozinofilcev	celice T pomagalk
IL-6	mitogen za številne levkocite; spodbuja aktiviranje limfocitov B in regulatornih limfocitov T	makrofagi, nevtrofilci in lokalne endotelijske celice
IL-7	pomemben mitogen za vse limfoidne matične celice	celice strome kostnega mozga

Legenda: CSF – kolonijo stimulirajoči dejavnik; IL – interlevkin

KOSTNI MOZEG

Kostni mozeg je mehko, želatinasto tkivo, ki je dobro prekrvljeno in bogato s celicami. Kostni mozeg zapolnjuje prostor dolgih kosti in prostor med kostnimi trabekulami spongiozne kosti. Njegova glavna naloga je hematopoeza, tvorba krvnih celic in sproščanje novo nastalih krvnih celic v krvni obtok. To nalogo opravlja kostni mozeg od 5. meseca razvoja zarodka do smrti. Celotna masa kostnega mozga je 1,6–3,7 kg pri odrasli osebi.

V kostnem mozgu najdemo krvnotvorne celice (parenhim) in stromo.

Stroma je tkivo kostnega mozga, ki ni neposredno povezano z njegovo krvotvorno dejavnostjo. Tvorijo jo stromalne celice in medceličnina.

Stromalne celice so: **osteoblasti**, **osteoklasti** (oba tipa celic opisana v poglavju *Kostnina*), **retikuluske celice**, **adipociti** v kostnem mozgu (rumeno maščevje), **makrofagi**, **mastociti** in **endotelijske celice**.

Stromalne celice proizvajajo retikulinska vlakna, fibronektin, vaskularne adhezijske molekule (VCAM-1), trombospondin, laminin, proteoglikane (heparan sulfat, hondroitin sulfat), ki tvorijo **medceličnino**.

Pri zdravem odraslem človeku predstavljajo **adipociti** 30–70 % površine razmaza kostnega mozga. So med največjimi celicami v kostnem mozgu, saj je njihov premer do 85 μm . V celici imajo eno maščobno vakuolo, na obrobju pa manjšo količino citoplazme. Maščobne celice so v tesnem stiku z žilami, makrofagi in hematopoetskimi celicami.

Makrofagi so razpršeni po celotnem kostnem mozgu. Izvirajo iz monocitov, torej iz hematopoetske matične celice. Veliki so 20–30 μm , imajo eno okroglo ali ovalno oblikovano jedro ter obilno citoplazmo z organeli. Najlepše jih prikažemo imunohistokemično (barvanje na označevalce CD68 ali CD163).

Makrofage najdemo v **eritroblastnih otokih oz. gnezdih** (nastajanje eritrocitne vrste) in **limfoidnih gnezdih** (nastajanje limfocitne vrste). Makrofage prav tako najdemo ob endotelijskih celicah sinusoidnih kapilarah.

Makrofagi opravljajo v kostnem mozgu številne naloge. Ena njihovih najpomembnejših nalog je **fagocitoza**. Makrofagi odstranjujejo stare in poškodovane eritrocite iz krvnega obtoka (s pomočjo

fagocitoze). Makrofagi v eritroblastnih otočkih razgrajujejo izločena jedra predhodnikov eritrocitov, odvečno citoplazmo in poškodovane celice. Poleg **fagocitne funkcije** sodelujejo še pri uravnavanju hemopoeze, saj proizvajajo različne **rastne dejavnike** (npr. M-CSF, IL-1, G-CSF), vključeni pa so prav tako v **predelavo antigenov**.

Tkivne bazofilce ali mastocite najdemo povsod v kostnem mozgu (npr. ob hematopoetskih otočkih, v steni drobnih žil, blizu kostnih trabekul in sinusoidnih kapilar). Navadno so okrogle ali ovalne oblike premera 5–25 μm , v citoplazmi pa vsebujejo bazofilna zrnca, ki navadno ne prekrivajo jeder (za razliko od krvnih bazofilcev). Značilnost zrnca je **metakromazija** (predvsem na račun vsebnosti heparina). Najlažje jih prikažemo imunohistokemično (triptaza, CD17). Celice imajo sposobnost mitoze (za razliko od krvnih bazofilcev, ki te sposobnosti nimajo).

V kostnem mozgu najdemo **retikulumske celice**. So nepravilnih oblik, podobne makrofagom. Imajo številne **citoplazmatske podaljške**, ki so razvejani med hematopoetskimi celicami. Retikulumske celice so v neposrednem stiku z retikulinskimi vlakni. Nimajo sposobnosti fagocitoze (za razliko od makrofagov). Retikulumske celice igrajo pomembno vlogo pri **uravnavanju hematopoeze** na račun povezanosti (stika) s hematopoetskimi celicami kot tudi na račun tvorbe različnih hematopoetskih rastnih dejavnikov. Prav tako naj bi imele sposobnost tvoriti kolagen (tip I in III) in fibronektin.

Poznamo dve vrsti kostnega mozga, in sicer sekundarni ali rdeči kostni mozeg in terciarni ali rumeni kostni mozeg.

Sekundarni ali rdeči kostni mozeg tvorijo žile, vezivo in hemopoetski otočki. 30–70 % celic v sekundarnem kostnem mozgu predstavljajo adipociti.

Pri novorojenčkih in otrocih do 5. leta starosti je kostni mozeg rdeč. Po 5. letu starosti se začne rdeči kostni mozeg spreminjati v rumenega najprej v dolgih kosteh.

V puberteti je rdeči kostni mozeg samo v spongiozi ploščatih kosti, kot npr. v vretencih, rebrih, ključnici, medenici, lobanjskih kosteh, epifizi stegenice in nadlahtnice.

Terciarni ali rumeni kostni mozeg tvorijo žile, vezivo in retikulumske celice z maščobnim tkivom. Stromo rumenega kostnega mozga tvorijo retikulumske celice, ki kopičijo maščobe. Retikulumske celice tvorijo retikularno ogrodje.

Čas trajanja različnih vrst hemopoeze je različen (Tabela 6.2).

Tabela 6.2: Trajanje različnih vrst hemopoeze.

Trajanje hemopoeze	Število dni
Trajanje eritropoeze	7 dni
Trajanje granulopoeze	11–14 dni
Trajanje limfopoeze	1–2 dni
Trajanje monopoeze	2–3 dni
Trajanje trombopoeze	4–5 dni

ERITROPOEZA

Eritropoeza traja 7 dni (Tabela 6.2).

Faze v eritropoezi so: proeritroblast, bazofilni eritroblast, polikromatični eritroblast, ortokromatični eritroblast, retikulocit in kot končna stopnja eritrocit.

Eritroblasti se delijo do stopnje ortokromatičnega eritroblasta (4–5 delitev).

Proeritroblast

Proeritroblast je najmlajša celica eritropoeze. Proeritroblast je okrogla celica z okroglim centralno ležečim jedrom. Kromatinovo jedro je enakomerno gosto mrežasto, v jedru pa je eno jedrce ali dva.

Citoplazma je bazofilna zaradi številnih poliribosomov in je svetlejša v predelu Golgijevega aparata. Citoplazma je občutljiva ter zelo nagnjena k poškodbam. Zato lahko vidimo nepravilno oblikovanost citoplazme (t.i. ušesca).

Celica se deli. Premer celice je 25 μm .

Bazofilni eritroblast

Bazofilni eritroblast je 2. celica v eritropoetski vrsti. Bazofilni eritroblast je okrogla celica z okroglim centralno ležečim jedrom. Kromatin v jedru je razporejen radialno.

Citoplazma je bazofilna. Okoli jedra je pas svetlejše citoplazme.

Celica se deli. Premer celice je 12–17 μm .

Polikromatični eritroblast

Polikromatični eritroblast je 3. celica v eritropoetski vrsti. Je okrogla celica z okroglim, centralno ležečim jedrom. Kromatin v jedru je razporejen radialno.

Citoplazma je manj bazofilna kot pri bazofilnem eritroblastu. Manjša stopnja bazofilije je posledica večje količine hemoglobina. Glikoprotein **eritropoetin** spodbuja sintezo mRNA za globin v bazofilnem eritroblastu. Sinteza in izločanje eritropoetina v ledvicah se povečata ob manjši koncentraciji kisika v krvi. Celica se deli. Premer celice je 8–15 μm .

Ortokromatični eritroblast

Ortokromatični eritroblast je 4. celica v eritropoetski vrsti in zadnja, ki še ima jedro. Ortokromatični eritroblast je okrogla celica z okroglim periferno ležečim jedrom. Kromatin v jedru je razporejen radialno. Citoplazma je še manj bazofilna kot pri polikromatičnem eritroblastu in izraziteje eozinofilna zaradi večje količine hemoglobina. Eozinofilija je na tej stopnji manj izrazita kot pri eritrocitu.

Ortokromatični eritroblast ni več sposoben sinteze DNA in zato tudi ne delitve. Premer celice je 7–10 μm . Ko se jedro izloči iz ortokromatičnega eritroblasta, ga takoj fagocitira makrofag v eritroblastnih otočkih.

Retikulocit

Retikulocit je predzadnji v eritropoetski vrsti. Sledi mu eritrocit. Celica se ne deli. Premer celice je 8 μm in je malo večji kot eritrocit (poglavje KRI, Slika 5.1).

Retikulocit nima jedra. V citoplazmi vidimo retikularno snov, ki jo predstavljajo bazofilni ribosomi in ribosomalna RNA (prikažemo jo s supravitalnim barvanjem). Citoplazma je rožnata. Retikulociti še nekaj časa ostanejo v kostnem mozgu, nato pa prehajajo v kri, kjer po približno enem dnevu dozori v eritrocite.

99 % retikulocitov je v kostnem mozgu, 1 % pa v periferni krvi.

KLINIČNI POMEN

Čista aplastična anemija (čista aplazija rdeče vrste) je posledica motnje delitve in dozorevanja v rdečo vrsto usmerjenih matičnih celic, medtem ko granulociti in trombociti nastajajo normalno. Posledica tega je anemija. Bolezen je lahko prirojena ali pridobljena. Pridobljene oblike so pogoste pri avtoimunskih boleznih in novotvorbah priželjca (timusa).

GRANULOPOEZA

Granulopoeza traja 11–14 dni (Tabela 6.2).

Faze v granulopoezi so: mieloblast, promielocit, mielocit, metamielocit, paličasti granulocit in končna stopnja, ki je granulocit (nevtrofilni, eozinofilni, bazofilni).

Mieloblast

Mieloblast je 1. celica v granulopoetski vrsti. Le 5 % vseh celic v kostnem mozgu so mieloblasti. Mieloblast je okrogla celica z okroglim periferno ležečim jedrom. Kromatin v jedru je enakomerno gosto mrežast. V jedru je več jedrc (2–5).

Citoplazma je bazofilna zaradi številnih poliribosomov. Svetlejši predeli so mesto, kjer je Golgijev aparat.

Celica se deli. Premer celice je 15–20 µm.

Promielocit

Promielocit je 2. celica v granulopoetski vrsti. Promielocit je okrogla celica z ovalnim periferno ležečim jedrom. Kromatin v jedru je enakomerno gosto mrežast, v jedru pa je več jedrc.

Citoplazma je rahlo bazofilna. V citoplazmi so številna in različno velika **nespecifična (azurofilna, primarna) zrnca**. Nespecifična zrnca so **lizosomi**, ki vsebujejo številne encime (kisle hidrolaze, mieloperoksidazo in defenzin). V granulopoetski vrsti samo promielocit tvori nespecifična zrnca.

Celica se deli. Premer celice je 20–25 µm.

Mielocit

Mielocit je 3. celica v granulopoetski vrsti.

Mielocit je okrogla celica z ovalnim periferno ležečim jedrom. Vidna je groba kromatinska struktura. Kromatin v jedru je gosto mrežast.

Citoplazma je rahlo eozinofilna. V citoplazmi so **specifična in nespecifična zrnca**; specifična so na konveksni strani Golgijevega aparata, nespecifična pa na konkavni strani Golgijevega aparata.

Mielocit ne tvori nespecifičnih zrnec. Število nespecifičnih zrnec se manjša od mielocita dalje.

Od mielocita dalje pa se tvorijo specifična zrnca, ki se zaradi razlik v vsebnosti specifičnih zrnč različno obarvajo. Glede na obarvanje (po Giemsi) delimo mielocite na: **nevtrofilne, eozinofilne in bazofilne mielocite**.

Celica se deli. Premer celice je 10–15 μm .

Metamielocit

Metamielocit je 4. celica v granulopoetski vrsti.

Metamielocit je okrogla celica z zažetim periferno ležečim jedrom.

Citoplazma je rahlo eozinofilna. V citoplazmi so **specifična in nespecifična** zrnca.

Glede na obarvanje (po Giemsi) jih delimo na: **nevtrofilne, eozinofilne in bazofilne metamielocite**.

Celica se ne deli. Premer celice je 10–15 μm .

Paličasti granulocit

Paličasti granulocit je 5. celica v granulopoetski vrsti.

Paličasti granulocit je okrogla celica z nesegmentiranim periferno ležečim jedrom, ki je podobno palici.

Citoplazma je rahlo eozinofilna. V citoplazmi so **specifična in nespecifična** zrnca.

Glede na obarvanje (po Giemsi) delimo paličaste granulocite na: **nevtrofilne, eozinofilne in bazofilne granulocite**.

Celica se ne deli. Premer celice je 10–15 μm .

LIMFOPOEZA

Limfopoeza traja 1–2 dni (Tabela 6.2).

Faze v limfopoezi so: limfoblast, prolimfocit in končna stopnja, limfocit (limfocit B, limfocit T).

Limfoblast

Limfoblast je 1. celica v limfopoetski vrsti.

Limfoblast je okrogla celica z okroglim periferno ležečim jedrom. Kromatin v jedru je enakomerno gosto mrežast, v jedru pa je eno jedrce ali dve.

Citoplazma je bazofilna in obdaja jedro kot tanek obroč.

Celica se deli. Premer celice je 15–20 μm .

Prolimfocit

Prolimfocit je 2. celica v limfopoetski vrsti. Prolimfocit je podoben limfoblastu, vendar je manjši. V jedru je eno jedrce.

Citoplazma je bazofilna in obdaja jedro kot tanek obroč.

Celica se ne deli. Premer celice je 15–20 μm .

Plazmatka

Plazmatka je okrogla celica z jedrom, ki leži periferno. Kromatin v jedru je razporejen radialno (t. i. kolesasta struktura jedra).

Citoplazma je bazofilna zaradi številnih poliribosomov, svetlejša pa je ob jedru v predelu Golgijevega aparata.

Premjer celice je 12–20 μm .

MONOPOEZA

Monopoeza traja 2 dni.

Faze v monopoezi so: monoblast, promonocit in končna stopnja, monocit.

Monoblast

Monoblast je 1. celica v monopoetski vrsti.

Monoblast je okrogla celica z okroglim periferno ležečim jedrom.

Citoplazma je bazofilna.

Celica se deli. Premjer celice je 10–20 μm .

Promonocit

Promonocit je 2. celica v monopoetski vrsti.

Promonocit ima okroglo ali ledvičasto periferno ležeče jedro.

Citoplazma je bazofilna in obdaja jedro kot tanek obroč.

Celica se ne deli. Premjer celice je 10–20 μm .

TROMBOPOEZA

Trombopoeza traja 4–5 dni (Tabela 6.2).

Faze v trombopoezi so: megakarioblast, promegakariocit in končna stopnja, ki je megakariocit. Za proces trombopoeze je pomemben rastni dejavnik **trombopoetin**.

Trombopoetin je osnovni regulator nastajanja trombocitov. Vpliva na proliferacijo matičnih celic, usmerjenih v megakariocitno vrsto, in na dozorevanje celic vse do nastajanja trombocitov. Za trombocitno vrsto od megakarioblasta do trombocita so značilni glikoproteini CD9, Ib (CD42b), IX (CD42a), IIb (CD41) in IIIa (CD61).

Megakarioblast

Megakarioblast je 1. celica v trombopoetski vrsti.

Megakarioblast je okrogla oz. ovalna celica z okroglim ali zažetim periferno ležečim jedrom. Kromatin v jedru je gost in enakomerno gosto mrežast.

Citoplazma je bazofilna.

Celica se deli. Premjer celice je 20–50 μm .

Po **endomitozi** (podvojitvi kromosomov brez kariokineze in citokineze) nastane iz njega **megakariocit**.

Promegakariocit

Promegakariocit je 2. celica v trombopoetski vrsti. Promegakariocit je velika in okrogla celica z okroglim ali rahlo zažetim jedrom z nakazanimi režnjiči.

Citoplazma je rahlo bazofilna (modrovijolična).

Celica se ne deli. Premer celice je 20–80 μm .

Megakariocit

Megakariocit je 3. in zadnja celica v trombopoetski vrsti. Megakariocit je velika celica z režnjastim jedrom. Njegova citoplazma je eozinofilna. Celica se ne deli. Premer celice je 20–100 μm .

Megakariociti po krvnem obtoku zapustijo kostni mozeg in se zagozdijo v pljučnih kapilarah. Tu nastanejo trombociti z razpadom robnega dela megakariocitne citoplazme. Iz enega megakariocita nastane do 1.000 trombocitov.

VIRI

1. Mills S. Histology for Pathologists. 5. izdaja. Založba Wolters Kluwer, Philadelphia, 2020.
2. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 17e izdaja. McGraw Hill; 2024.
3. Carlson B. The Human Body. Linking Structure and Function. 1. izdaja. Academic Press, 2018.
4. Zver S, Škerget M. Bolezni krvi in krvotvornih organov, Interna medicina, 6. izdaja. 2022. Glavni uredniki: Košnik M, Štajer D, Jug B, Kocjan T, Koželj M.
5. Helena Podgornik, Jože Pretnar, Peter Černelč. Atlas krvnih celic. Slovensko društvo za hematookološko diagnostiko, 2013.

7

MIŠIČNINA

(*Textus muscularis*)

Danijel Petrovič, Jernej Letonja

Mišičnina je tkivo, specializirano za krčenje. Mišičnino tvorijo **mišične celice** (*sinonim mišična vlakna*) in medceličnina. Kontraktilno sposobnost mišičnine omogoča prisotnost **miofibril** v citoplazmi celic. Citoplazmo mišičnih celic imenujemo tudi **sarkoplazma**. Poznamo različne tipe **filamentov** (*sinonim miofilamenti*), ki imajo različne vloge pri krčenju (npr. aktin, miozin, tropomiozin, troponin, dezmin, α -aktinin, tinin, nebulin ...). **Krčenje** mišičnih celic omogoča drsenje debelih miozinskih filamentov ob tankih aktinskih filamentih.

Med mišičnimi celicami je vezivo z žilami, ki oskrbujejo mišične celice s hrano in kisikom. Poznamo gladko mišičnino in 2 vrsti prečnoprogaste mišičnine (srčna in skeletna). **Prečna progavost je na račun temnih odsekov (miozinski miofilamenti) in svetlih odsekov (aktinski filamentov).**

Krčenje **prečnoprogaste mišičnine** razlagamo s pomočjo **teorije drsečih filamentov**, po kateri aktinski in miozinski filament drsijo drug ob drugem in se ne skrajšajo. Skrajša pa se **sarkomera** (predel med dvema črtama Z). **Krčenje pri gladki mišičnini** poteka podobno kot pri skeletni mišičnini. Aktin in miozin drsita drug ob drugem.

Tabela 7.1: Osnovne morfološke značilnosti različnih tipov mišičnine.

	Skeletne mišične celice	Srčne mišične celice	Gladke mišične celice
Število jeder	več jeder	1 ali 2	1
Lega jedra na prečnem prerezu	periferno	centralno	centralno
Prečna progavost	da	da	ne
Oživčenje	somatsko in branhialno motorično	avtonomno	avtonomno
Zmožnost razmnoževanja (proliferacije celic)	minimalna (klinično nepomembna)	minimalna (klinično nepomembna)	da
Premjer	10–100 μm	10–20 μm	0.2–10 μm
Dolžina	nekaj cm	15–100 μm	15–100 μm

*Branhialno motorično oživčenje (specialno visceralno eferentno oživčenje) je značilno za skeletne mišice, ki izvirajo iz škržnih lokov (npr. žvekalne in obrazne mišice, mišice neba, žrela, grla).

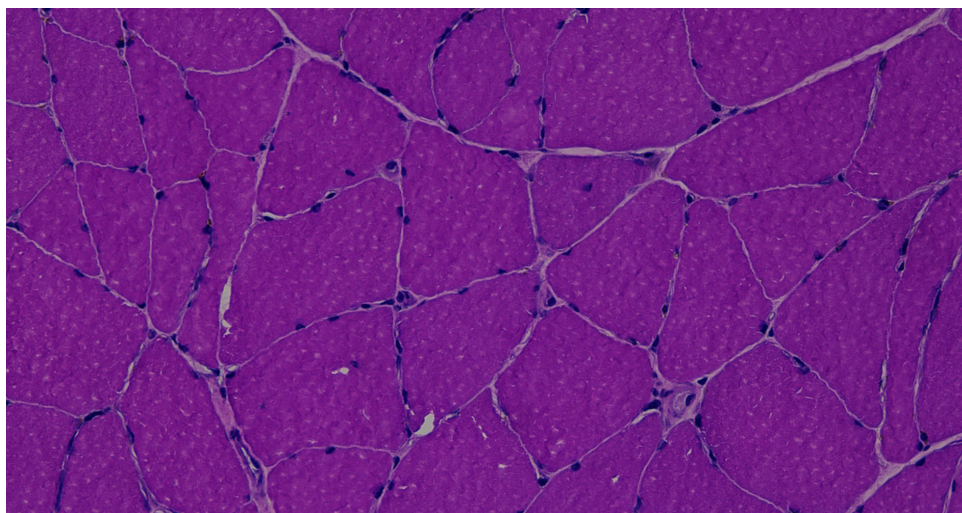
SKELETNA MIŠIČNINA

Skeletna mišična celica ali mišično vlakno je na prečnem prerezu cilindrične oz. poligonalne oblike s številnimi vretenastimi jedri na periferiji mišične celice. Jedra ležijo vzdolžno pod sarkolemo. Zanje je značilna prečna progavost (Tabela 7.1).

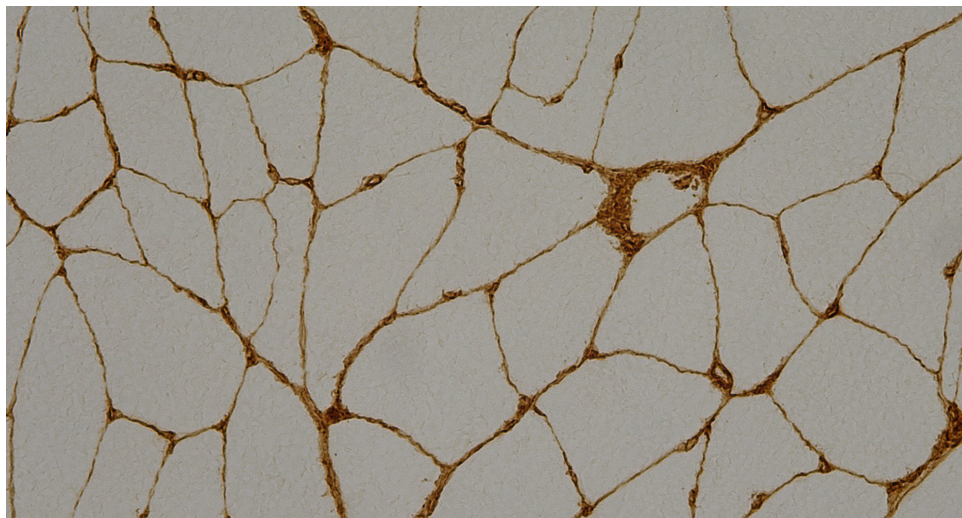
Vezivo v skeletni mišici je med mišičnimi vlakni (Slika 7.1). Neposredno ob mišičnem vlaknu se nahaja svetlejša obarvano rahlo vezivo (**endomizij**) in krvne žile, snop vlaken obdaja **perimizij**, površje mišice pa **epimizij**. Delež perimizija je pribl. 5 %.

Naloga veziva med mišičnimi vlakni je prenos sil ob krčenju. V vezivu med mišicami so bogato prepletene drobne žile (mikrocirkulacija). Kapilare v skeletni mišičnini so sklenjene.

Pomembni sestavini endomizija sta **glikoproteina fibronektin** (Slika 7.2) in **laminin**, ki sta sestavna dela bazalne lamine.



Slika 7.1. Skeletna mišičnina, prečno. Barvanje s HE.



Slika 7.2. Skeletna mišičnina, prečno. Imunohistokemično barvanje na fibronektin.

Kljub temu, da masa skeletnih mišic predstavlja 40–50 % teže pri odraslem, je 20 % srčnega minutnega volumna potrebnega za oskrbo mišic v mirovanju. V mirovanju je pri skeletni mišici odprtih le manjše število kapilar. Med intenzivno telesno aktivnostjo se potrebe skeletnih mišic po oskrbi s kisikom in hranili močno povečajo, prav tako se znatno poveča tudi minutni volumen srca. Med intenzivno telesno aktivnostjo se poveča tudi število odprtih kapilar v skeletni mišici.

Organizacija skeletne mišičnine

Svetlobnomikroskopsko vidimo zaporedne **svetle oz. izotropne (I)** in **temne oz. anizotropne (A) pasove (odseke)**, na sredini pasu I pa je **črta Z** (*nem.* Zwischenscheibe) (Slika 7.3). Predel med dvema črtama Z je **sarkomera**. Dolžina sarkomere je v stanju sproščene mišice približno 2,5 μm . Sredi pasu A je svetlejši **pas H**, sredi pasu H pa je temnejša **črta M** (mezofragma). Miofibrile v skeletni mišičnini so iz tankih in debelih miofilamentov. **Tanki filamenti** (*sinonim miofilamenti*) so iz aktina, troponina in tropomiozina, **debeli** pa so iz miozina.

Miozin in aktin skupaj tvorita v skeletni mišici 55 % vseh beljakovin. Miozinski filamenti so na sredini zadebeljeni. Debelejši del ustreza svetlejšemu pasu H. Črto M na sredini pasu H tvorijo stranske povezave s sosednjimi miozinskimi filamenti, glavna beljakovina črte M pa je encim **kreatinska kinaza**. Ta katalizira prenos fosfatne skupine iz fosfokreatinina na adenzin-5'-difosfat (ADP). Pri tem pa nastane adenzin-5'-trifosfat (ATP), ki ga potrebuje mišična celica pri krčenju.

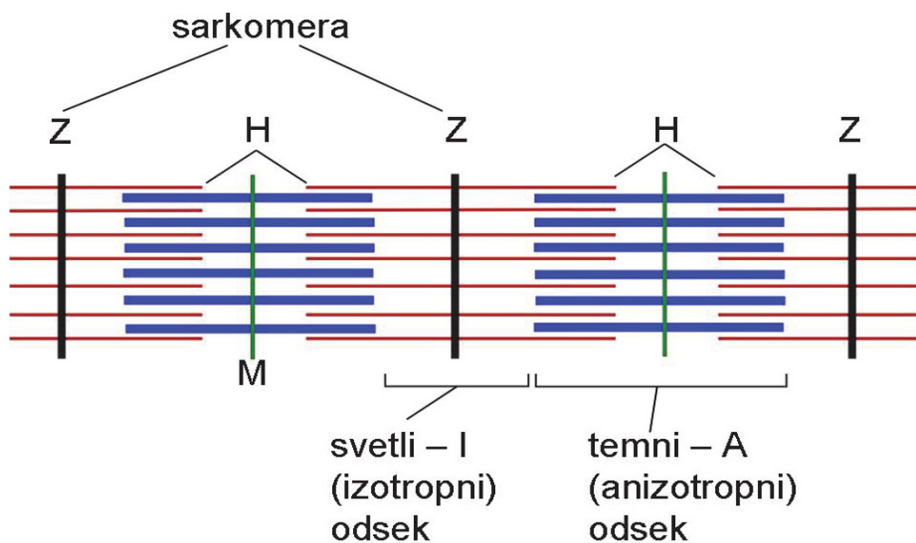
Miozin je debeli filament. Miozin je velik kompleks, ki ga tvorita **2 enaki težki verigi in 2 para lahkih verig**. Na eni strani težke verige je glava z vezavnim mestom za ATP, ki ima tudi sposobnost razgradnje ATP. **Miozinska glava** ima tudi vezavno mesto za aktin. Z glavo so povezane 4 lahke verige miozina.

Aktin je tanki filament, ki je lahko v filamentni obliki (aktin F) ali pa v globularni obliki (aktin G). Aktin F je sestavljen iz 2 vijačnic aktina G.

Tropomiozin je tanki filament, ki vsebuje 2 polipeptidni verigi.

Troponin je tanki filament iz 3 podenot (troponin T, C in I). **Troponin T** je povezan s tropomiozinom. **Troponin C** veže kalcijev ion. **Troponin I** zavira povezavo med aktinom in miozinom.

Potrebno je omeniti še 3 filamente: alfa aktinin, titin in nebulin. Filament **α -aktinin** omogoča povezavo aktina na linijo Z. Pomemben dodatni protein v odseku I je **titin**, največji protein v telesu, ki omogoča povezavo med miozinskimi miofilamenti in linijo Z. **Nebulin** je dodatni protein, ki povezuje tanke miofilamente lateralno in olajša pričvrstitev na alfa aktinin.



Slika 7.3. Organizacija skeletne mišičnine: temni in svetli odseki oz. pasovi, sarkomera.

Krčenje prečno progaste mišice

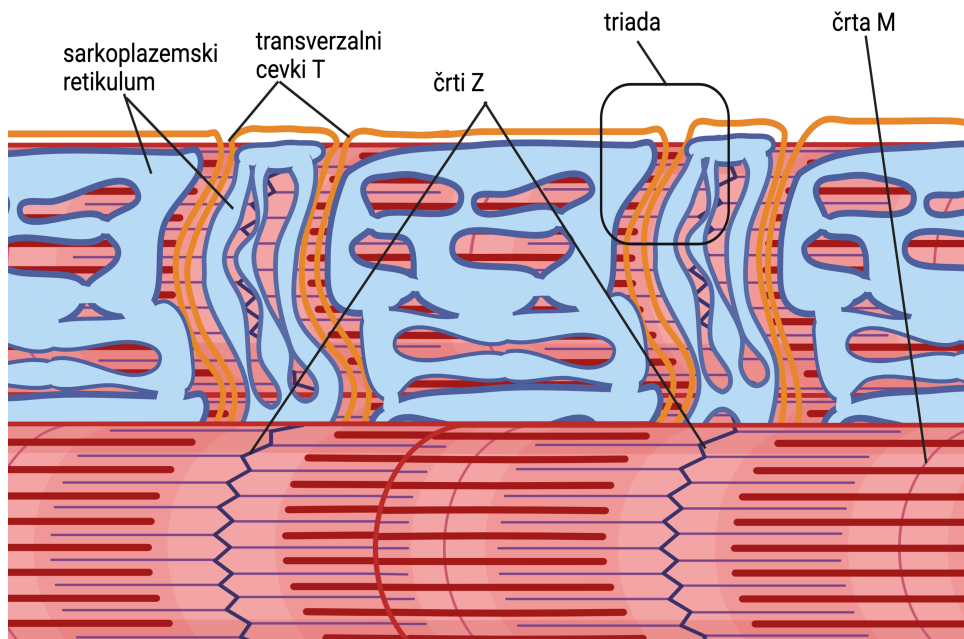
Krčenje prečno progaste mišice lahko razložimo s **teorijo drsečih filamentov**.

Val depolarizacije potuje po **aksonu** in nato po sarkolemi do **transverzalnih cevok T** na meji pasov A in I. Iz **sarkoplazemskega retikuluma** se sprostijo kalcijevi ioni v citosol. Kalcijevi ioni se vežejo na **troponin C**, kar omogoči povezavo aktina z miozinom. Aktin drsi ob miozinu (**veslanje**) in na ta način se izvaja krčenje mišice (**mišična kontrakcija**). Krčenju mišice sledi **repolarizacija** celice, ko se kalcijevi ioni vrnejo v sarkoplazemski retikulum (**relaksacija mišic**).

Transverzalne cevke T so v tesnem stiku s **cisternami sarkoplazemskega retikuluma**. Skupaj tvorijo **triade** (transverzalna cevka T in 2 lateralni cisterni sarkoplazemskega retikuluma) (Slika 7.4).

V skeletnih mišičnih celicah sta na aktinske filamente vezana še proteina tropomiozin in troponin, ki preprečujeta nenadzorovano nastajanje aktomiozinskih povezav in s tem krčenje mišic. Aktomiozinske povezave lahko nastanejo samo v prisotnosti kalcijevih ionov (sprostijo se iz sarkoplazemskega retikuluma ob vzburjenju mišice). Kalcijevi ioni se vežejo na podenoto C troponina, spremeni se konfiguracija troponina, ki porine tropomiozin globlje v brazdo v dvojni vijačnici aktina. Na ta način se na aktinu odkrije in izpostavi vezavno mesto za miozin. Aktin se poveže z miozinom, kar sproži hidrolizo ATP. Energijo za proces drsenja filamentov daje hidroliza ATP.

Znižanje koncentracije kalcijevih ionov v citosolu (ob vračanju kalcijevih ionov v sarkoplazemski retikulum) povzroči ponovno vezavo tropomiozina na aktin. S tem se zasedejo vezavna mesta na aktinu za vezavo miozinskih glav, zaradi česar aktomiozinske povezave ne morejo več nastati, kar povzroči sprostitvev mišičnih celic in celotne mišice (**mišična relaksacija**).



Slika 7.4. Organizacija skeletne mišičnine: triada transverzalna cevka T in cisterni sarkoplazemskega retikuluma).

KLINIČNI POMEN

Mrliška okorelost (*rigor mortis*) je ena od zgodnjih mrliških sprememb, ki se izraža kot zakrčenost in otrdelost vseh telesnih mišic vključno z gladkim mišicami notranjih organov. Pri mrliški okorelosti ostaneta aktin in miozin povezana, saj ni več mitohondrijske aktivnosti in se ne tvori energija (hidroliza ATP). Okorelost se začne pojavljati, ko koncentracija ATP pade pod 85 % normalne vrednosti in je najizrazitejša, ko je koncentracija znižana na 15 %. Zaradi pomanjkanja/odsotnosti ATP-ja ostaneta aktin in miozin povezana, kar vodi v otrdelost mišic.

Oživčenje skeletne mišičnine

Skeletno mišičnino oživčujejo vlakna cerebrospinalnega živčnega sistema. Krčenje skeletne mišičnine je pod vplivom naše volje (**somatsko in branhialno motorično oživčenje**). **Branhialno motorično oživčenje** (**specialno visceralno eferentno oživčenje**) je značilno za skeletne mišice, ki izvirajo iz škržnih lokov (npr. žvekalne in obrazne mišice, mišice neba, žrela, grla).

Vzburljenje se prenese od motoričnega živca na mišično vlakno preko motorične ploščice. **Motorična ploščica** je sinapsa, ki jo tvorijo **presinaptična membrana**, **sinaptična reža** in **postsinaptična membrana**. Ko se val depolarizacije prenese do presinaptične membrane, se iz veziklov sprosti **nevrottransmitor acetilholin**, ki se veže na vezavno mesto na postsinaptični membrani in s tem sproži depolarizacijo postsinaptične membrane.

Na receptorju za acetilholin je tudi **esteraza acetilholina**, ki omogoča encimsko razgradnjo acetilholina in sprostitev vezavnega mesta za acetilholin za novo molekulo, s tem pa sprostitev mišičnega vlakna.

Tipi vlaken

Glede na morfološke in biokemične značilnosti lahko razdelimo skeletna mišična vlakna v 2 tipa: **tip I (rdeča ali počasna vlakna) in tip II (bela ali hitra vlakna)** (Slika 7.5).

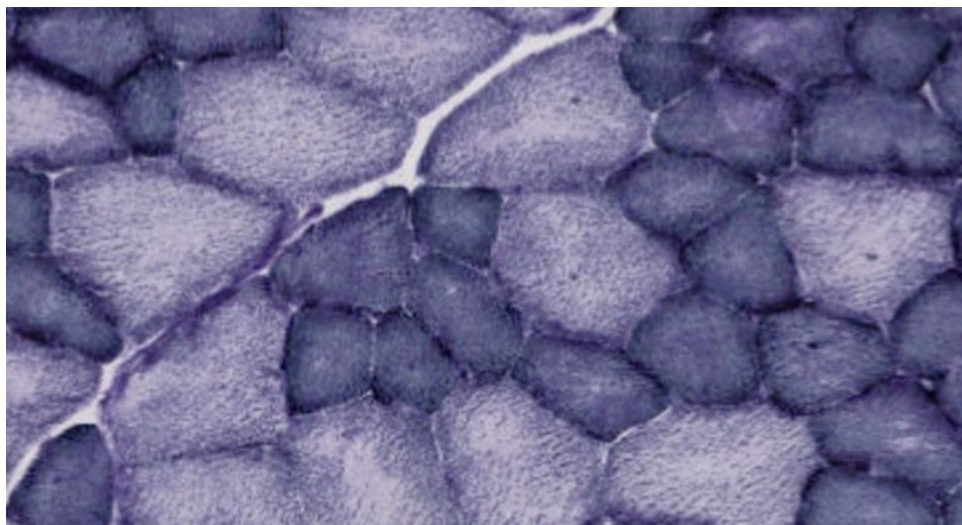
Vlakna tipa I ali rdeča vlakna so počasna vlakna in skrbijo za počasne aktivnosti (npr. stanje). Vlakna imajo **malo miofibril** (Slika 7.6). So **dobro ožiljena** (gostota kapilar je večja kot pri vlaknih tipa II). Presnova je predvsem **aerobna**. Vlakna tipa I imajo dokaj **veliko oksidativnih encimov in mitohondrijev** (2 % prostornine citoplazme celice; več kot pri vlaknih tipa II). Vlakna imajo **veliko mioglobina**, ki jim daje rdečo barvo. V mioglobinu je veliko železa, ki veže kisik. Vlakna dobijo energijo iz oksidativne fosforilacije maščobnih kislin.

Vlakna tipa II ali bela vlakna so hitra vlakna, torej se krčijo hitro. Vlakna imajo **veliko miofibril**. So **slabše ožiljena** (gostota kapilar je manjša kot pri vlaknih tipa I). Presnova je predvsem anaerobna. Vlakna tipa II imajo **manj oksidativnih encimov, mitohondrijev in mioglobina** (razlike med vlakni tipa IIa in IIx). V vlaknih tipa II je **veliko glikogena** (razlike med vlakni tipa IIa in IIx). Zato so blede obarvana. Vlakna IIx dobijo energijo pretežno iz glikolize (Tabela 7.2).

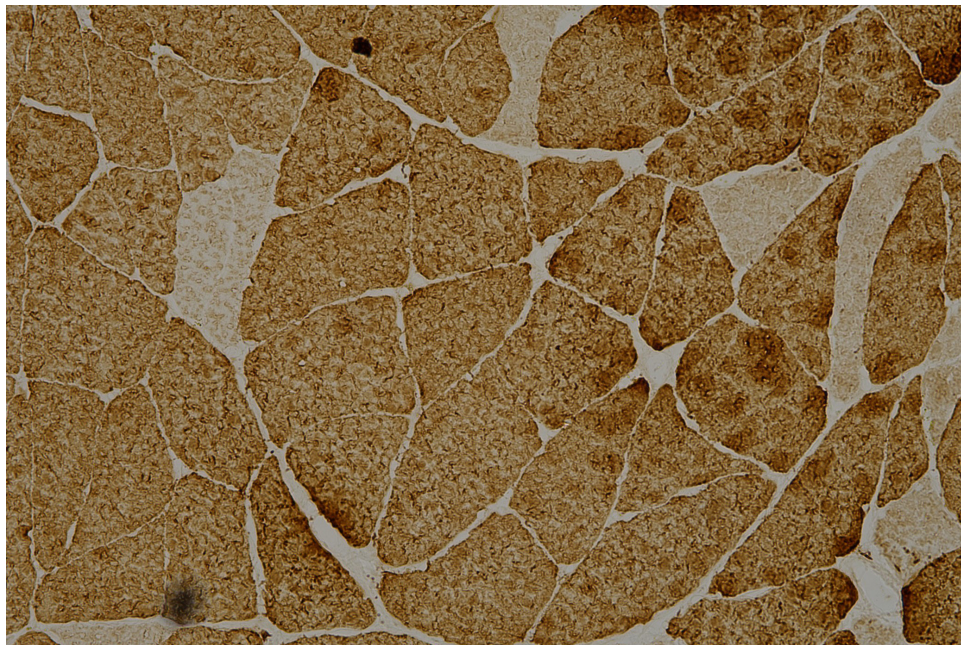
Glede na **izoforme težke verige miozina** delimo vlakna tipa II na IIa, IIx in IIb (Slika 7.7). Mišičnih vlaken tipa IIb pri ljudeh ne najdemo, prisotna pa so vlakna tipa IIx (Slika 7.7); pri živalih so mišična vlakna tipa IIb med najbolj prevladujočimi tipi.

Razmerje med tipi vlaken v skeletni mišici človeka: približno 1/3 vsak tip (I, IIa, IIx). Ločevanje med tipi vlaken glede na premer ni zanesljivo in je odvisno od različnih dejavnikov (npr. spol, starost, telesna aktivnost, športno udejstvovanje).

Pri dvigovalcih uteži so vlakna tip II debelejša (imajo večji premer) kot vlakna tipa I, pri tekačih na dolge proge pa so vlakna tipa I debelejša kot vlakna tipa II. Vlakna tip II so precej bolj nagnjena k atrofiji kot vlakna tipa I. Po 75. letu starosti se mišična moč zmanjša za 30–50 %.



Slika 7.5. Skeletna mišičnina. Barvanje na NADH dehidrogenazo. Temnejše obarvane so celice z več encima NADH (tip I) dehidrogenaze, svetleje obarvane celice pa imajo manj encima (tip IIx).



Slika 7.6. Skeletna mišičnina. Barvanje na miozin tip I. Temnejše obarvane so celice, ki imajo izoformo težke verige tip I.



Slika 7.7. Skeletna mišičnina. Barvanje na miozin tip IIa in IIx. Temnejše obarvane so celice, ki imajo izoformo težke verige tip IIa ali IIx.

Tabela 7.2: Glavne značilnosti različnih tipov vlaken.

Tipi vlaken	Tip I	Tip IIa	Tip IIx (b)
Mitochondriji	številni	številni	redkejši
Kapilare	številne	številne	redkejše
Diameter vlaken	majhen	vmesni	večji
Velikost motoričnih enot	majhen	vmesni	večji
Količina mioglobina	velika	velika	majhna
Količina glikogena	majhna	srednje velika	velika
Vir ATP-ja	oksidativna fosforilacija	oksidativna fosforilacija	glikoliza
Aktivnost glikolitičnih encimov	nizka	srednje velika	velika
Stopnja utrujenosti	počasi se utrudijo	srednje hitro se utrudijo	hitro se utrudijo
Miozinska ATP-azna aktivnost	nizka	velika	velika
Hitrost krčenja	počasna	hitra	hitra
Tipične prevladujoče lokacije	mišice hrbta	glavne mišice nog	zrkelne mišice očesa

Miokini

Med mišičnim krčenjem se iz mišičnih celic izloča veliko število t. i. molekul miokinov. Receptorje za miokine najdemo v mišičnih, maščobnih, jetrnih celicah, celicah trebušne slinavke, kostnih, srčnih, imunskih in možganskih celicah. Lokacija teh receptorjev odlikava dejstvo, da imajo miokini več funkcij.

Predvsem so vključeni v presnovne spremembe, povezane s športno aktivnostjo, kot tudi v presnovne spremembe pri mišični adaptaciji (povečanje mišične mase). Sodelujejo tudi pri obnavljanju tkiv, vzdrževanju zdravega telesnega delovanja, imunomodulaciji (spreminjanju imunskega odziva). Miokini vplivajo na izboljšano delovanje srčne mišice in izboljšanje krvnega obtoka. Miokini uravnavajo tudi učinke hormonov, npr. inzulina pri vzdrževanju normalne koncentracije glukoze v krvi. So ključnega pomena za ohranjanje mladostnega videza, saj po telesu potujejo s krvjo in spodbujajo obnovo celic, s tem pa zavirajo staranje.

KLINIČNI POMEN

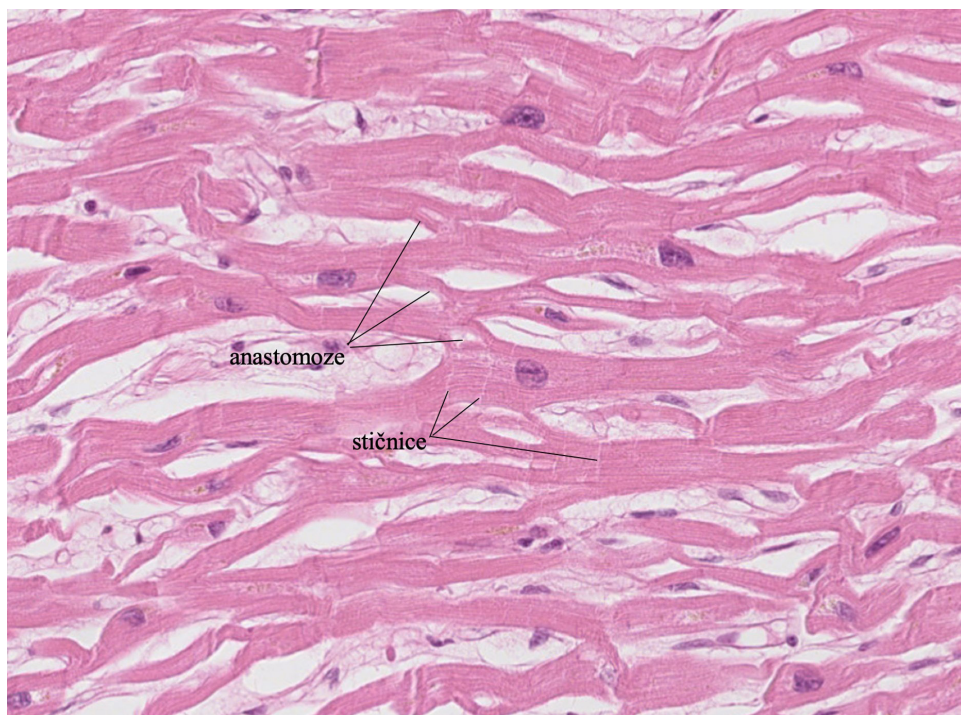
Mehanizem **protivnetnega učinka telesne vadbe** se zadnja leta razkriva s študijami citokinov in peptidov, ki jih med telesno aktivnostjo sproščajo mišične celice. Funkcionalno ime za tovrstne citokine je **miokini**. Miokini naj bi sodelovali pri avtokrini regulaciji presnove v mišicah in v parakrini/endokrini regulaciji v različnih drugih tkivih in organih, kot npr. v maščevju, jetrih in možganih. Poznamo različne miokine, kot npr. miostatin, irizin, dekorin, mionektin, IL-6, IL-15. Mnogi miokini so hkrati tudi citokini imunskega odziva, npr. IL-6 in IL-15. Obenem miokini delujejo protivnetno.

SRČNA MIŠIČNINA

Poznamo 2 tipa srčne mišičnine, delovno in prevodno.

Steno srca tvorijo trije sloji: notranji sloj (**endokardij**), srednji sloj (**miokardij**) in zunanji sloj (**perikardij**).

Histološke značilnosti srčne mišičnine so prečna progavost, 1 centralno ležeče jedro ali 2, stičnice (*disci intercalares*) in anastomoze (Tabela 7.1).



Slika 7.8. Srčna mišičnina. Barvanje s HE.

Srčne mišične celice so med seboj povezane s prečnimi povezavami, **anastomozami**. Meje med posameznimi celicami so **stičnice** (*disci intercalares*) (Slika 7.8).

Stičnice omogočajo hitro prevajanje impulza.

V vzdolžnih delih stičnic je več **presledkovnih stikov** (*nexus*; *angl.* gap junctions), ki omogočajo hiter tok ionov med celicami, kar zagotavlja neposredno povezavo med celicami. Presledkovni stiki povezujejo med seboj citoplazmi sosednjih celic.

V prečnih delih stičnic so **adherentni stiki** (**fascije**). Adherentni stiki držijo mišice skupaj (funkcija – mehanska povezava). Na adherentne stike se vežejo aktinski filamenti citoskeleta.

V prečnih delih stičnic so **dezmosomi** (*macula adherens*), ki držijo mišične celice skupaj. Na dezmosome se vežejo intermediarni filamenti citoskeleta.

V srčni mišičnini so **diade** in le izjemoma triade. Diada leži na črti Z. Diado tvori transverzalna cevka T in cisterna sarkoplazemskega retikuluma.

V citoplazmi srčne mišične celice (sarkoplazmi) so številni mitohondriji, ki tvorijo **40 % prostornine** citoplazme celice. Velik delež mitohondrijev v celici kaže na potrebo po aerobni presnovi v srčni mišičnini; v skeletni mišični celici predstavljajo mitohondriji le **2 %** prostornine celice. V sarkoplazmi kardiomiocita najdemo tudi Golgijeve komplekse, maščobne kapljice, delce glikogena in blizu jedra rjavi pigment, lipofuscin.

V kardiomiocitih so zrnca obdana z membrano, ki vsebujejo **atrijski natriuretični peptid** in **možganski natriuretični peptid** (*angl.* brain natriuretic peptide; proBNP). Teh zrnec s hormoni je največ v desnem preddvoru.

KLINIČNI POMEN določanja preddvornega in možganskega natriuretičnega peptida pri diagnosticiranju srčnega popuščanja

Srčno popuščanje je stanje, v katerem je zaradi nepravilnosti v delovanju srca njegov minutni volumen premajhen za metabolične potrebe perifernih organov. Posledica zadrževanja natrija in tekočine v telesu, kar opazimo pri srčnem popuščanju, je volumska obremenitev srca, **raztezanje preddvorov** in povečana tvorba ter **sproščanje atrijskega natriuretičnega peptida** in **možganskega natriuretičnega peptida** v kri. Povišano raven omenjenih peptidov uporabljamo kot biokemične označevalce srčnega popuščanja.

Oživčenje srčne mišičnine

Srčno mišičnino oživčujejo vlakna **vegetativnega živčnega sistema**. Krčenje srčne mišičnine ni pod vplivom naše volje (**avtonomno živčevje**). Draženje simpatičnega živčnega sistema povzroča hitrejšo bitje srca, draženje parasimpatičnega živčevja povzroča počasnejše bitje srca. Normalni ritem srca omogočajo vlakna prevodnega sistema srca. **Prevodni sistem srca** tvorijo sinoatrijski vozle, preddvorno-prekatni vozle (*sinonim* atrioventrikularni vozle), Hisov snop in Purkynjeva vlakna.

Sinoatrijski vozle, ki leži na vtočišču zgornje vene kave v desni preddvor, deluje kot srčni spodbujevalnik. Leži ob nodalni arteriji, ki je veja desne koronarne arterije. Tu nastajajo električni impulzi, ki se po **prevodni mišičnini**, **specializirani srčni mišičnini** prenašajo do delovne srčne mišičnine.

Impulz, ki nastane v **sinoatrijskem vozlu**, potuje po celicah desnega preddvora in preide v **atrioventrikularni vozle**, ki je v steni preddvornega pretina srca nad nasadiščem septalnega

lista trikuspidne zaklopke in pred ustjem koronarnega sinusa. Iz atrioventrikularnega vozla se prevajanje prenese do **Hisovega snopa** in po **Purkynjevih vlaknih** do srčnih mišičnih celic obeh prekatov. Purkynjeva vlakna ležijo v subendokardijskem vezivu.

Prevodna mišičnina (Hisov snop, Purkynjeva vlakna) leži v subendokardiju. Citoplazma prevodne mišičnine ima **manj miofibril** kot delovna mišičnina (zato je bolj blede, manj eozinofilna) in ima **več glikogena**. Prevodna mišičnina ima stičnice in je prečno progasta.

V **subendokardiju** je poleg prevodnega sistema veliko veziva s kolagenskimi in elastičnimi vlakni, adipociti, drobne žile in posamezna živčna vlakna.

KLINIČNI POMEN patoloških sprememb v prevodnem sistemu

V starosti se lahko v preddvornoprekatnem vozlu in v Hisovem snopu izrazito poveča količina kolagena in maščob na račun prevodne mišičnine. Posledica tega dogajanja je počasna srčna akcija (bradikardija), kar lahko povzroči omotico in izgubo zavesti (sinkopo).

Srčni skelet

Srčni skelet loči mišičnino preddvorov in prekatov. Predstavlja oporo srčnih zaklopk. Srčni skelet deluje kot električni izolator med preddvoroma in prekatoma in onemogoča prevajanje impulzov neposredno iz preddvorov do prekatov. Srčni skelet sestoji iz čvrstega veziva in vezivne hrustančevine.

GLADKE MIŠIČNE CELICE

Gladka mišičnina je sestavljena iz podolgovatih, vretenastih celic, ki ležijo tesno druga poleg druge. Gladka mišičnina se nahaja v organih, ki niso pod vplivom naše volje.

Gladke mišične celice so vretenaste celice z enim jedrom, ki leži centralno. Jedro je vretenaste oblike (Tabela 7.1).

Z barvanjem s HE se dobro prikaže citoplazma gladke mišične celice, ki izgleda homogena.

Vsako posamezno gladko mišično celico obdajajo bazalna membrana in retikulinska vlakna, kar zvišuje moč kontrakcije.

Krčenje pri gladki mišičnini poteka podobno kot pri skeletni mišičnini. Aktin in miozin drsita drug ob drugem.

Kalcijev ion se veže na beljakovino **kalmodulin**. **Kompleks kalmodulina s kalcijevim ionom** aktivira kinazo na lahki verigi miozina, fosforilira miozin in tako nastane zavita miozinska molekula. Zaradi tega se sprostijo mesta za vezavo aktina in se tako omogoči **interakcija med aktinom in miozinom** in krčenje gladke mišične celice.

V gladkih mišičnih celicah so tanki, intermediarni in debeli filament. **Tanka** filamenta v gladki mišičnini sta aktin in tropomiozin, ni pa troponina. **Debeli** filament je miozin.

Poleg tankih in debelih filamentov so v gladkih mišičnih celicah še **intermediarni filamenti**. Ti

so dezmin ali skeletin, vimentin in α -aktinin. **Dezmin ali skeletin** sta v vseh gladkih mišičnih celicah. **Vimentin** je samo v gladkih mišičnih celicah žil. Tretji tip intermediarnih filamentov je **α -aktinin**, ki je v t. i. **gostih telesih** (*angl.* dense bodies).

Oživčenje in tipi gladke mišičnine

Gladko mišičnino oživčujejo vlakna **vegetativnega (simpatičnega in parasimpatičnega) živčnega sistema**. Krčenje gladke mišičnine ni pod vplivom naše volje (**avtonomno živčevje**). Živčna vlakna se končujejo z razširitvami aksona v vezivu endomizija. V teh razširjenih delih aksona so drobni vezikli z **nevrotransmitorji** (acetilholin ali noradrenalin). Ko se nevrotransmitor sprosti iz vezikla, se preko veziva endomizija prenese do gladkih mišičnih celic.

Ločimo **2 tipa** gladkih mišičnih celic: **večenotne gladke mišične celice in visceralne gladke mišične celice**.

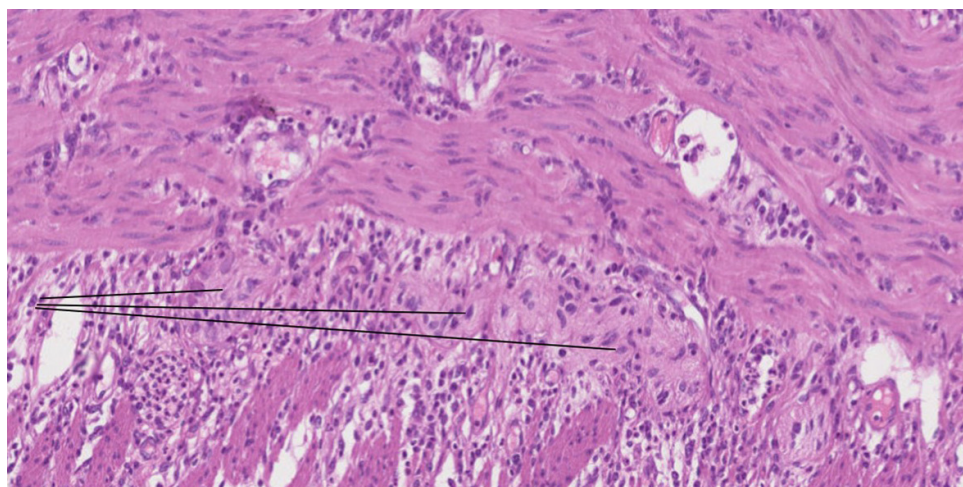
Večenotne gladke mišične celice (*angl.* multiunit) ležijo tesno ena poleg druge in omogočajo natančno krčenje. So bogato oživčene, tako da ima vsaka gladka mišična celica lastno oživčenje. Primer takšnega tipa mišic sta mišici v šarenici (*m. dilatator pupillae* in *m. sphincter pupillae*).

Visceralne gladke mišične celice (*angl.* single-unit) so celice, ki tvorijo cevaste organe (npr. prebavna cev) (Slika 7.9). Gladke mišične celice povezujejo med seboj **presledkovni stiki** (funkcija – komunikacija; pretok ionov), ki omogočajo **sinhrono krčenje gladke mišičnine**. Delujejo kot **funkcionalni sincicij**. So manj oživčene kot večenotne gladke mišične celice. Živčna vlakna tvorijo sinapse z nekaterimi gladkimi mišičnimi celicami.

Pri gladkih mišičnih celicah prebavil gre za ritmične peristaltične in tonične kontrakcije, ki so značilne za gladko mišičnino prebavne cevi.

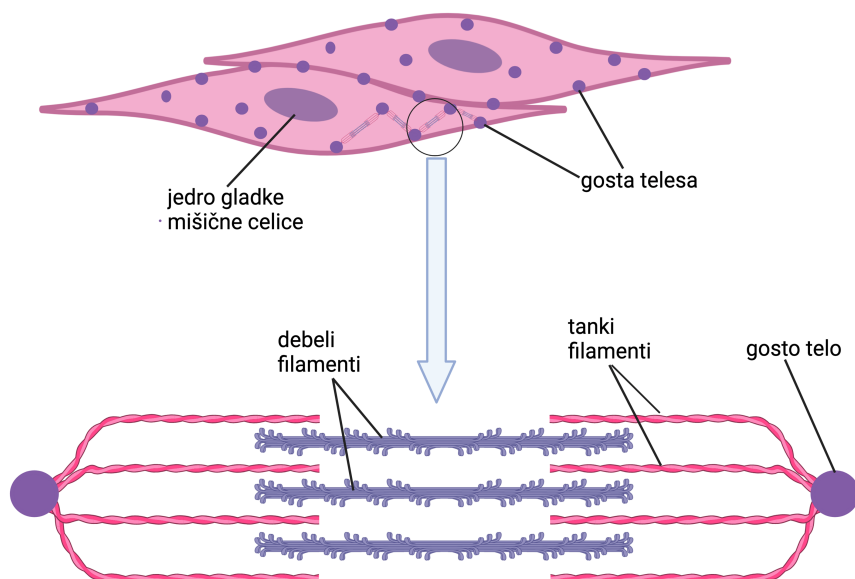
Aksoni vegetativnega živčnega sistema, ki oživčujejo gladke mišične celice žilne stene, uravnavajo velikost žilne svetline in s tem pretok krvi in krvni tlak.

Aksoni vegetativnega živčnega sistema, ki oživčujejo gladke mišične celice dihalnih poti, uravnavajo velikost svetline dihalnih poti in s tem pretok zraka skozi dihalne poti.



Slika 7.9. Gladka mišičnina v prebavilih. Barvanje s HE. V zgornjem delu zunanja plast gladke mišičnine v prebavilih, spodaj notranja plast gladke mišičnine v prebavilih. V sredini označen Auerbachov (mienterični) živčni pletež.

V gladkih mišičnih celicah najdemo posebne strukture imenovane **gosta telesa** (Slika 7.10). Gosta telesa imajo enako funkcijo kot linija Z v skeletni in srčni mišičnini. Tanki in intermediarni filamenti (dezmin) se pritrjujejo na gosta telesa (v njih je intermediarni filament α -aktinin). Na ta način se moč krčenja prenese na sosednje gladke mišične celice. Gosta telesa lahko najdemo prosto ležeča v citoplazmi ali pa so povezana s celično membrano (plazmalemo).



Slika 7.10. Gosta telesa v gladki mišičnini.

VIRI

1. Mills S. Histology for Pathologists. 5. izdaja. Založba Wolters Kluwer, Philadelphia, 2020.
2. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 17e izdaja. McGraw Hill; 2024.
3. Carlson B. The Human Body. Linking Structure and Function. 1. izdaja. Academic Press, 2018.
4. Ihan A. Telesna dejavnost in imunski sistem. Zdrav Vestn 2014;83: 158–68
5. Lee JH, Jun H-S. Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. Front. Physiol. 2019;10:42.
6. Carson BP. The potential role of contraction-induced myokines in the regulation of metabolic function for the prevention and treatment of type 2 diabetes. Front. Endocrinol. 2017; 8:97.
7. Komiya Y, Iseki S, Ochiai M, Takahashi Y, Yokoyama I, Suzuki T, Tatsumi R, Sawano S, Mizunoya W, Arihara K. Dietary oleic acid intake increases the proportion of type 1 and 2X muscle fibers in mice. Sci Rep. 2024;14(1):755.
8. Smerdu V, Karsch-Mizrachi I, Campione M, Leinwand L, Schiaffino S. Type IIx myosin heavy chain transcripts are expressed in type IIb fibers of human skeletal muscle. Am J

Physiol. 1994;267:C1723–8.

9. Schaeffer BH, Anemaet WK, Arnold AL, Brabham AB, Groom NK, Moore CR. Sports Health. Differences in Abdominal Muscle Thickness, Strength, and Endurance in Persons Who Are Runners, Active, and Inactive. 2024;16:950–957.

10. Gulati AK, Reddi AH, Zalewski AA. Distribution of fibronectin in normal and regenerating skeletal muscle. Anat Rec 1982 Nov;204(3):175-83. doi: 10.1002/ar.1092040302.

11. Tokuyasu KT, Dutton AH, Singer SJ. Immunoelectron microscopic studies of desmin (skeleton) localization and intermediate filament organization in chicken skeletal muscle. J Cell Biol 1983 Jun;96(6):1727-35.

12. Etienne-Manneville S. Cytoplasmic Intermediate Filaments in Cell Biology. Annu Rev Cell Dev Biol. 2018 Oct 6;34:1-28.

8

OBTOČILA

(Systema cardiovasculare)

Danijel Petrovič

Obtočila tvorita 2 sistema, srčno-žilni sistem in limfni žilni sistem.

Srčno-žilni sistem skrbi za prenos krvi med srcem in tkivi v obeh smereh. Tvorijo ga:

- **srce,**
- **sistemski krvni obtok** (arterijski in venski sistem),
- **pljučni krvni obtok.**

Srce je črpalka, ki črpa kri pod visokim pritiskom po telesu. Srce tvorita 2 preddvora in 2 prekata.

Steno srca tvorijo 3 deli: notranji del (**endokardij**), srednji del (**miokardij**) in zunanji del (**perikardij**).

Endokardij tvorijo endotelijske celice, pod njimi pa je vezivo z vezivnimi celicami in vlakna (elastična in kolagenska). Globlje v endokardiju ležijo tudi gladke mišične celice.

Pod endokardijem leži subendokardij, ki ga tvori rahlo vezivo z malimi krvnimi žilami, živci in vlakni **prevodnega sistema srca (Purkynjeve celice)**. Vezivo subendokardija prehaja v endomizij miokardija.

Miokardij tvorijo srčne mišične celice.

V **perikardijski votlini** je serozna tekočina (perikardijska tekočina), ki jo tvori mezotelij. Serozna tekočina olajša drsenje obeh listov drugega ob drugem (Tabela 8.1).

Tabela 8.1: Deli srčne stene in njihova histološka zgradba ter funkcija.

Deli srčne stene	Histološka zgradba	Funkcija
Endokardij	endotelij, vezivo	
	prevodni sistem srca	prevajanje impulza do srčnih mišičnih celic
Miokardij	srčne mišične celice	krčenje srca
Notranji list perikardija (epikardij)	mezotelij, vezivo z maščevjem	proizvodnja perikardijske tekočine
Perikardijska votlina	perikardijska tekočina	
Zunanji list perikardija	mezotelij, vezivo	

Sistemski krvni obtok tvorijo arterije, kapilare in vene.

Arterije omogočajo tok krvi iz srca proti tkivom. V kapilahah poteka prenos snovi med krvjo in tkivom. Vene omogočajo tok krvi od tkiv proti srcu.

Lifni žilni sistem – zbiranje limfe in zunajcelične tekočine nazaj v srčno-žilni sistem. Tvorijo ga limfne žile (mezgovnice).

Steno žil tvorijo 3 deli, **tunika intima** (*tunica intima*), **tunika medija** (*tunica media*) in **tunika adventicija** (*tunica adventitia*).

Tuniko intimo tvorijo endotelij, bazalna membrana in vezivo.

Tuniko medijo tvorijo gladke mišične celice in vezivo z zunajceličnim matriksom.

Tuniko adventicijo tvorijo vezivo, *vasa vasorum* in *nervi vasorum*.

Vasa vasorum so drobne žile (arteriole, kapilare, venule) v tuniki mediji in adventiciji večjih žil. S hranilnimi snovmi in kisikom oskrbujejo tuniko medijo in adventicijo. Drobni žil (*vasa vasorum*) je več v venah kot v arterijah. V tuniki intimi in notranjem delu tunike medije srednje velikih in velikih arterij ni drobnih žil (*vasa vasorum*), zato se ta predela prehranjeta z difuzijo iz žilne svetline.

Nervi vasorum skrbijo za oživčenje krvnih žil. Vlakna simpatičnega avtonomnega živčnega sistema oživčujejo gladke mišične celice tunike medije. Ta nemielinizirana postganglijska živčna vlakna simpatičnega živčnega sistema omogočajo vazokonstrikcijo stene krvne žile.

Živčni končič redko vstopi v tuniko medijo stene krvne žile. Končič ne tvori sinapse neposredno na gladko mišično celico, pač pa sprošča nevrottransmitor noradrenalin, ki z difuzijo prodre v tuniko medijo in deluje na gladke mišične celice posredno. Ti impulzi se širijo skozi vso steno gladkih mišičnih celic po njihovih presledkovnih stikih in tako omogočajo krčenje celotne mišične stene krvne žile ter zmanjšanje žilnega premera.

Poznamo 2 tipa arterij: arterije elastičnega in arterije mišičnega tipa.

ARTERIJE ELASTIČNEGA TIPA

Arterije elastičnega tipa so pomožne tlačilke. Imajo premer nad 10 mm. Mednje sodijo:

- aorta,
- *a. carotis communis*,
- *truncus brachiocephalicus*,
- *a. subclavia*,
- *a. axillaris* (proksimalni del),
- *a. iliaca communis*,
- *a. pulmonalis* (proksimalni del).

Steno **arterij elastičnega tipa** tvorijo torej 3 deli (enako kot vse žile) (Slika 8.1).

Tuniko intimo tvorijo endotelij, bazalna membrana in vezivo.

Tuniko medijo tvorijo krožno potekajoče gladke mišične celice in fenestrirane elastične

membrane. Fenestrirane elastične membrane so iz elastina. **Medceličnina** (*sinonim zunajcelični matriks*), ki jo tvorijo gladke mišične celice, je sestavljena pretežno iz hondroitin sulfata (proteoglikan), kolagena, retikulinskih in elastičnih vlaken. V tuniki mediji je lahko do **50 plasti** elastičnih lamel (membran), ki obdajajo **gladke mišične celice**.

Tuniko adventicijo sestavljajo vezivo, *vasa vasorum* in *nervi vasorum*. Tunika adventicija je precej tanjša kot tunika medija.

Število plasti elastičnih lamel je odvisno od debeline žilne stene, največ pa jih je v aorti (50 plasti). V proksimalnem delu pljučne arterije je 10–15 plasti elastičnih lamel.



Slika 8.1. Aorta; arterija elastičnega tipa. Barvanje po Weigertu.

ARTERIJE MIŠIČNEGA TIPA

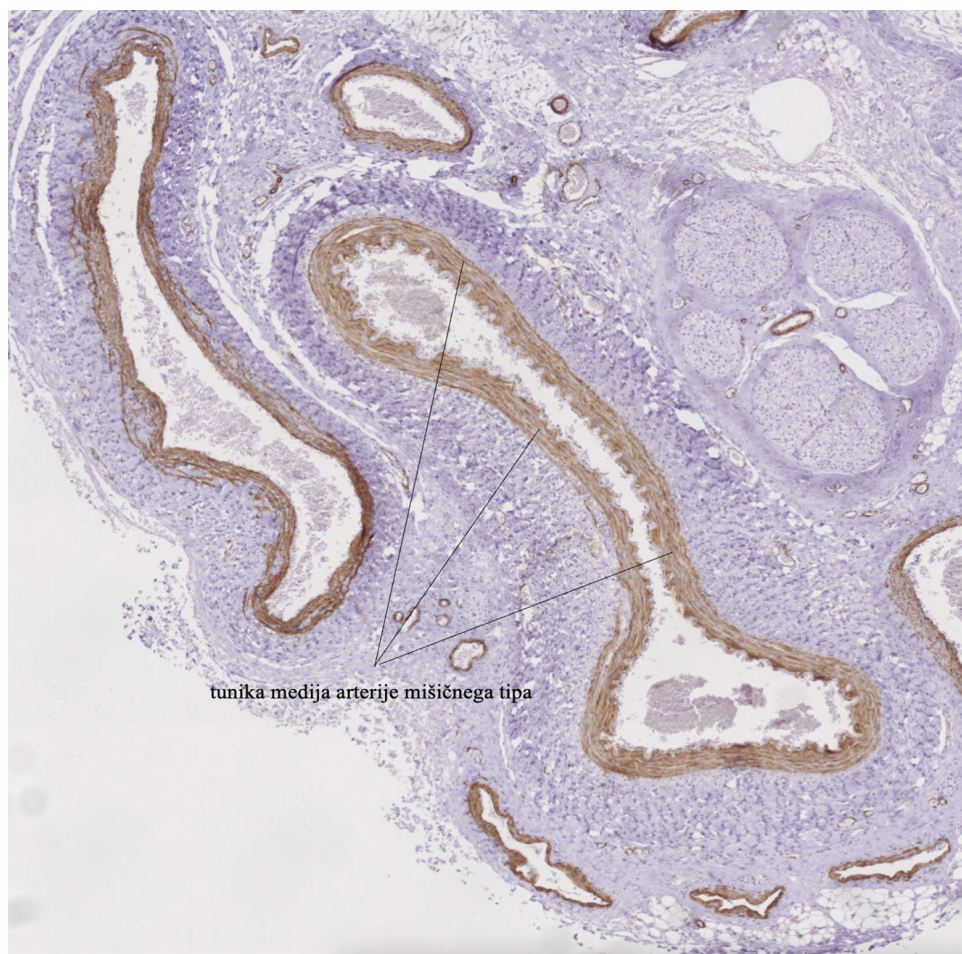
Arterije mišičnega tipa omogočajo prenos krvi do periferije in so **prevodne** (*sinonim distributivne*) arterije. Mednje sodijo večina arterij (ki niso elastične arterije), kot npr. koronarna arterija, renalna arterija, notranja in zunanja karotidna arterija, circulus Wilisi, notranja iliakalna arterija, distalni del pljučne arterije, *a. femoralis*, *a. radialis* itd. Arterije mišičnega tipa imajo premer od pribl. 0,1 do 0,5 mm (dimenzije so različne glede na različno razmejitev arteriol) do 10 mm.

Steno **arterij mišičnega tipa** tvorijo torej prav tako 3 deli (Slika 8.2).

Tuniko intimo tvorijo endotelij, bazalna membrana in vezivo, **notranja elastična membrana** (*membrana elastica interna*) pa predstavlja mejo z medijo.

Tuniko medijo tvorijo krožno potekajoče gladke mišične celice.

Tuniko adventicijo sestavljajo vezivo, *vasa vasorum* in *nervi vasorum*. Mejo med medijo in adventicijo tvori **zunanja elastična membrana** iz elastičnih vlaken (*membrana elastica externa*). Zunanja elastična membrana pa je samo pri večjih arterijah mišičnega tipa.



Slika 8.2. Arterija mišičnega tipa. Imunohistokemično barvanje na gladkomišični aktin.

Prehrana žilne stene (arterije, vene)

Tunika intima se oskrbuje s kisikom in hranilnimi snovmi s pomočjo difuzije iz žilne svetline. **Tunika medija** se oskrbuje s pomočjo difuzije iz žilne svetline (notranji del večjih žil) in preko *vasa vasorum* (zunani del večjih žil).

Tunika adventicija se oskrbuje s kisikom in hranilnimi snovmi s pomočjo difuzije iz drobnih žil (*vasa vasorum*).

Vasa vasorum so majhne žile (arteriole, kapilare, venule) v tuniki adventiciji in tuniki mediji večjih žil.

Drobnih žil (*vasa vasorum*) je več v venah, kot jih je v arterijah.

MIKROCIRKULACIJA

Mikrocirkulacijo predstavljajo arteriole, kapilare, venule ter arteriovenske anastomoze (Slika 8.3, Slika 8.4).

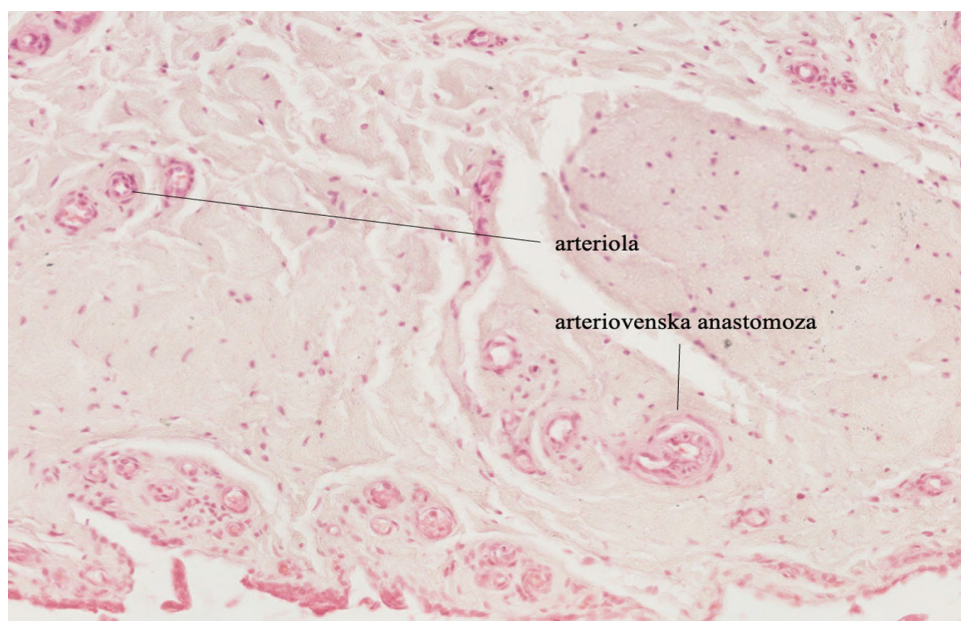
Arteriole

Arteriole so najmanjše žile arterijskega sistema. Glede na debelino arterijske stene oz. število plasti razdelimo arteriole na **velike** (4–6 plasti gladkih mišičnih celic) in na **majhne** (do 3 plasti gladkih mišičnih celic) (Slika 8.3).

Tuniko intimo tvorita endotelij in bazalna membrana. **Tuniko medijo majhnih arteriol** tvorijo 1–3 plasti krožno potekajočih gladkih mišičnih celic. **Tuniko adventicijo** tvori rahlo vezivo. Med intimo in medijo majhnih arteriol ni notranje elastične membrane.

Večje arteriole imajo v mediji do 6 plasti gladkih mišičnih celic. Pri večjih arteriolah najdemo navadno že notranjo elastično membrano.

Pri definiciji žil arterijskega sistema je pomembna še **dimenzija žil (premer)**. V koronarni cirkulaciji imajo majhne arterije premer več kot 500 μm , prearteriole 100–500 μm , arteriole pa manj kot 100 μm .



Slika 8.3. Mikrocirkulacija v koži. Barvanje s HE.

Kapilare

Kapilare imajo žilno steno iz endotelija, bazalne membrane in posameznih pericitov. Premer svetline kapilar je 7–8 μm .

Endotelij kapilar je **ploščat**. Izjema je le endotelij v nekaterih limfnih organih (npr. bezgavke), kjer je lahko endotelij višji, po obliki kockast oz. izoprizmatški (visoke endotelijske venule).

Število oz. gostota pericitov se razlikuje v različnih organih in znaša od 1 na 3 endotelijske celice v možganih do 1 na 100 endotelijskih celic v mišicah.

Kapilare omogočajo **izmenjavo** snovi in plinov (kisika in ogljikovega dioksida) med krvjo in zunajceličnim prostorom.

Endotelijske celice kapilar opravljajo številne funkcije, saj tvorijo številne snovi (Tabela 8.2).

Kapilare (Slika 8.4) nastajajo kot podaljšek končnih delov arterijskega sistema. Izhajajo iz arteriol in tvorijo razvejano mrežje z anastomozami. Oblikujejo mrežje med arteriolami in venulami. Poznamo 3 tipe kapilar:

1. zvezno kapilaro;
2. fenestrirano kapilaro;
3. sinusoidno kapilaro.

Zvezne kapilare (*sinonim* kontinuirane oz. sklenjene) imajo sklenjeno bazalno membrano in sklenjen endotelij. Zvezne kapilare se nahajajo v naslednjih organih oz. tkivih: mišice, vezivo, živčevje (možgani, živci), pljuča, eksokrine žleze.

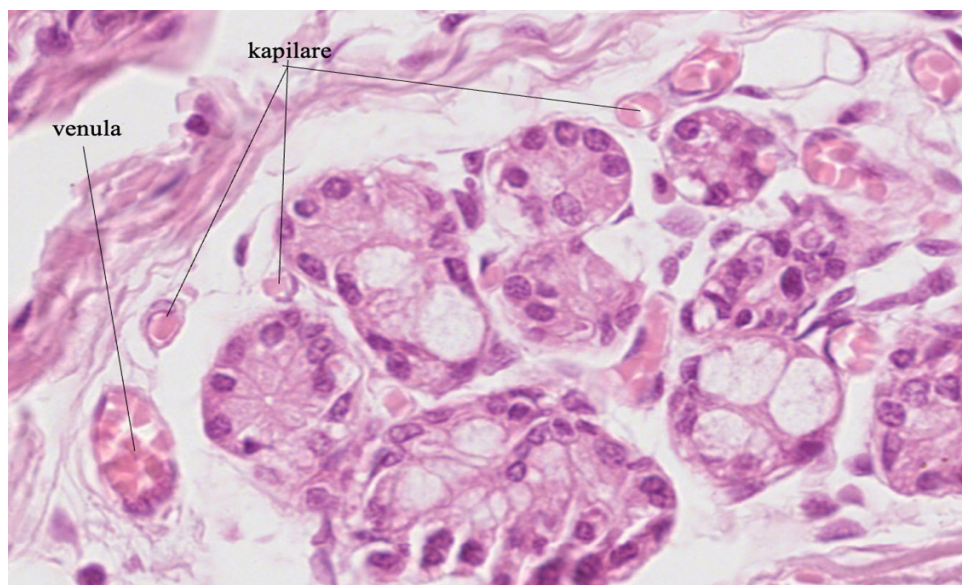
Fenestrirane kapilare imajo sklenjeno bazalno membrano in **pore** (**fenestre**) v endotelijskih celicah. Pore so lahko zaprte z diafragmami.

Nahajajo se v naslednjih organih/tkivih: v glomerulih, horoidnem pletežu, endokrinih žlezah (hipotalamo-hipofizni portalni sistem, adenohipofiza, epifiza, ščitnica, obščitnice, nadledvična žleza, Langerhansovi otočki).

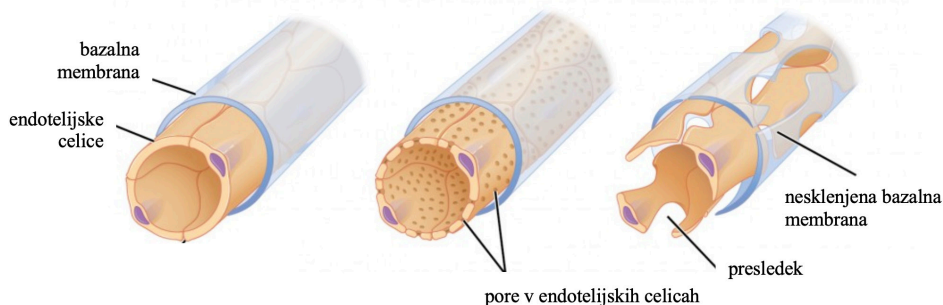
Sinusoidne kapilare imajo nesklenjeno bazalno lamino ali pa je nimajo.

Endotelijske celice imajo intraendotelijske in interendotelijske **pore** (**fenestre**), ki so večje.

Sinusoidne kapilare se nahajajo v naslednjih organih/tkivih: kostni mozeg, vranica, jetra, limfatični organi, nekatere endokrine žleze (npr. nadledvična žleza). Premer svetline sinusoidnih kapilar je 30–40 μm (Slika 8.5).



Slika 8.4. Mikrocirkulacija: venule in kapilare. Barvanje s HE.



Slika 8.5. Kapilare (zvezna, fenestrirana, sinusoidna).

Struktura kapilar

Kapilare sestavlja **plast endotelijskih celic**, ki ležijo na **bazalni membrani**. Kapilare imajo premer 7–8 μm .

Jedro endotelijske celice je ovalne oz. elipsaste oblike in štrli v svetlino kapilare.

Citoplazma endotelijske celice vsebuje organele, kot npr. Golgijev aparat, mitohondrije, zrnati endoplazemski retikulum, proste ribosome, lizosome, številne granule, proteasome, peroksisome. Citoplazmatski **citoskelet** tvorijo mikrotubuli, mikrofilamenti in intermediarni filamenti. Mikrotubuli so nekakšna ključna komponenta endotelijske pregrade. Zanj skrbijo v interakciji z adherentnimi stiki in proteini tesnih stikov ter aktinskimi filamenti citoskeleta (mikrofilamenti). Vimentin in keratin sta najpomembnejša intermediarna filamena v endotelijskih celicah. V citoplazmi celic najdemo številne **transportne vezikle**, ki sodelujejo v prenosu različnih molekul med različnimi kompartmenti v celici.

Endotelijske celice kapilar so zbite v cev in omogočajo odprto svetlino premera 7–8 μm , ki ostaja konstantna v celotni dolžini kapilare. Ta premer je dovolj velik, da lahko gredo eritrociti skozi kapilaro, ne da bi se poškodovali.

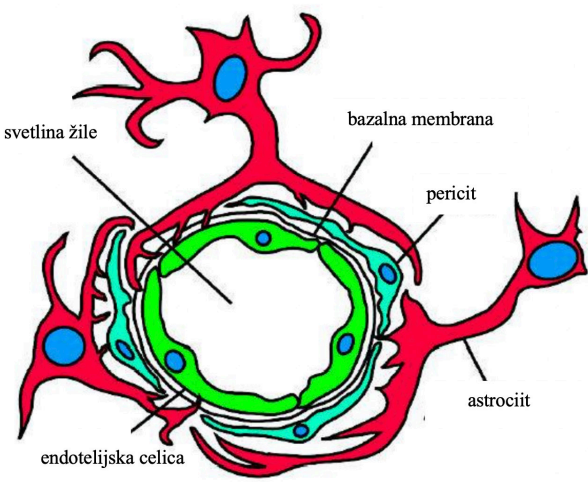
Na prečnem prerezu je v manjši kapilari vidna samo ena endotelijska celica, medtem ko imajo večje kapilare 2–3 endotelijske celice. Na teh celičnih stikih endotelijske celice oblikujejo obrobni del, ki včasih štrli v svetlino. Med endotelijskimi celicami so tesni stiki, ki poleg plazmaleme omogočajo pregrado (Slika 8.5).

Pericit je posebna celica, ki leži na zunanji strani kapilare ali manjših venul. Ta celica ima dolge izrastke, ki so umeščeni v vzdolžni osi kapilare. Z njimi objema kapilaro. Na izrastkih pericita so številni presledkovni stiki z endotelijsko celico. Med pericitom in endotelijsko celico se nahaja bazalna membrana. Pericit vsebuje mali Golgijev aparat, mitohondrije, zrnati endoplazemski retikulum, mikrotubule in filamente, ki se nadaljujejo v izrastek. Te celice prav tako vsebujejo kontraktilne elemente (tropomiozin, izomiozin) in proteinsko kinazo, ki uravnavajo krčenje pericita. S tem omogoča spremembo pretoka krvi skozi kapilare. Po poškodbi se pericit lahko diferencira v gladko mišično celico in endotelijsko celico v steni arteriole ali venule.

Število pericitov je različno v različnih organih in lahko variira od npr. 1 pericita na približno 1000 endotelijskih celic v skeletni mišičnini do 1 pericita na 1 do 3 endotelijske celice v možganih. Periciti lahko skupaj z endotelijskimi celicami in njihovo bazalno membrano ter sosednjimi celicami (npr. astrociti) sodelujejo pri tvorbi pregrad (*sinonim* barier), ki vplivajo na prenos

(transport) snovi skozi različne pregrade, poimenovane tudi bariere (krvno-timusova bariera, žilno-možganska bariera, žilno-likvorska bariera, krvno-modova bariera) (Slika 8.6).

Ocenjuje se, da površina endotelijskih celic vseh žil pri človeku znaša 3.000–6.000 m², vseh endotelijskih celic v žilah pa naj bi bilo 1–6 x 10¹³.



Slika 8.6. Žilno-možganska pregrada (*sinonim* žilno-možganska bariera oz. krvno-možganska bariera), ki jo tvorijo endotelijske celice, periciti, dvojna bazalna membrana (bazalne membrane endotelijskih celic in pericitov) in podaljški astrocitov.

Tabela 8.2: Sistemske učinke snovi, ki jih proizvajajo endotelijske celice.

Sistemiški učinki	Funkcije endotelijskih celic
Regulacija tonusa žil	Tvorba vazodilatacijskih snovi, npr. NO (dušikov oksid), prostaciklini, endotelin B, histamin.
	Tvorba vazokonstriksijskih snovi: angiotenzin II, vazopresin, endotelin A, serotonin, tromboksan, reaktivne kisikove spojine.
Antitrombogeno delovanje	Intaktni endotelij, proizvodnja snovi, ki zavirajo lepljenje trombocitov, proizvodnja snovi, ki zavirajo nastajanje in rast krvnih strdkov.
Tvorba rastnih dejavnikov in zaviralcev rastnih dejavnikov	Fibroblastni rastni dejavnik (<i>angl.</i> fibroblast growth factor), transformirajoči rastni dejavnik.

Sistemiški učinki	Funkcije endotelijskih celic
Regulacija vnetnega in imunskega odziva	Tvorba citokinov, interleukinov.
	Tvorba adhezijskih molekul (npr. PECAM-1, ICAM-1).
Spreminjanje lipoproteinov	Oksidacija lipoproteinov, proizvodnja prostih radikalov.
Tvorba novih žil (angiogeneza)	Žilni endotelijski rastni dejavnik (<i>angl.</i> vascular endothelial growth factor).

Legenda: PECAM-1– trombocitna adhezijska molekula (*angl.* platelet endothelial cell adhesion molecule), ICAM-1– medcelična adhezijska molekula (*angl.* Intercellular Adhesion Molecule 1).

Raznolikost endotelijskih celic

Arterije in vene se razlikujejo v funkciji (arterije prinašajo kisik in hranilne snovi, vene odnašajo odpadne snovi), prav tako pa so izpostavljene različnim krvnim tlakom ter razlikam v pretoku in mikrokoolju (različen pH in pO_2 med arterijskim in venskim sistemom). Posledica vseh teh razlik med obema sistemoma so razlike med endotelijskimi celicami na morfološkem (velikost oz. višina celic, lokacija jedra, gostota oz. prisotnost in razporeditev različnih organelov) in funkcijskem nivoju (razlike v izražanju genov, tvorbi medceličnine in sestavin bazalne lamine).

Zaradi vseh prej opisanih dejavnikov so že v fizioloških pogojih razlike v **debelini (višini) endotelijskih celic**, od $1\ \mu\text{m}$ v aorti, $0,1\text{--}0,2\ \mu\text{m}$ v venah in do $0,1\ \mu\text{m}$ v kapilarah. Pod vplivom zunanjih dejavnikov se lahko višina oz. debelina endotelijske celice poveča za 100 %, kar v skrajni obliki privede do zmanjšane pretoka oz. celo do blokade perfuzije v kapilarah.

Prav tako so znane **razlike na ravni organelov**. Naj navedemo primer: Weibel-Paladijeva telesa (vezikli, ki izdelujejo, shranjujejo in sproščajo von Willebrandov faktor in P-selektin) so številna v pljučni cirkulaciji, redka v kapilarah v miokardiju, ni pa jih v endoteliju torakalne aorte.

Odzivnost endotelijskih celic na različne kemikalije na različnih mestih (arterijski oz. venski sistem, mikrocirkulacija) se lahko razlikuje. Npr. v celičnih kulturah endotelijskih celic iz ven so ugotavljali večje sproščanje prostaciklinov glede na sproščanje prostaciklinov v celičnih kulturah endotelijskih celic iz arterij.

Venule

Venule imajo steno, ki je podobna, kot jo imajo kapilare; torej jo tvorijo endotelij, bazalna membrana in periciti (Slika 8.4). Premer venul je približno $20\ \mu\text{m}$. Nekateri avtorji definirajo kot venule tudi malo večje žile venskega sistema, torej takšne, ki imajo v mediji tudi nekaj plasti gladkih mišičnih celic.

Arteriovenske anastomoze

Arteriovenske anastomoze tvorijo neposredno povezavo med arteriolami in venulami (brez vmesnih kapilar). Njihova funkcija je uravnavanje pretoka krvi in uravnavanje temperature (termoregulacija) kože.

Arteriovenske anastomoze imajo steno iz endotelija, bazalne membrane ter gladkih mišičnih celic, ki so spremenjene v **epiteloidne celice**.

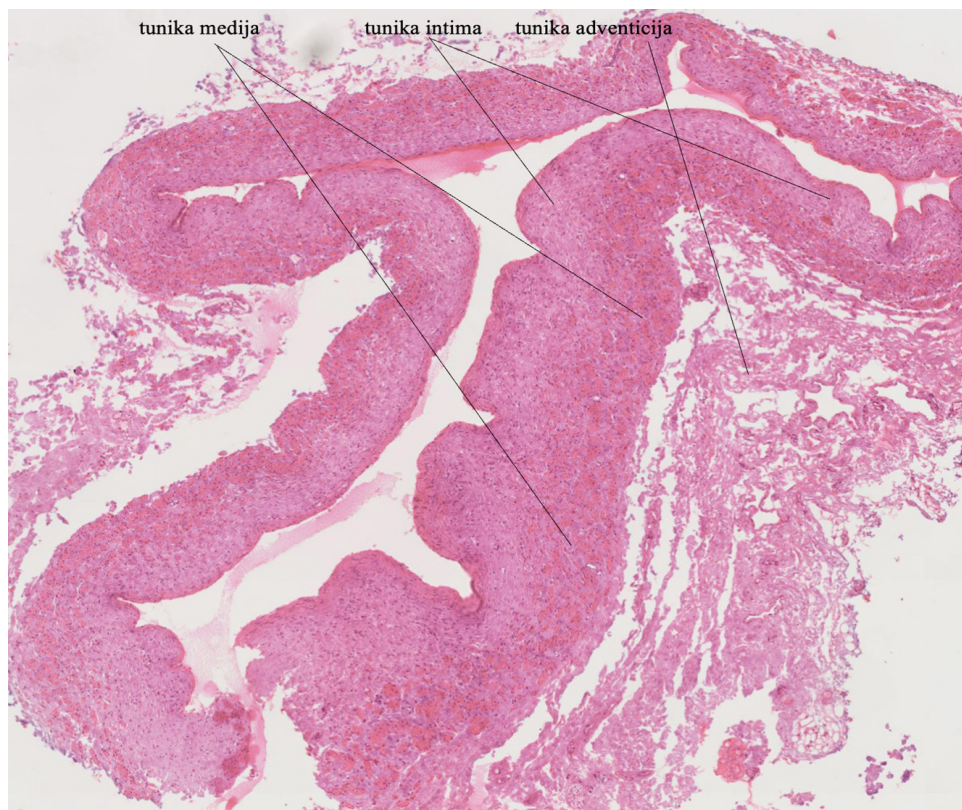
VENE

Steno ven tvorijo 3 deli (tunika intima, tunika medija, tunika adventicija) (Slika 8.7).

Tuniko intimo tvorijo endotelij, bazalna membrana in vezivo. **Tuniko medijo** tvorijo gladke mišične celice. **Tuniko adventicijo** sestavljajo vezivo, *vasa vasorum* in *nervi vasorum*. Mejo med medijo in adventicijo tvorijo elastična vlakna (*membrana elastica externa*).

Razmerje med 3 deli (intima, medija, adventicija) je približno 1:1:1, torej vsak del zavzema približno tretjino debeline stene.

Vene imajo navadno **zaklopke**, ki so pri velikih in srednje velikih venah. Zaklopke so gube tunike intime (tj. duplikature tunike intime) z veliko elastičnih vlaken. Z obeh strani so pokrite z endotelijem.



Slika 8.7. Vena cava inferior. Barvanje s HE.

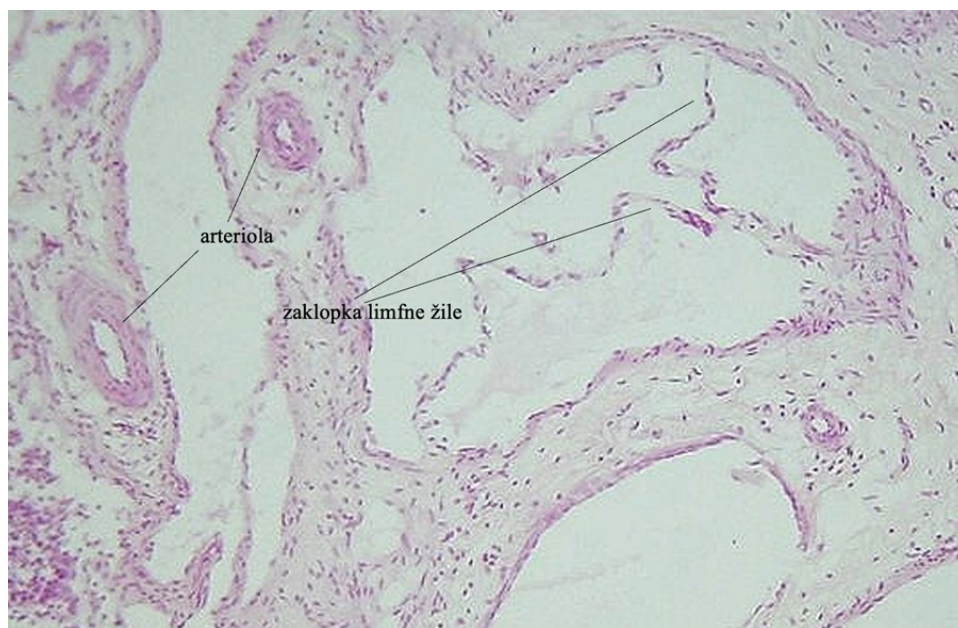
LIMFNI ŽILNI SISTEM

Limfne žile začenjajo prosto v tkivih telesa. **Limfne kapilare** (Slika 8.8) prehajajo v majhne in nato v večje limfne žile, te pa v **duktus toracikus** (*ductus thoracicus*). Limfne žile imajo tanke stene (tanjše kot enako velike vene).

Večje limfne žile imajo številne žepke (**zaklopke**). Zaklopke predstavljajo gube tunike intime (i. e. duplikature tunike intime) s tanko plastjo veziva. Z obeh strani pa so pokrite z endotelijem.

Vzdolž limfnih žil so **bezgavke**, ki filtrirajo limfo.

Desni mezgovod in levi prsni mezgovod imata podobno steno kot velike vene. **Tunika intima** je zgrajena iz endotelijskih celic, elastičnih in kolagenskih vlaken. Na prehodu med intimo in medijo je **lamina elastika interna**. V **mediji** je krožna in vzdolžna plast gladkih mišičnih celic. V **tuniki adventiciji** so gladke mišične celice in kolagenska vlakna.



Slika 8.8. Limfne žile z zaklopkami. Barvanje s HE.

ARTERIJSKE SENZORIČNE STRUKTURE

V arterijskem sistemu so različne senzorične strukture, ki omogočajo zaznavanje sprememb krvnega tlaka (**baroreceptorji**) in zaznavanje sprememb v koncentraciji kisika in ogljikovega dioksida (**karotidno telo**) ter koncentraciji vodikovega iona (**aortno telo**). Oba (karotidno telo, aortno telo) sta **kemoreceptorja**.

Karotidni sinus

Karotidni sinus leži v začetnem delu notranje karotidne arterije takoj za razcepiščem skupne karotidne arterije. Karotidni sinus zaznava spremembe krvnega tlaka; je **baroreceptor**.

V predelu karotidnega sinusa je arterijska stena drugačna kot v preostalih predelih vratne arterije. Skupna karotidna arterija je sicer arterija elastičnega tipa, notranja karotidna arterija pa je arterija mišičnega tipa.

V predelu karotidnega sinusa je adventicija notranje karotidne arterije debelejša kot sicer. V njej so številni živčni končiči glosofaringealnega živca (deveti možganski živec). Tunika medija v predelu karotidnega sinusa je tanjša kot sicer, kar omogoča večje raztezanje žile ob porastu krvnega tlaka.

Karotidno telo in aortno telo

Karotidno telo leži v začetnem delu notranje karotidne arterije takoj za razcepiščem skupne karotidne arterije. Karotidno telo zaznava spremembe v koncentraciji kisika in ogljikovega dioksida. Karotidno telo oživčujejo končiči glosofaringealnega in vagusnega živca (deveti in deseti možganski živec).

Aortno telo leži v loku aorte (med desno subklavijo in desno skupno karotidno arterijo ter med levo skupno karotidno arterijo in levo subklavijo). Karotidno telo zaznava spremembe v koncentraciji vodikovega iona.

Oba (karotidno telo in aortno telo) sta **paraganglija** (del avtonomnega živčnega sistema). Sta ovalne strukture, ki ju tvorijo glomusne in krovne celice. Glomusne celice, ki izvirajo iz celic nevralnega grebena, vsebujejo vezikle z različnimi nevrottransmitorji (dopamin, acetilholin in drugi).

VIRI

1. Mills S. Histology for Pathologists. 5. izdaja. Založba Wolters Kluwer, Philadelphia, 2020.
2. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 17e izdaja. McGraw Hill; 2024.
3. Carlson B. The Human Body. Linking Structure and Function. 1. izdaja. Academic Press, 2018.
4. Erdani-Kreft M, Erman A, Hudoklin S, Resnik N, Romih R, Zupančič D. Celična biologija in genetika v medicine. 1. Izdaja. Založnik: Medicinska fakulteta, Inštitut za biologijo celice; 2021.
5. Krüger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. Int J Mol Sci. 2019 Sep 7;20(18):4411. doi: 10.3390/ijms20184411.
6. Karki P, Birukova AA. Microtubules as Major Regulators of Endothelial Function: Implication for Lung Injury. Front Physiol. 2021 Oct 28;12:758313. doi: 10.3389/fphys.2021.758313.
7. Liu T, Guevara OE, Warburton RR, Hill NS, Gaestel M, Kayyali US. Regulation of vimentin intermediate filaments in endothelial cells by hypoxia. Am J Physiol Cell Physiol. 2010 Aug;299(2):C363-73. doi: 10.1152/ajpcell.00057.2010. Epub 2010 Apr 28.

9

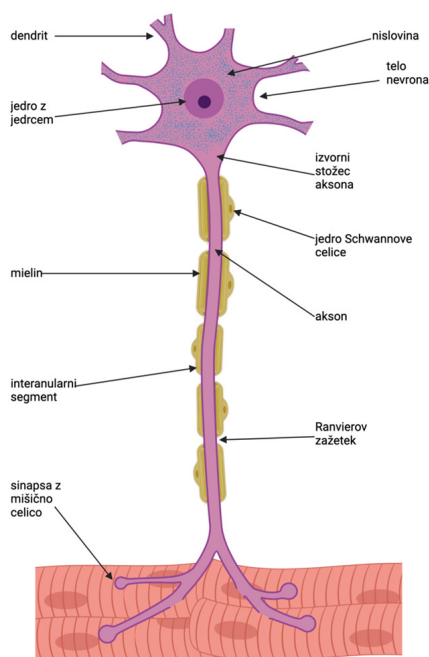
OSNOVE ŽIVČEVJA

(*Systema nervosum*)

Danijel Petrovič, Jernej Letonja

Živčevje je najbolj kompleksen sistem pri človeku, ki ga tvori več kot 100 milijonov nevronov in 10–50-krat več nevroglijskih celic (**živčno oporno tkivo**).

Nevroni (živčne celice) so funkcionalna in strukturna enota živčevja. **Funkcije nevronov** so sprejemanje dražljajev, predelava in prevajanje vzbujenja. Nevron sestavljajo telo (perikarion) in izrastki (dendrit in akson ali nevrit) (Slika 9.1).



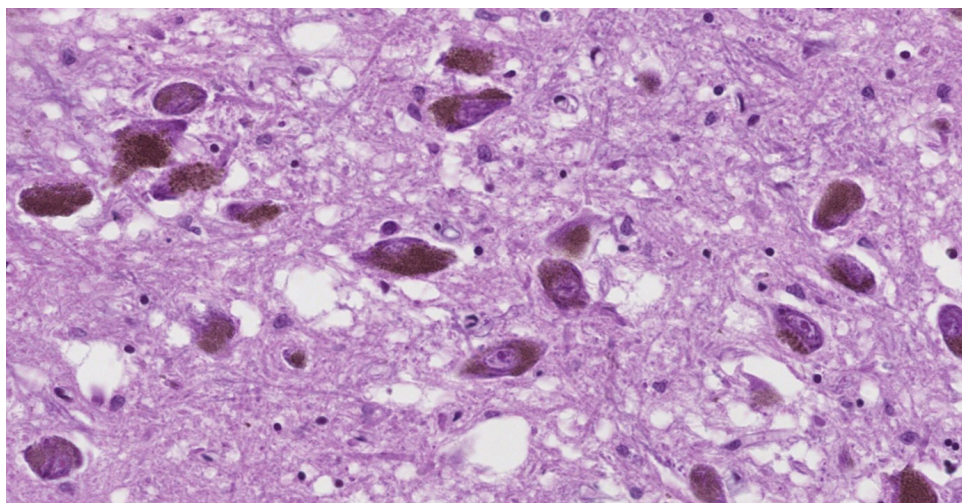
Slika 9.1. Shematski prikaz nevrona.

Dendriti služijo sprejemanju vzbujenja (*sinonim* impulza), po **aksonu** pa se vzbujenje prevaja do naslednje celice (mišična celica, žleza, nevron ipd.). V perikarionu prepoznamo številne organele. Jedro je veliko, mehurčasto in z jasnim jedrcem. Nevron ima ponavadi eno jedro. Dvojedni nevroni so možni v simpatičnih in senzoričnih ganglijih. V perikarionu so še zrnati endoplazemski retikulum, prosti ribosomi in poliribosomi, ki so bazofilni in skupaj tvorijo **nislovino (tigroid)**. Golgijev aparat, ki je organiziran v gladke cisterne, je samo v perikarionu. V perikarionu so še mitohondriji (nevrosomi), citoskelet, lizosomi, gladki endoplazemski retikulum in vključki (inkluzije).

Dendriti so ponavadi krajši od aksona in številni. Njihov premer se manjša z oddaljenostjo od perikariona. V dendritih je nislovina, ni pa v njih Golgijevega aparata. Večina nevronov ima

samo 1 akson, ki je dolg. V izvornem stožcu aksona (Slika 9.1) je prožilna cona, tj. mesto, kjer so napetostni natrijevi kanali. V izvornem stožcu aksona se sproži akcijski potencial. V aksoplazmi (citoplazma aksona) so številni mitohondriji, vezikule, citoskelet (mikrotubuli, neurofilamenti), ni pa v njej nislovina. Nislovina je torej v dendritu in perikarionu, ni pa je v aksonu in v predelu izvornega stožca aksona. Premer aksona je ves čas enak. Proteini se sintetizirajo v perikarionu in dendritu, ne pa v izvornem stožcu aksona in v aksonu (sinteza proteinov je tam, kjer je nislovina). Genetski zapis za sintezo proteinov je v jedrni in mitohondrijski DNA.

Vključki v perikarionih nevronov so nevromelanin (Slika 9.2), železo in lipofuscin. **Nevromelanin** je v nevronih substance nigre mezencefalona, v nevronih *locusa ceruleusa* (Slika 9.2) v ponu in v nevronih dorzalnega jedra desetega možganskega živca v podaljšani hrbtenjači (*nucleus dorsalis nervi vagi*). Nevromelanin je stranski produkt sinteze nevrottransmiterjev (dopamina v substanciji nigri, katecholamina v lokusu ceruleusu (*locus ceruleus*)). **Železo** je v rdečem jedru (*nucleus ruber*) v mezencefalonu. V nevronih je lahko **lipofuscin**. Gre za ostanek nerazgrajenega materiala lizosomov, ki se s staranjem kopiči. Količina lipofuscina v nevronih je različna.



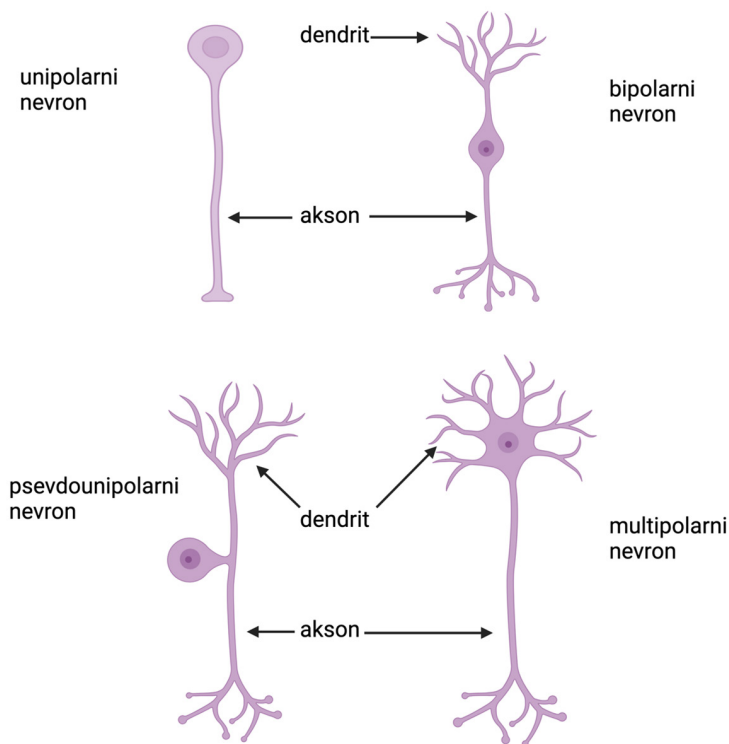
Slika 9.2. Nevromelanin v ponu.

Citoskelet nevrona tvorijo mikrofilamenti, neurofilamenti in mikrotubuli (nevrotubuli). Mikrofilamente tvorijo aktinski filamenti (premer je 5–7 nm), ki so povezani s plazmalemo. Mikrofilamenti predstavljajo 10 % proteinov aksoplazme. Največ je neurofilamentov, ki sestojijo iz intermediarnih filamentov (premer je 8–10 nm). V aksonih so neurofilamenti usmerjeni vzdolžno in ležijo vzporedno, medtem ko v telesu nevrona nimajo jasne usmeritve. Mikrotubuli (nevrotubuli) so cevi premera 24 nm, ki jih tvorijo podenote tubulina. Sestavine mikrotubulov v nevronih so, razen 2 beljakovin (mikrotubularna proteina MAP-2 in MAP-3), iste kot v drugih celicah. Mikrotubularni protein MAP-2 je v citoplazmi perikariona in dendritov, MAP-3 pa je v citoplazmi aksonov. **Aksoplazemski prenos** je prenos različnih snovi in organelov po aksoplazmi, ki poteka iz perikariona proti koncu aksona in obratno. Z anterogradnim prenosom potujejo makromolekule in organeli, ki se sintetizirajo v telesu živčne celice, po aksonu do končičev (centrifugalno). Potek je lahko počasen, srednje hiter in hiter. Počasi (1–3 mm/dan) se anterogradno prenašajo citoskelet in različni presnovni encimi. Srednje hitro potujejo mitohondriji. Hitro (do 400 mm/dan) potujejo snovi v veziklih in sinaptični vezikli, večina organelov

(gladek endoplazemski retikulum) in makromolekule (nevrottransmitorji, aminokisline, sladkorji, nukleotidi). Hiter prenos omogočajo nevrotubuli, neurofilamenti in aktinski filamenti. Z retrogradnim prenosom potujejo snovi in organeli do perikariona (rastni dejavniki, virusi (herpes, rabies, poliomyelitis)). Prenos toksinov (nevrotoksini) in kovin (svinec, kadmij, živo srebro) poteka hitro (20–400 mm/dan).

Delitev nevronov po obliki

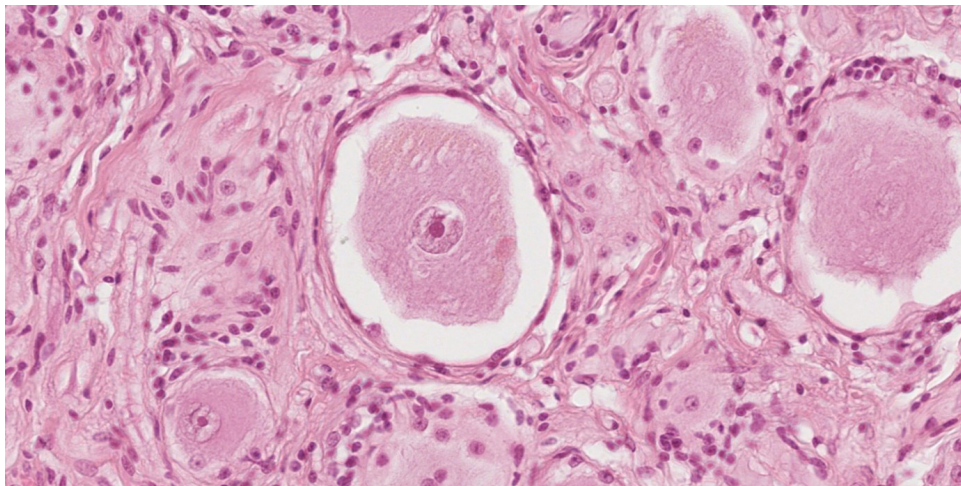
Nevrone delimo po obliki na unipolarne, psevdounipolarne, bipolarne in multipolarne (Slika 9.3). **Unipolarne** nevrone najdemo pri nekaterih živalskih vrstah (pri nekaterih vretenčarjih), ne pa pri človeku. **Bipolarni** so nevroni v vestibularnem in kohlearnem gangliju, v mrežnici in v vohalni sluznici. **Psevdounipolarni** nevroni so senzorični nevroni v spinalnih ganglijah in nevroni v možganskih ganglijah. Večina nevronov (npr. motorični nevroni in internevroni v možganih) je po obliki **multipolarnih**.



Slika 9.3. Razdelitev nevronov po obliki.

NEVROGLIJA (ŽIVČNO OPORNO TKIVO)

Nevroglijske celice, ki jih je 10–50-krat več kot nevronov, opravljajo v živčevju številne naloge. Nevroglija skrbi za mehansko oporo in prehrano nevrone, vpliva na prevajanje vzbujenja, služi kot izolator ter sodeluje pri obrambi in obnovi nevronov. Med periferno nevroglijo sodijo Schwannove celice in satelitske celice (Slika 9.4), med centralno nevroglijo pa sodijo astrociti, oligodendrociti, mikroglijske celice in ependimske celice. Med makroglijo prištevamo astrocite in oligodendrocite.



Slika 9.4. Perikarion psevdounipolarne ganglijske celice, obdan s satelitskimi celicami.

Schwannove (nevrolemske) celice spadajo med periferno nevroglijo. Jedra Schwannovih celic imajo rahlo kromatinsko strukturo. Ležijo ob aksonih. Schwannove celice tvorijo mielin. Ena Schwannova celica ovija en akson (na prečnem prerezu) pri mieliniziranih živcih oz. več aksonov pri nemieliniziranih živcih.

Satelitske celice (amfociti, trofociti, plaščne celice), ki obdajajo perikarione nevronov v ganglijih, spadajo med periferno nevroglijo.

Astroцити so največje in najštevilnejše nevroglijske celice v centralnem živčevju. Poznamo 2 tipa astrocitov: protoplazmatske in vlaknaste astrocite.

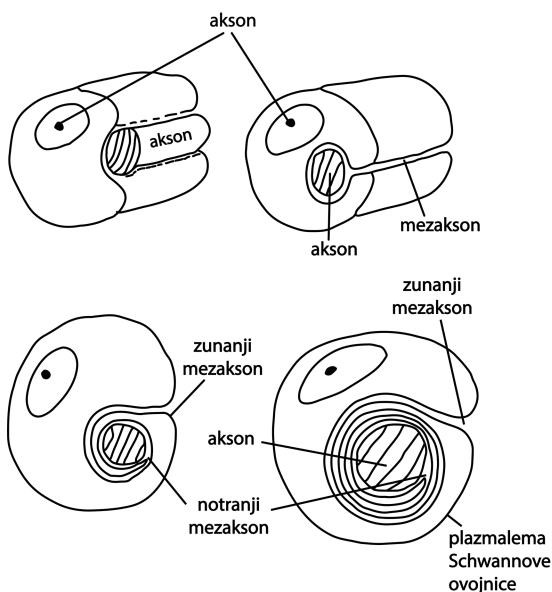
Protoplazmatski astroцити (imajo številne kratke izrastke) so predvsem v sivi možganovini, vlaknasti (imajo malo izrastkov, ki pa so dolgi) pa so v beli in sivi možganovini. Astroцити imajo velika, nepravilna, blede jedra z izrazitim jedrcem. V astroцитih so svežnji intermediarnih filamentov, katerih glavna sestavina so **kisli fibrilarni proteini**.

Astroцити opravljajo številne funkcije v živčevju. Podaljški astroцитов tvorijo na površju živčevja **membrano limitans gliae superficialis**. Podaljški astroцитов na površju kapilar tvorijo **membrano limitans gliae perivascularis**; skupaj s tesnimi stiki med endotelijskimi celicami kapilar skrbijo za selektivno prepustnost snovi iz krvi skozi kapilarno steno in na ta način skrbijo za krvno-možgansko pregrado (**hematoencefalno bariero**). Astroцити odstranjujejo nevrottransmitor (npr. glutamant, GABA) iz okolice sinaps. Astroцити opravljajo tudi prehransko in obrambno vlogo, saj sodelujejo pri odstranitvi debrisa po poškodbi. Pri poškodbi centralnega živčevja se astroцити razmnožijo in tvorijo glialno brazgotino (**gliosa**). Astroцити odstranjujejo kalij iz zunajcelične tekočine ter na ta način omogočijo repolarizacijo membrane in normalno delovanje nevrona. Astroцити imajo na svoji površini receptorje za aminokisline (npr. GABA), peptide (npr. natriuretični hormon, angiotenzin II, endoteline) in adrenergične receptorje, zaradi katerih so se sposobni odzvati na ustrezne dražljaje.

Oligodendrociti so manjše celice od astrocitov, imajo manj podaljškov kot astrociti ter so v beli in sivi možganovini centralnega živčevja. Oligodendrociti imajo limfocitom podobna okrogla jedra z gosto kromatinsko strukturo. Poznamo 2 tipa oligodendrocitov. **Satelitski oligodendrociti** obdajajo perikarione nevronov, **interfascikulni oligodendrociti** pa obdajajo aksone. Oligodendrociti tvorijo mielin. Posamezni oligodendrocit lahko ovija več aksonov. Celice mikroglije so med vsemi nevroglijskimi celicami najredkejše in najmanjše. Njihova jedra so različnih oblik; ponavadi so majhna in okrogla (mirne ali neaktivne mikroglijske celice), lahko pa so podolgovata (aktivirane mikroglijske celice). So v beli in sivi substanci centralnega živčevja. So del mononuklearno-makrofagnega sistema in opravljajo obrambno funkcijo. Sodelujejo pri odstranitvi debrisa po poškodbi. So **antigen-predstavitvene celice**.

Ependimske celice so izo- do visokoprizmatске celice z migetalkami ali brez njih, ki odevajo centralni kanal in hrbtenjači in notranjost možganskih ventriklov. Citoplazma ependimskih celic je eozinofilna. Ependimske celice imajo mikroviluse, redko kinocilije. Med njimi so tesni stiki, ki preprečujejo proteinom idr. makromolekulam vstop v likvor (t. i. krvno-likvorska pregrada).

Mielinska ovojnica je del Schwannovih celic oz. del oligodendrocitov. Mielinska ovojnica, ki ovija akson, deluje kot **izolator**. Akson se **depolarizira** le v območju Ranvierovih zažetkov (tukaj ni mielina) (Slika 9.1, Slika 9.5), ne pa v območju, kjer je mielin. Mielin sestoji iz lipidov (70–75 %) in beljakovin (25–30 %). Del med dvema Ranvierovima zažetkoma, ki je dolg 0,2–1,5 mm, imenujemo **interanularni segment** (Slika 9.1). Ker so Ranvierovi zažetki večji v centralnem živčevju kot v perifernem živčevju, je aksolema bolj izpostavljena. To omogoča učinkovitejši prenos vzburjenja. Med tvorbo mielina nastane **mezakson**, ki je podvojitvev plazmaleme Schwannovih celic (Slika 9.5); na zunanji strani mielinske ovojnice nastane **zunANJI meZakson**, na notranji strani pa **notranji meZakson**. **Schmidt-Lantermannove zareze** so zareze v mielinu, ki potekajo od zunanje do notranje površine nevroglijskih (Schwannovih) celic ter omogočajo komunikacijo med enim in drugim kompartmentom. Število zarez se večja z debelino živca. V centralnem živčevju jih je manj, ker v centralnem živčevju tudi astrociti opravljajo presnovno podporo.



Slika 9.5. Obdobja v mielinizaciji aksona.

Potovanje vzburjenja

Vzburljenje potuje po dendritu centripetalno (k perikarionu), po aksonu pa centrifugalno (stran od perikariona) (Slika 9.1). Depolarizacija aksona, ki se začne v izvornem stožcu aksona, poteka le v območju **Ranvierovih zažetkov** (tu ni mielina), ne pa v območju, kjer mielin ovija akson. Na ta način potuje vzburjenje po mieliniziranem živčnem vlaknu **skokovito (saltatorično)**. Zato potuje vzburjenje hitro. V nemieliniziranih živčnih vlaknih se akcijski potencial prevaja **kontinuirano** (depolarizacija poteka po celotnem aksonu), zato je hitrost prevajanja po nemieliniziranih živčnih vlaknih počasnejša kot po mieliniziranih vlaknih. Nemielinizirana vlakna predstavljajo 80 % vseh vlaken v večini perifernih živcev.

PERIFERNO ŽIVČEVJE (SYSTEMA NERVOSUM PERIPHERICUM)

Glavne sestavine perifernega živčevja so živci, gangliji in živčni končiči.

Živec (nervus)

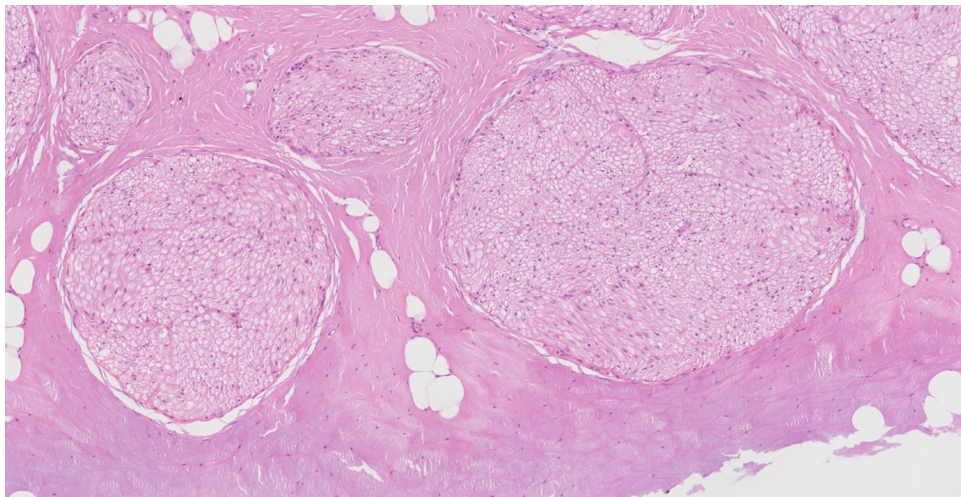
Živec (*nervus*) tvorijo mielinizirana in/ali nemielinizirana živčna vlakna, ki so urejena v snope živčnih vlaken (Slika 9.6).

Na površju živca in med snopi živčnih vlaken je **epinevrij** iz čvrstega veziva, maščobnih celic in žil (arterije, vene in limfne žile), ki potekajo vzdolžno. Ponavadi tvori živec več snopov živčnih vlaken. Vsak snop živčnih vlaken obdaja krožno urejeno vezivo **perinevrij**, sestavljeno iz 3–6 plasti **perinevrijskih celic (modificirani sploščeni fibrociti)**, povezanih s **tesnimi stiki**. Perinevrijske celice lahko prikažemo imunohistokemično z barvanjem na kolagen tip IV v njihovi bazalni membrani. Snop živčnih vlaken sestavljajo številna živčna vlakna.

Na sredini posameznega mieliniziranega živčnega vlakna je **akson**, ki ga obdaja **mielinska ovojnica**. Na površju mielinske ovojnice so jedra Schwannovih celic, ki so podolgovate oblike. Živčna vlakna obdaja vzdolž urejeno ožiljeno vezivo **endonevrij**, v katerem so kapilare (izvirajo iz *vasa nervorum*). Endonevrij predstavlja kompartment, v katerem so aksoni, Schwannove celice, rahlo vezivo s kolagenskimi in z retikulinskimi vlakni, fibroblasti, kapilare in mastociti.

Na prečnem prerezu perifernega živca pripada 90 % vseh jeder Schwannovim celicam, 5 % fibroblastom, 5 % pa ostalim celicam (endotelijske celice kapilar, mastociti). Mielinizirana živčna vlakna potekajo v valovitih snopih vzdolž živca.

Periferne živce oskrbujejo drobne žile (*vasa nervorum*). V živcih potekajo v epinevriju ena ali več arterij, ven oz. limfnih žil, vzporedno z živčnimi vlakni. Arterijski del ožilja *vasa nervorum* izvira iz **regionalnih arterij**, ki vstopijo v **epinevrij**. Iz regionalnih arterij vstopijo v **epinevrij**, kjer tvorijo **mrežje žil (plexus)**, iz plexusa pa drobne žile prodirajo poševno v **perinevrij**. Iz perinevrija vstopajo drobne žile v **endonevrij** kot **kapilare**. Kapilare v perifernih živcih pogosto obdajajo **periciti**. **Tesni stiki** med endotelijskimi celicami kapilar in periciti tvorijo **krvnoživčno pregrado**.



Slika 9.6. Periferni živec – prečno.

Živce, ki vsebujejo samo senzorična vlakna, imenujemo **senzorični živci**; živce, ki vsebujejo samo motorična živčna vlakna, imenujemo **motorični živci**; živce, ki vsebujejo motorična in senzorična živčna vlakna, pa imenujemo **mešani živci**. Večji živec (npr. *n. ischiadicus*) vsebujejo motorična, senzorična in avtonomna živčna vlakna. Hitrost prevajanja impulza v mieliniziranih žičnih vlaknih je 3–100 m/s, v nemieliniziranih pa 0,5–2 m/s. Glede na premer živca, hitrost prevajanja in funkcijo lahko razdelimo živčna vlakna v tipe A, B in C.

Živčna vlakna tipa A so mielinizirana živčna vlakna, ki jih glede na debelino razdelimo v več skupin po premeru živcev; največji imajo premer 10–20 μm in hitrost prevajanja 50–100 m/s, malo tanjša so mielinizirana živčna vlakna premera 5–15 μm in hitrostjo prevajanja 20–90 m/s, v tretjo skupino sodijo mielinizirana živčna vlakna premera 1–7 μm s hitrostjo prevajanja 12–30 m/s.

Živčna vlakna tipa B so mielinizirana preganglijska živčna vlakna, ki imajo premer 3 μm , hitrost prevajanja pa 3–15 m/s.

Živčna vlakna tipa C so nemielinizirana živčna vlakna (postganglijska avtonomna in senzorična živčna vlakna), ki imajo premer 0,2–1,5 μm in hitrost prevajanja 0,3–1,6 m/s. Večina živčnih vlaken premera nad 3 μm je mieliniziranih.

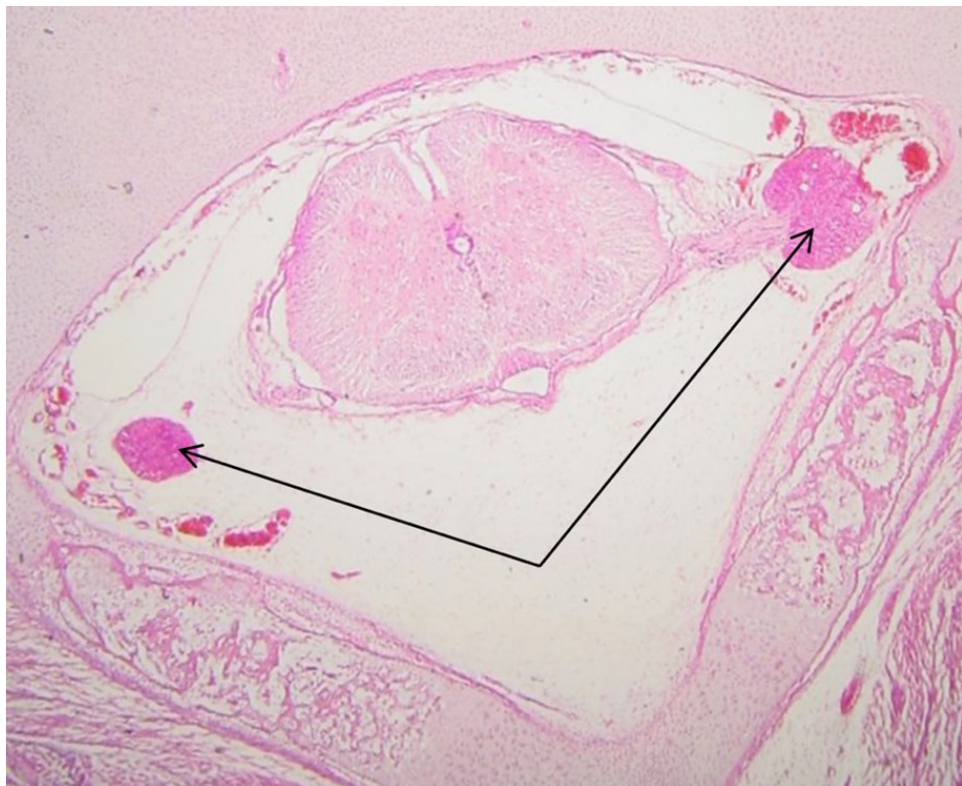
Gangliji

Gangliji so skupki (agregati) perikarionov nevronov zunaj centralnega živčevja. So ovalne strukture, ki jih tvorijo **telesa nevronov (perikarioni)**, **oporne celice** (satelitske celice, plaščne celice, amfociti, trofociti), **snopi živčnih vlaken** (mielinizirani, nemielinizirani), na površju pa jih lahko pokriva **vezivna ovojnica**. Delimo jih na cerebrospinalne in vegetativne ganglije.

Cerebrospinalni gangliji

Cerebrospinalni gangliji so funkcionalno **senzorični gangliji**, ki sprejemajo aferentna vzburjenja iz periferije, ki gredo v centralno živčevje. Gangliji so lahko ob spinalnih živcih v področju zadnje korenine spinalnih živcev (**spinalni gangliji**) (Slika 9.7) in ob možganskih živcih (**možganski gangliji**). V cerebrospinalnih ganglijih prevladujejo psevdounipolarni nevroni, manj pa je

multipolarnih in unipolarnih. Perikarione obdaja plašč nevroglijskih celic, med perikarioni pa so živčna vlakna. Prevladujejo mielinizirana živčna vlakna s centralnim aksonom, svetlim kolobarjem okrog aksona, mielinsko ovojnico in na površini mielinske ovojnice z jedri Schwannovih celic. Na površini perikarionov je vezivna ovojnica, ki se širi tudi v notranjost ganglija.



Slika 9.7. Spinalna ganglija (označena s puščico).

Vegetativni živčni sistem

Vegetativni živčni sistem opravlja številne funkcije v organizmu, kot npr. ohranja tonus gladkih mišičnih celic, nadzira izločanje žlez, vpliva na krčenje srčnih mišičnih celic in na hitrost bitja srca. Poznamo simpatični in parasimpatični živčni sistem. Živčna vlakna delimo na preganglijska in postganglijska. Nevrotransmitor v preganglijskih (simpatični, parasimpatični) in postganglijskih parasimpatičnih živčnih končičih je acetilholin.

Nadledvična žleza je edini organ, ki prejema preganglijska vlakna. Nevrotransmitor v postganglijskih simpatičnih živčnih vlaknih je noradrenalin, acetilholin (znojnice) ali dopamin (npr. ledvica).

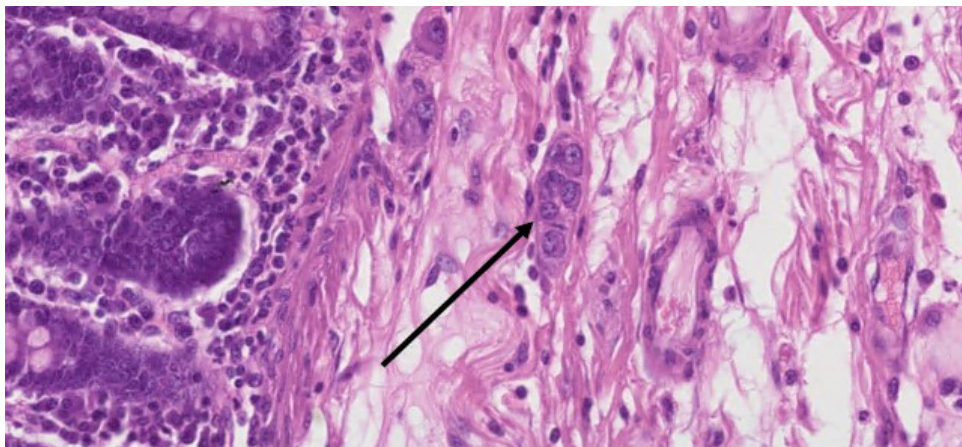
Simpatični živčni sistem tvorijo gangliji, ki so vzdolž prsnih in ledvenih segmentov hrbtenjače. Ta del vegetativnega živčnega sistema imenujemo torakolumbarni del vegetativnega živčnega sistema.

Parasimpatični živčni sistem tvorijo gangliji, ki so vzdolž križnega dela hrbtenjače, ter jedra v podaljšani hrbtenjači in mezencefalonu. Ta del vegetativnega živčnega sistema imenujemo **kraniosakralni del** vegetativnega živčnega sistema.

Vegetativni gangliji

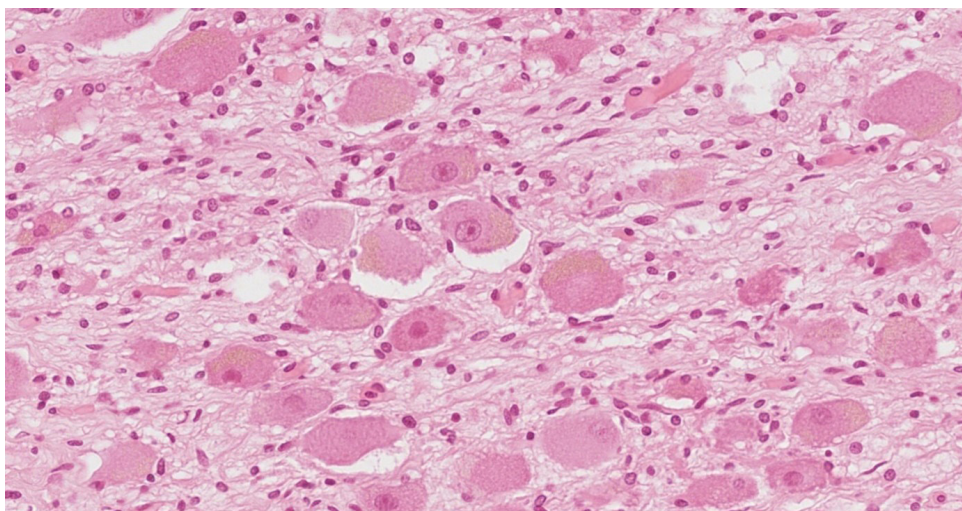
Vegetativni gangliji so funkcionalno motorični gangliji, ki vplivajo na krčenje mišičnih celic (gladkih, srčnih) in na izločanje žlez. Vegetativni gangliji so včasih znotraj organov, kot npr. intramuralni gangliji v prebavilih (Slika 9.8), lahko pa so izven organov.

Vegetativni gangliji so lahko del **simpatičnega** živčnega sistema (**torakolumbarni del** vegetativnega živčnega sistema) ali del **parasimpatičnega** živčnega sistema (ob **sakralnem delu** hrbtenjače).



Slika 9.8. Submukozni Meissnerjev živčni pletež (označen s puščico).

V vegetativnih ganglijih prevladujejo multipolarni nevroni. V primerjavi s cerebrospinalnimi gangliji so perikarioni multipolarnih ganglijskih celic manjši. Obdaja jih manj satelitskih celic. Intramuralne ganglije pa obdaja le nekaj satelitskih celic (Slika 9.9). V vegetativnih ganglijih prevladujejo snopi nemieliniziranih živčnih vlaken. Na površju vegetativnih ganglijev, razen **intramuralnih ganglijev** (Meissnerjev in Auerbachov živčni pletež v steni prebavil), je vezivna ovojnica.



Slika 9.9. Simpatični ganglij.

Degeneracija in regeneracija živcev

Nevroni se pred rojstvom lahko delijo (nevroblasti), po rojstvu pa imajo le omejeno sposobnost delitve. Ob poškodbi, mikrookolje v perifernem živcu spodbuja regeneracijo aksonov, mikrookolje v centralnem živcu pa zavira regeneracijo aksonov.

Pri poškodbi živca pride do degeneracije aksonov distalno od poškodbe (**anterogradna degeneracija**) ali proksimalno od mesta poškodbe (**retrogradna degeneracija**). Takoj po poškodbi (v 24–48 urah) se že opazi propadanje mielina. Prvi do drugi dan po poškodbi aksona opazimo prve histološke spremembe v nevronu. Jedro nevrona nabrekne in se pomakne ekscentrično. Zrnati endoplazemski retikulum razpade ter se pomakne proti periferiji telesa nevrona. Razpad endoplazemskega retikuluma imenujemo **kromatoliza** in je histološki znak poškodbe aksona. Kromatolizo najlažje opazujemo s pomočjo bazičnih barvil (npr. krezilno vijolično, tionin), ki prikažejo nislavnino. Hkrati se poveča število ribosomov, sinteza mRNA in proteinov. Neposredno po poškodbi (po 24 urah) lahko opazimo **mitoze Schwannovih celic**. Pri anterogradni degeneraciji makrofagi in Schwannove celice že 2. teden po poškodbi razgradijo aksone in mielinsko ovojnico (**mielinski debris**) distalno od mesta poškodbe.

Aksonski poganjki rastejo iz proksimalnega krna s hitrostjo 1–2,5 mm/dan. Rast aksonskih poganjkov usmerjajo Schwannove celice, spodbujajo pa jo različni rastni dejavniki, ki jih tvorijo Schwannove celice, fibroblasti in makrofagi. Ko prvi poganjek doseže tarčno celico, z njo tvori sinapso.

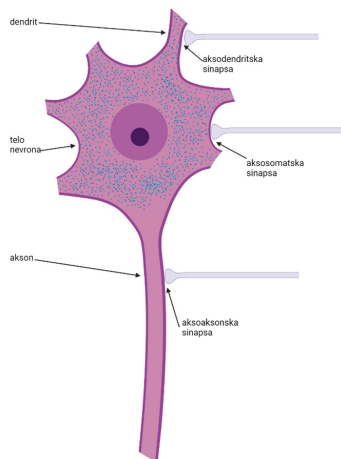
SINAPSE

Sinapse so preklopi (stiki) med nevroni oz. med nevroni in efektorji (mišične celice, žleze). Sinapse so dokaj toge strukture; plazmalema presinaptičnega in postsinaptičnega dela sinapse je zadebeljena. V presinaptičnem delu nevrona so številni vezikli z nevrottransmitorji in mitohondriji, ki predstavljajo vir energije za sinaptično aktivnost.

Poznamo kemične in električne sinapse. Pri **kemični sinapsi** je **kemični prenašalec (nevrottransmitor)**, ki se z eksocitozo sprosti iz vezikule v sinaptično špranjo ob stiku med vezikulo in presinaptično membrano. Nevrottransmitor se veže na receptor na postsinaptični membrani, kar lahko posredno povzroči spremembo membranskega potenciala (postsinaptični potencial). Odstranitev nevrottransmitorja po opravljeni funkciji se lahko zgodi na 3 možne načine: z encimsko razgradnjo (acetilholin esteraza, katehol-O-metiltransferaza), z difuzijo ali z endocitozo. Pri **električni sinapsi** ni kemičnega prenašalca. Vzburjenje se prevede neposredno skozi presledkovne stike, ki omogočajo prost tok ionov iz ene celice v drugo. Primeri električnih sinaps so: *nexus* v gladkih mišičnih celicah, *disci intercalares* v srcu, najdemo pa jih tudi v možganskem deblu, mrežnici in skorji velikih možganov.

Glede na umestitev (Slika 9.10) poznamo aksoaksonske (stik med dvema aksonoma), aksodendritske (stik med aksonom in dendritom), dendrodendritske (stik med dvema dendritoma) in aksosomatske sinapse (stik med aksonom in perikarionom nevrona).

Glede na nevrottransmitor poznamo ekscitacijske in inhibicijske sinapse. Med aktivacijo ekscitacijskih sinaps se membrana depolarizira, med aktivacijo inhibicijskih sinaps pa se membrana hiperpolarizira.



Slika 9.10. Tipi sinaps.

Na prenos vzburjenja v sinapsi vplivajo tudi **nevromodulatorji**, ki z vezavo na receptorske proteine G sprožijo sintezo mRNA. Poznamo več kot 100 tipov nevrotransmitorjev in nevromodulatorjev, ki jih lahko razdelimo v 3 skupine: nizkomolekularni transmittorji, neuropeptidi in plini. **Nizkomolekularni transmittorji** so acetilholin (edina snov, ki ni derivat aminokislin), amino kisline (glutamat, aspartat, glicin, GABA) in biogeni amini (serotonin in 3 kateholamini: dopamin, noradrenalin in adrenalin). **Neuropeptidi**, med katerimi so tudi nevromodulatorji, so opiatni peptidi (enkefalini in endorfini), gastrointestinalni peptidi (snov P, nevrotenzin, vazoaktivni intestinalni peptid), sprostilni hormoni hipotalamusa (somatostatin, tirotropni sprostilni hormon itd.) in hormoni neurohipofize (anti diuretični hormon in oksitocin). Plini, ki delujejo kot nevromodulatorji, so dušikov oksid in ogljikov monoksid.

ŽIVČNI KONČIČI

Živčni končiči so konci perifernih aksonov, specializirani bodisi za oddajanje vzburjenja na efektorje, bodisi za sprejemanje dražljajev. Delimo jih na efektorne in receptorne.

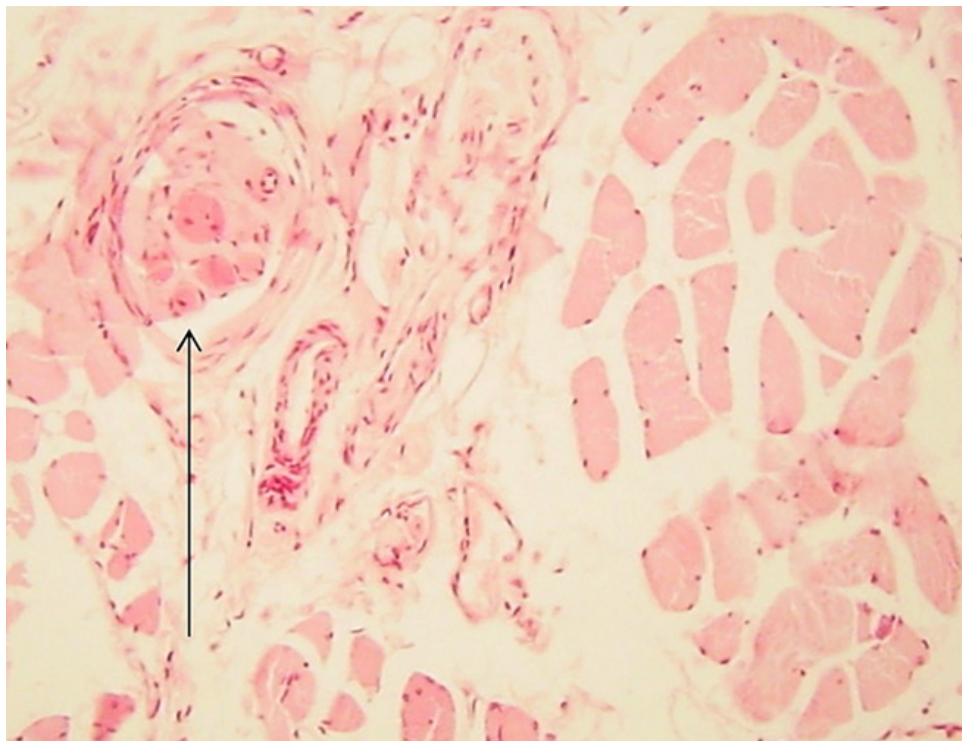
Efektorni živčni končiči oddajo vzburjenje in so med nevroni in efektorji. Med efektorne živčne končiče sodijo aksomuskularna sinapsa ali motorična ploščica in nevroglandularna sinapsa. Nevroglandularne sinapse so ob eksokrinih in endokrinih žlezah. Efektorni živčni končiči so lahko holinergični oziroma peptidergični.

Receptorni živčni končiči sprejemajo dražljaje. Delimo jih v 3 skupine: eksteroreceptorji, proprioreceptorji in interoreceptorji (visceroreceptorji).

Eksteroreceptorji sprejemajo dražljaje iz telesnega okolja. Med eksteroreceptorje sodijo taktoreceptorji (receptorji za dotik), presoreceptorji (receptorji za pritisk), termoreceptorji (receptorji za mraz in vročino) in nocioreceptorji (receptorji za bolečino).

Proprioreceptorji sprejemajo dražljaje iz mišic (mišično vreteno) in kit (kitno vreteno). **Mišično vreteno** (Slika 9.11) leži v skeletni mišičnini. Intrafuzalna mišična vlakna ovija vezivna ovojnica.

Mišično vreteno vsebuje 2 vrsti t. i. intrafuzalnih vlaken: prva z jedri v razširjenem centralnem delu (**vlakna z jedri v vrečah**) in druga, ki je enakomerno debela in z jedri nanizanimi v verigi (**vlakna z jedri v verigi**). Centralni prostor je napolnjen s tekočino. Od centralnega dela mišičnega vretena izhajajo dendrit (aferentna živčna vlakna), do periferije mišičnega vretena pa prihajajo motorična (eferentna) živčna vlakna, ki so nemielinizirana. Dražljaj za mišično vreteno je raztegnitev centralnega dela intrafuzalnih vlaken.



Slika 9.11. Mišično vreteno.

Kitno vreteno (Golgijev tetivni organ) leži blizu nasadišča kit. Sestoji iz snopov kolagenskih vlaken, ki jih obdaja vezivna ovojnica. Senzorični aksoni predirajo vezivno ovojnico. Kitno vreteno zaznava razlike v pritisku na kito.

Med presoreceptorje prištevamo proste živčne končiče, Meissnerjevo tipalno telesce, živčno manšeto, Merklovo tipalno ploščico, Krausejev končni betič, Ruffinijevo vreteno, Vater-Pacinijevo lamelarno telesce.

Prosti živčni končiči so presoreceptorji, ki ležijo v epidermisu (*stratum granulosum*) in v papili usnjice. Prostih živčnih končičev ne obdaja vezivna ovojnica. Od tod izvira tudi ime "prosti".

Meissnerjevo tipalno telesce (Slika 9.12) leži v vezivni papili tik pod epidermisom. Sestavljeno je iz spiralno potekajočega centralnega živčnega vlakna med sploščenimi modificiranimi nevrolemskimi celicami. Na površini je rahla vezivna ovojnica. Zaznava že nežen dotik (**taktoreceptor**). Meissnerjevo tipalno telesce najdemo v ustnici, bradavicah in blizu zunanjih spolovil.

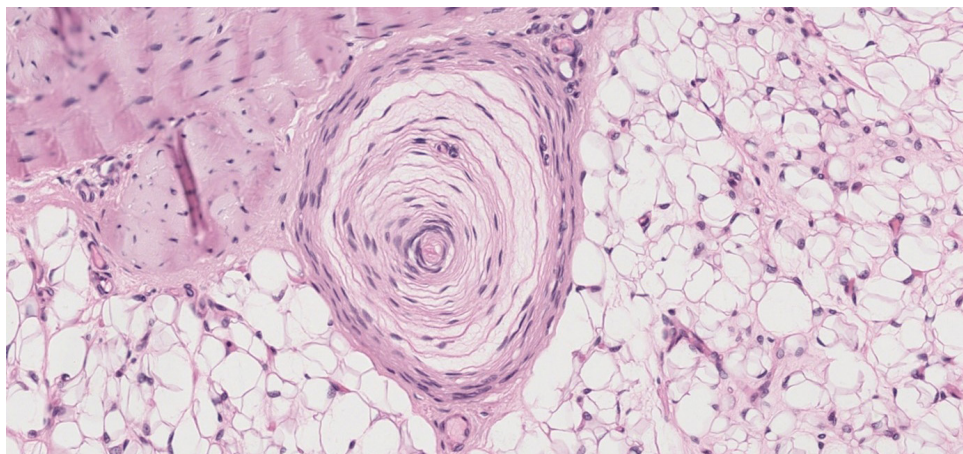


Slika 9.12. Meissnerjevo tipalno telesce.

Krausejev končni betič je presoreceptor, ki leži v vezivni papili. Tvorijo ga živčni končiči, ki jih obdaja vezivna ovojnica.

Ruffinijevo vreteno je presoreceptor, ki leži bolj globoko v usnjici. V notranjosti Ruffinijevega vretena je nemielinizirano živčno vlakno (konča se kot betič), ki leži v tekočini. Obdaja ga vezivna ovojnica. Do vezivne ovojnice vodi mieliniziran akson, ki v ovojnici izgubi mielin.

Vater-Pacinijevo lamelarno telesce (Slika 9.13) je presoreceptor, ki je sestavljen iz perifernih lamel (20–70) iz fibroblastov in kolagenskih vlaken, centralnega betiča, do katerega teče nemielinizirano živčno vlakno. Obdaja ga močna vezivna ovojnica. Lamelarno telesce najdemo v podkožju, blizu žil, v periostu, v jajcevodu, v prostati in v vezivu pankreasa.



Slika 9.13. Vater-Pacinijevo lamelarno telesce.

Interoreceptorji (visceroreceptorji) sprejemajo dražljaje iz notranjosti. Med interoreceptorje sodijo baroreceptorji in arterijski kemoreceptorji. Dražljaj za baroreceptorje je pritisk krvi na steno, medtem ko je dražljaj za arterijske kemoreceptorje visok parcialni tlak ogljikovega dioksida in nizek parcialni tlak kisika.

VIRI

1. Mills S. Histology for Pathologists. 5. izdaja. Založba Wolters Kluwer, Philadelphia, 2020.
2. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 17. izdaja. McGraw Hill; 2024.
3. Carlson B. The Human Body. Linking Structure and Function. 1. izdaja. Academic Press, 2018.

10

IMUNSKI SISTEM

Danijel Petrovič, Jernej Letonja

Vloga imunskega sistema je obramba organizma pred telesu tujimi snovmi, kot so npr.: virusi, bakterije, glive, paraziti, tumorsko spremenjene celice itd. .

Imunski sistem sestavljajo imunski organi in tkiva (kostni mozeg, limfatični organi, limfne žile), imunske celice in beljakovine imunskega sistema (protitelesa, sistem komplementa, citokini).

Vdor tujkov v telo sproži v telesu imunski odziv. Poznamo 2 tipa imunskega odziva po stiku s telesu tujimi snovmi: **naravni** in **pridobljeni**.

Naravna (nespecifična) imunost je prirojena in vedno prisotna ter predstavlja prvo linijo obrambe pred tujki (npr. bakterije, virusi, gljive ...). Naravna imunost je usmerjena proti vsem molekulam, ki jih telo ne prepozna kot njemu lastne. Pomembno vlogo pri nespecifični imunosti ima epiteljska pregrada kože in sluznic. Pri nespecifični imunosti sodelujejo celice, kot so monociti oz. makrofagi, levkociti, naravne celice ubijalke in sistem komplementa. Levkociti imajo na površju posebne **receptorje TLR** (*angl.* Toll-like receptors), ki prepoznajo komponente tujka.

Levkociti tvorijo različne snovi, ki uničujejo bakterije in druge telesu tuje snovi: klorovodikova kislina (HCl), defenzini, lizosomi, interferoni (Tabela 10.1).

Tabela 10.1: Učinki različnih proizvodov levkocitov.

HCl	Neposredno uniči bakterijo ali zavira njeno rast.
Defenzini	Kationski polipeptid, ki ga tvorijo nevtrofilci, poškoduje steno bakterije in s tem uniči bakterijo.
Lizosomi	Encimi, ki jih tvorijo nevtrofilci, poškodujejo (hidrolizirajo) steno bakterije in s tem uničijo bakterijo.
Interferoni	Delujejo protivirusno.

Pridobljena ali specifična imunost se odzove samo proti specifičnim mikroorganizmom ali tumorskim celicam, ki jih prepozna kot tujek. **Antigeni** so telesu tuje snovi, molekule, ki sprožijo imunski odziv. Te molekule so navadno polipeptidi oz. beljakovine, lahko pa so tudi polisaharidi oz. kompleksni ogljikovi hidrati. Ključne celice, odgovorne za pridobljeno imunost, so **limfociti B** (nosilci humoralne imunosti), **limfociti T** (nosilci celične imunosti) in **antigen predstavitvene celice** (APC).

Pomembno vlogo v imunskem odzivu igrajo **citokini**. To so beljakovine, ki lahko delujejo na sosednje celice (**parakrino**) ali na celice, ki jih tvorijo (**avtokrino**). Citokine tvorijo številne celice (monociti, makrofagi, limfociti T). Poznamo številne citokine, kot npr.: interleukine, dejavnike tumorske nekroze (*angl.* tumor necrosis factor; TNF) in interferone. Citokini so vpleteni v oba tipa imunosti, v nespecifično in v specifično.

Pridobljena imunost je lahko pasivna ali aktivna.

A. Pasivna imunost

Pasivno imunost posredujejo protitelesa ali limfociti, ki so nastali v drugem gostitelju. Pasivni vnos protiteles (v cepivu) proti bakterijam (npr. protitelesa proti toksinom davice, tetanusa ali proti botulinu) omogoči, da je takoj na voljo antitoksin v velikih količinah, ki nevtralizira toksine. Podobno se lahko injicirajo prej nastala protitelesa (v drugem gostitelju) proti določenim virusom (npr. hepatitis A in B) med inkubacijsko dobo, s čimer se omeji razmnoževanje virusa.

Glavna prednost pasivne imunizacije z že prej oblikovanimi protitelesi je takojšnja prisotnost velikih količin protiteles, njihova slabosti pa sta kratka življenjska doba teh protiteles in možna preobčutljivost, če izvirajo protitelesa (imunoglobulini) iz druge vrste.

B. Aktivna imunost

Aktivna imunost nastane po stiku s tujim antigenom. Gostitelj lahko aktivno tvori protitelesa (humoralna imunost) ali pa limfociti T pridobijo sposobnost intenzivnejšega in hitrejšega odziva na specifične antigene. Prednosti aktivne imunosti vključujejo dolgotrajnejšo odpornost, slabosti pa so kasnejši nastop odpornosti in potreba po podaljšanem ali ponavljajočem se stiku z antigenom.

Antigen lahko sproži humoralni imunski odziv, tvorbo protiteles, ki so specifična za antigene. **Epitop** ali **antigenska determinanta** je del molekule na antigenu, kamor se veže protitelo.

POGLAVITNI KOMPLEKS TKIVNE SKLADNOSTI

Imunski sistem razlikuje lastne antigene od tujih s pomočjo poglavitnega kompleksa tkivne skladnosti (*angl.* major histocompatibility complex, MHC).

MHC je skupni izraz za veliko skupino genov na 6. kromosomu in njihovih produktov (beljakovin), ki imajo v imunskem sistemu vlogo razločevati med lastnimi in tujimi antigeni v organizmu in predstaviti le-te limfocitom T. Regija MHC je razdeljena na 3 podregije (MHC I, MHC II in MHC III), njihovi proteinski produkti pa sodelujejo pri uravnavanju imunskega odziva.

Molekule MHC I imajo na svoji površini vse zdrave celice z jedri. **Molekule MHC II** imajo na svoji površini samo celice, ki predstavljajo antigene (antigen predstavitvene celice, APC) celicam T pomagalkam. Celice z molekulami MHC II na površini so dendritične celice, makrofagi, limfociti B in Langerhansove celice. **Molekule MHC III** so različne beljakovine z vlogo pri obrambi organizma: komponente sistema komplementa in citokini (npr. TNF α).

Makrofagi

Makrofagi (Tabela 10.2, Tabela 10.3) nastajajo iz hematopoetske matične celice. Pripadajo **mononuklearnemu fagocitnemu sistemu**. Makrofagi imajo 2 glavni funkciji, in sicer: fagocitno ter predstavljanje antigenov (so APC). Glede slednje funkcije (APC) je pomembno, da imajo makrofagi na površju peptide **MHCII**. Makrofagi predstavljajo predelane antigene (bakterije, parazite ...) **limfocitom B** (v bezgavki, vranici) ali **limfocitom T** v povezavi z **MHCII**.

Tabela 10.2: Vrste makrofagov v različnih organih.

Tkivo/organ	Poimenovanje tkivnih makrofagov
Vezivo	histioci
Bezgavke, vranica	makrofagi
Jetra	Kupfferjeve celice
Koža	Langerhansove celice
Centralni živčni sistem	mikroglija
Kostnina	osteoklasti
Pljuča	alveolarni makrofagi
Plevralna votlina	plevralni makrofagi

Dendritične celice

Dendritične celice (DC) imajo dolge citoplazmatske podaljške (Tabela 10.3).

Ločimo 3 tipe dendritičnih celic: **celice vrinjenke ali intersticijske DC** (*sinonima* prstaste DC in razvejene DC), **folikularne DC** ter **krožeče ali migrirajoče DC**.

Celice vrinjenke predstavljajo antigene **limfocitom T pomagalkam (CD4+)**. Celice vrinjenke imajo na površju receptorje MHCII, ki so značilni zanje. Celice vrinjenke so v **parakorteksu v bezgavkah, v marginalni coni vranice, v dovodnih mezgovnicah, v sredici priželjca ter v epidermisu kože (Langerhansove celice)**. Izvirajo iz celic kostnega mozga (monocitov).

Folikularne DC niso fagociti (nimajo lizosomov). Lovijo komplekse antigen – protitelo, ki jih kažejo limfocitom B. Niso APC, saj nimajo receptorjev MHCII, imajo pa na površju **ikosome** (imunske komplekse antigen–protitelo). So v **reakcijskih (germinativnih) središčih sekundarnih foliklov** v vranici in bezgavkah. Predvidevajo, da izvirajo iz celic mononuklearnega fagocitnega sistema.

Zadnji tip DC so **krožeče (migrirajoče) DC**. Najdemo jih v aferentnih limfnih žilah bezgavk.

Nedavna odkritja kažejo, da so DC še kompleksnejše, kot smo doslej mislili. DC predstavljajo raznoliko populacijo antigen predstavitvenih celic. Zanje je značilna velika fenotipska in funkcijska raznolikost.

Najpomembnejši tip DC so **IDC (vrinjenke)**. Vrinjenke izražajo molekule MHC II in so najbolj razširjene. Poleg IDC poznamo še **DC, ki izvirajo iz kostnega mozga, plazmocitoidne DC ter Langerhansove celice**.

DC, ki izvirajo iz kostnega mozga, predstavljajo vnetne DC. So sposobne tvoriti vnetne citokine.

Plazmocitoidne DC (pDC) so pogosto v krvi in limfnih organih. Vstopanje pDC iz krvi v parakorteks bezgavk poteka preko venul z visokim endotelijem s pomočjo kemokinskega receptorja CCR7.

Langerhansove celice so prav tako kompleksne po strukturi in izvoru. Imajo značilnosti makrofagov in DC (sposobnost selitve in stimulacije celic T). So v trnasti plasti epidermisa. Od tod se selijo (po tem, ko je sprožen vnetni odziv na zunanji agens) v lokalne kožne bezgavke, kjer lahko sprožijo ali zavrejo imunski odziv (odvisno od situacije).

Tabela 10.3: Makrofagi in dendritične celice: razlike in podobnosti.

	Makrofagi	Dendritične celice
Podobnosti		
Antigen predstavitvena funkcija (APC)	Da.	Da, a z izjemo folikularnih dendritičnih celic.
Fagocitna funkcija	Da.	Da, a z izjemo folikularnih dendritičnih celic.
Aktivira naivne celice B	Da.	Da.
Vršenje funkcije v tkivu	Da.	Da.
Razlike		
	Uničujejo mikroorganizme, odstranijo debris, aktivirajo imunski sistem.	DC predelajo antigene in jih predstavijo imunokompetentnim celicam.
Vloga celic pri vnetju	Makrofagi začnejo vnetni proces.	Dendritične celice aktivira vnetni proces, nato pa predelajo antigene.
Smrt po opravljeni funkciji	Ne.	Da.

Limfociti T

Limfociti T nastanejo iz krvotvorne **matične celice** v **kostnem mozgu** in zorijo v **priželjcu**.

Predstavljajo 80–90 % limfocitov v periferni krvi.

Na površju limfocitov T so receptorji za antigene; **T-celični receptorji** (TCR). Limfociti T prepoznavaajo s TCR le tiste antigene, ki so vezani na MHC II (*angl.* major histocompatibility complex); MHC II so pritrjeni na membrano APC.

Poznamoveč tipov limfocitov T: **efektorski ali aktivirani limfociti T**, **celice T pomagalk**e (**možna sta 2 tipa, Th1 in Th2 –CD4+**), **citotoksični limfociti T**, **regulatorne celice T** ter **spominske celice T** (Tabela 10.4). Morfološko (svetlobnomikroskopsko in elektronskomikroskopsko) jih ni mogoče ločevati, lahko jih pa ločujemo **imunohistokemijsko** zaradi različnih beljakovin na površini. Na ta način lahko torej ločimo različne tipe limfocitov T, ločimo lahko tudi limfocite T od limfocitov B, saj imajo različne beljakovine na površini (Tabela 10.4).

Protokol, ki ga uporabljamo za prepoznavanje celic in ločevanje med njimi glede na prisotnost različnih antigenov na površini celic se imenuje **označevanje CD** (*angl.* cluster of differentiation) ter predstavlja osnovo za postavitve **nomenklature CD** leta 1982 v Parizu. Te različne biološke označevalce imenujemo CD. Z uporabo monoklonskih protiteles lahko torej določene beljakovine na površini limfocitov prikažemo (npr. CD8+) ali pa jih ne prikažemo (CD8-). To omogoči identifikacijo (fenotipizacijo) celic.

Tabela 10.4: Tipi limfocitov T glede na funkcijo.

Limfociti T	Kratika	Membranski protein	Funkcija
Limfociti T pomagalk	Th1, Th2	CD4+	Celica T pomagalka s svojim proteinom CD4 (ki je receptor za molekule HHC II) na makrofagu prepozna molekulo MHC II. Če se prepoznava tujega antigena zgodi, se v celici T začnejo tvoriti citokini (npr. interlelvin 2). Interlelvin 2 sproži razmnoževanje limfocitov B, citotoksičnih limfocitov T in celic T pomagalk.
Citotoksični limfociti T	Tc	CD8+	V prisotnosti IL-2 iz Th se Tc aktivirajo in razmnožujejo. Aktivirane citotoksične celice T se prilepijo na celico z določenim antigenom (npr. z bakterijo), sprostijo vanjo perforine in sprožijo apoptozo celice.
Regulatorni ali supresorski limfociti T	Treg	CD4+25+	Zavirajo specifične imunske reakcije.

Limfociti T	Kratica	Membranski protein	Funkcija
Spominski limfociti T			Spominski limfociti T ostanejo v organizmu dolgo časa po tem, ko organizem že premaga povzročitelja bolezni. Po ponovni izpostavitvi organizma temu povzročitelju se nemudoma odzovejo. Omogočajo, da si organizem zapomni pretekle povzročitelje, s katerimi je prišel v stik, in na njih v prihodnje hitro odreagira.
Aktivirani limfociti T			

Limfociti B

Limfociti B nastanejo iz krvotvorne **matične celice** v **kostnem mozgu** in dozoriijo v **kostnem mozgu**.

Po aktivaciji z antigenom lahko nastaneta iz **limfocitov B** 2 tipa celic B, **plazmatke** in **spominski limfociti B**. Zreli limfociti B imajo na površju **receptorje za antigene**, **membranske imunoglobuline (centrociti)**. Limfociti B predstavljajo 10–20 % limfocitov v periferni krvi (Tabela 10.5).

Tabela 10.5: Delež limfocitov T in B v različnih organih.

Limfatični organ	Limfociti T (%)	Limfociti B (%)
Priželjc	100	0
Kostni mozeg	10	90
Vranica	45	55
Bezgavke	60	40
Kri	80–90	10–20

Protitelesa

Protitelesa so beta-globulini, ki nastajajo v organizmu po vdoru antigena. Z njim nato specifično reagirajo. Nahajajo se v krvni plazmi. Izločajo jih plazmatke. Kemijsko so glikoproteinske molekule, ki so sestavljene iz 2 krajših (lahkih) in 2 daljših (težkih) polipeptidnih verig, med seboj povezanih z disulfidnimi vezmi.

Encim papain cepi v gibljivi regiji molekulo imunoglobulina na 2 fragmenta Fab (*angl.* Fragment antigen binding), od katerih ima vsak po 1 specifično vezišče za določen epitop antigena (variabilni del) in 1 fragment Fc (*angl.* fragment crystallizable) konstantne aminokislinske sestave (Slika 10.1). Vsako protitelo je torej specifično za specifičen epitop.

Imunoglobuline delimo v več izotipov oz. razredov na osnovi zaporedja težkih verig. Ločimo 5 razredov težkih verig (M, G, A, D, E) in glede na njih tudi 5 razredov imunoglobulinov (Ig): **Ig G, IgM, IgA, IgD, IgE** (Tabela 10.6).

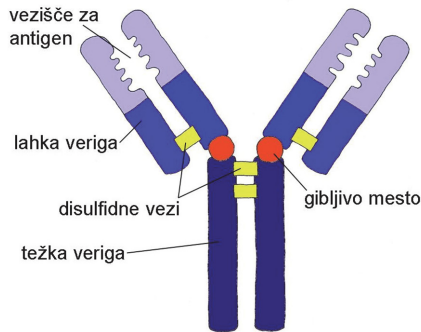
IgG so najpogostejša protitelesa in tvorijo v serumu okoli 75–85 % vseh imunoglobulinov. Lahko prehajajo skozi posteljico. IgG z vezavo na antigene onesposobijo tujke (zlasti mikrobe), lahko pa sprožijo vnetje z aktivacijo komplemента.

IgM so največja protitelesa. Tvorijo se že pri plodu in ne prehajajo skozi posteljico. IgM se podobno kot IgG vežejo na antigene (kompleks antigen-protitelo), nastanek kompleksa pa prispeva k odstranitvi tujka (antigena) iz telesa.

IgE je le v majhnih količinah v krvi, skoraj v celoti je vezan na bazofilce in tkivne bazofilce (mastocite). IgE izločajo plazmatke v sluznici črevesja in dihal. Bistvena za aktivnost IgE pri alergijah in okužbah s paraziti je njegova zmožnost, da se veže na receptor Fc za IgE (na bazofilcih in mastocitih v sluznicah in koži ter na eozinofilcih).

IgA je sestavljen iz ene molekule (monomer) ali dveh molekul (dimer). Predstavljajo 15 % vseh imunoglobulinov. Tvorijo ga plazmatke. IgA1 je pretežno v serumu, IgA2 pa v izločkih sluznic (kot npr. dihal in črevesja). IgA veže tuje molekule na površini sluznic in oteži njihov vdor v sluznice.

IgD je monomer. V majhnih količinah se nahaja v krvi, večinoma je vezan na površini limfocitov B. IgD služi kot receptorji za antigen in sprožijo aktivacijo limfocitov B.



Slika 10.1. Shematski prikaz zgradbe molekule imunoglobulina.

Tabela 10.6: Značilnosti različnih tipov protiteles.

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
Struktura	monomer	pentamer	monomer ali dimer	monomer	monomer
Delež protiteles v plazmi (%)	75–85	5–10	10–15	0,001	0,002

	IgG	IgM	IgA	IgD	IgE
Razpolovni čas v plazmi v dneh	23	5	6	Minimalen	2
Prisotnost še v drugih organih (poleg krvi)	So v fetalnem obtoku.	So na površini limfocitov B.	So v izločkih (slina, mleko, solze).	So na površini limfocitov B.	So na površini bazofilcev in tkivnih bazofilcev (mastocitov).
Funkcija	Aktivirajo fagocitozo, nevtralizirajo antigene, aktivirajo sistem komplementa.	Aktivirajo sistem komplementa.	Zaščitijo sluznice.	Sprožijo aktivacijo limfocitov B.	Uničujejo parazite, aktivirajo mastocite, sodelujejo v alergijski reakciji.

Klon je skupina limfocitov, ki prepozna specifičen antigen. Med embrionalnim razvojem se v procesu preureditve genov, ki kodirajo imunoglobuline ali TCR, tvori ogromno število limfocitnih klonov. Vsi limfociti določenega klona imajo na svoji površini identične označevalce, ki so specifični za določen antigen, tudi če se z njim še niso srečali. Pri **limfocitih B** so ti označevalci **membransko vezana protitelesa** (B-celični receptorji oz. površinski imunoglobulini), pri **limfocitih T** pa TCR.

LIMFATIČNI ORGANI IN LIMFATIČNO TKIVO

Limfatične organe razdelimo na **primarne (centralne)** in **sekundarne (periferne)**.

Primarna limfatična organa sta kostni mozeg in priželjc, kajti v teh dveh organih limfociti dozoriijo: v priželjcu limfociti T in v kostnem mozgu limfociti B.

Zreli limfociti gredo v sekundarne limfatične organe. V njih pridejo v stik z antigeni.

Sekundarni limfatični organi so bezgavke, mandlji, vranica, difuzno limfatično tkivo, Peyerjeve plošče in slepič. Številni limfociti so lahko pod epidermisom kože (navadno posamezni) in v sluznici prebavil, dihal in spolovil (posamezni ali organizirani v **folikle** oz. **plošče**, kot npr. Peyerjeve plošče). Limfatično tkivo prebavil, dihal in spolovil imenujemo **MALT** (*angl.* Mucosa-associated lymphoid tissue). Leži v sluznici in podsluznici. Glede na lokacijo lahko MALT imenujemo **GALT** (*angl.* Gut-associated lymphoid tissue) ali **BALT** (*angl.* Bronchus-associated lymphoid tissue).

PRIŽELJC (THYMUS)

Priželj (Slika 10.2) sodi med primarne limfatične organe, saj v njem dozori limfociti T. Pokriva ga vezivna ovojnica, vezivni pretin ga razdeli na dva režnja (lobusa), interlobularni pretini pa razdelijo reženj na režnjiče (lobuluse). V vsakem režnjiču prepoznamo skorjo in sredico.

Struktura skorje je enotna in v njej ni limfatičnih foliklov.

V skorji priželja so 3 tipi celic: limfociti T ali timociti, makrofagi in epitelijske retikulumske celice (*sinonima* epitelijske celice, retikuloepitelijske celice).

V sredici vidimo plazmatke, limfocite, makrofage, dendritične celice, epitelijske retikulumske celice ter Hassalova telesca (epitelijske retikulumske celice).

Hassalova telesca so epitelijske retikulumske celice z zrcni keratohialina in citokeratinskimi filamenti.

Limfociti T (timociti) dozori v priželju. Glede na faze zorenja ločimo 3 tipe limfocitov T, ki jih ločujemo imunohistokemijsko (glede na različne označevalce). **Poznamo torej: subkapsularne, kortikalne in medularne limfocite T.** Večina (60–70 %) med temi 3 tipi so kortikalni limfociti T.

Pri zorenju limfocitov T od nezrelih do zrelih imajo pomembno vlogo **dendritične celice**, ki sodelujejo pri preureditvi antigenskih receptorjev na površju limfocitov T. V sredici priželja najdemo 2 tipa dendritičnih celic, vrinjenke (IDC) in Langerhansove celice. V interakciji med timociti in epitelijskimi retikuluskimi celicami pa najverjetneje sodelujejo še **makrofagi**, ki so v skorji priželja (so antigensko neločljivi od makrofagov drugod po telesu).

Nezreli timociti so v skorji in ti izražajo receptorje **CD3, CD4 in CD8**. Ob zorenju potujejo timociti v **sredico** in v sredici **izražajo samo še en receptor**, torej izražajo ali receptor **CD4 (CD4+, CD8-)** ali pa **CD8 (CD4-, CD8+)**.

Priželj je mesto diferenciacije ter pozitivne in negativne selekcije limfocitov T. Pozitivna selekcija se dogaja v skorji priželja, negativna selekcija pa poteka v sredici priželja. Pri procesu negativne selekcije limfocitov T igra ključno vlogo programirana celična smrt ali apoptoza.

Nastali limfociti T **potujejo v različne regije, kot na primer:** parakorteks bezgavk (od timusa odvisno področje), Peyerjeve plošče v ileumu in v belo pulpo vranice (v PALS).

V priželju so tudi epitelijske retikulumske celice. Imunohistokemijsko prepoznamo **4 tipe** epitelijskih retikuluskih celic: **subkapsularne kortikalne, notranje kortikalne, medularne epitelijske retikulumske celice**, četrti tip pa so **Hassalova telesca**.

Epitelijske retikulumske celice imajo podaljške in zato dajejo vtis, da so vlaknaste. Epitelijske retikulumske celice ne proizvajajo retikulinskih vlaken.

Žilje priželja

Arterije vstopajo v priželj skozi vezivno ovojnico in potekajo v globino preko vezivnih pretinov. **Arteriole** gredo iz vezivnih pretinov v parenhim skorje ter preidejo v zvezne kapilare.

Zvezne kapilare v skorji timusa obdaja **tulec iz epitelijskih retikulumskih celic**, ki je pomemben del **krvno-timusove pregrade**. Ta je v skorji priželjca.

Krvno-timusovo pregrado sestavljajo torej 4 strukture: endotelijske celice zveznih kapilar (med endotelijskimi celicami tesni stiki), tulec iz epitelijskih retikulumskih celic, periciti in debela bazalna membrana. Zvezne kapilare prehajajo iz skorje v sredico, kjer se izlivajo v **venule**.

Priželjc nima aferentnih mezigovnic in ni filter za limfo.

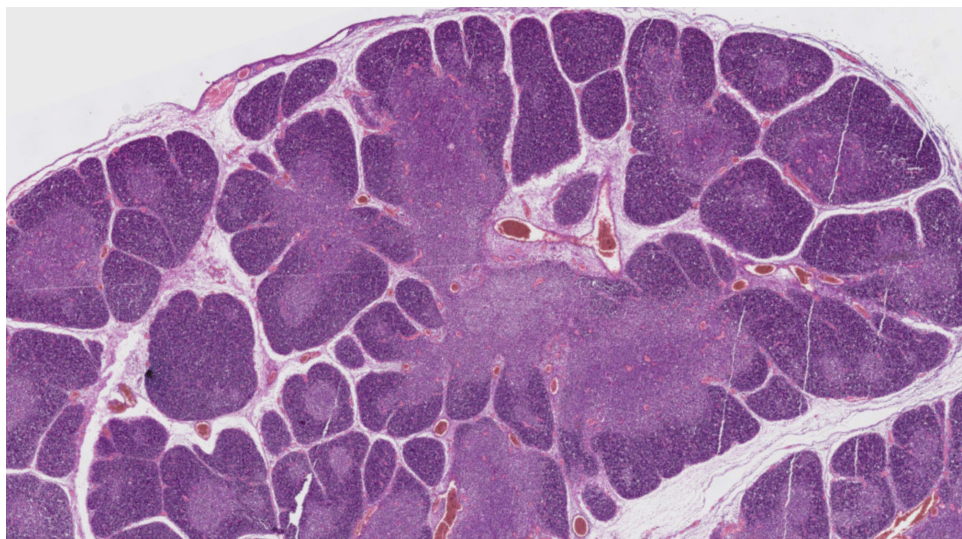
Histofiziologija priželjca

Priželjc je najbolj razvit ob rojstvu, po puberteti pa ga prizadene **starostna involucija**. V puberteti večina limfocitov T (več kot 90 %) propade preko procesa apoptoze. Tkivo skorje priželjca postopno nadomesti **maščobno tkivo**.

Starostno involucijo, ki je fiziološki proces, je potrebno ločiti od **stresne involucije**. Do nje pride, če je posameznik izpostavljen hujšemu in dolgotrajnejšemu stresu, ki ga navadno spremlja povečano sproščanje kortikosteroidov.

Na priželjc delujejo hormoni nekaterih endokrinih žlez. **Kortikosteroidi** zmanjšujejo število limfocitov T v skorji, **tiroksin** spodbuja epitelijske retikulumske celice skorje, da tvorijo več timulina, **somatotropin** pa poveča aktivnost celic T skorje priželjca.

Epitelijske retikulumske celice priželjca proizvajajo in izločajo **4 parakrine hormone**, ki uravnavajo zorenje limfocitov T: timozin, timopoetin, timulin, timusni humoralni dejavnik.



Slika 10.2. Priželjc.

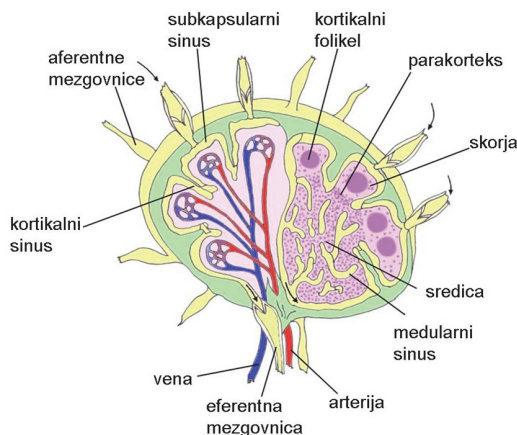
BEZGAVKE (NODULI LYMPHATICI)

Bezgavke so periferni limfatični organi. Bezgavke so fižolaste oblike in velike nekaj milimetrov do 1 cm, ob vnetju se navadno povečajo (Slika 10.3).

Na površju jih obdaja **vezivna ovojnica**, v notranjost pa segajo **vezivne trabekule**. Na izbočeni (konveksni) strani vstopajo dovodne mezigovnice (*vas afferens*), na vbočeni (konkavni) strani pa

izstopajo odvodne mezigovnice (*vas efferens*) in odvodne vene ter vstopajo arterije in živci (Slika 10.3).

Limfa vstopi v bezgavko preko **dovodnih (aferentnih) mezigovnic**, teče skozi prostor pod vezivno ovojnico (**subkapsularni ali marginalni sinus**), zavije v globino ob vezivni trabekuli v skorjo (**kortikalni sinus**, *sinonim* **trabekularni** oziroma **intermediarni sinus**) ter nato v sredico (**medularni sinus**). Iz bezgavke izstopi limfa v hilusu skozi **odvodno ali eferentno mezigovnico**.



Slika 10.3. Bezgavka je zgrajena iz 3 delov: skorje, parakorteksa in sredice.

Skorja (cortex) bezgavke

Skorja bezgavke leži pod subkapsularnim sinusom. V skorji so **primarni limfatični folikli**, v katerih ni reakcijskih središč. **Primarni folikli** so okrogle oblike, homogene strukture in v njih so limfociti B. V skorji prevladujejo **sekundarni limfatični folikli**, v katerih so **reakcijska središča**. V reakcijskih središčih so folikularne dendritične celice, makrofagi, limfociti B in limfociti T (CD4+).

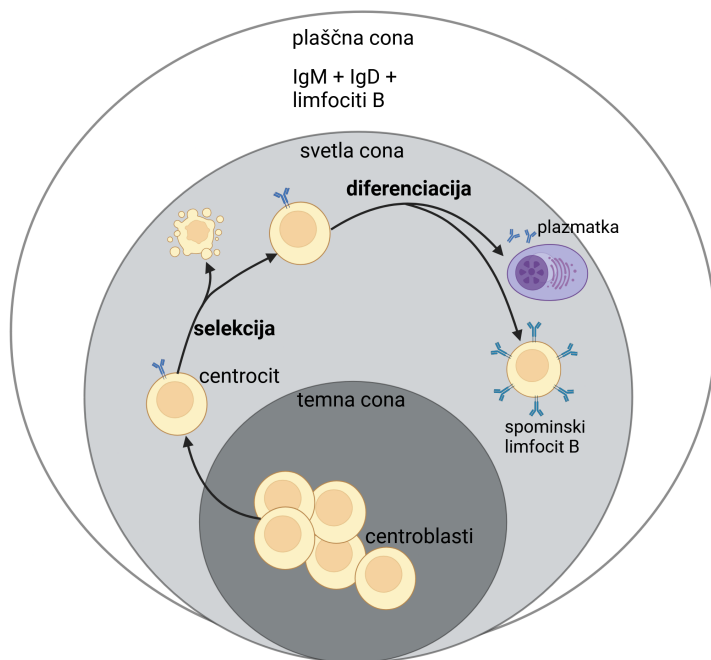
Glede na to, da v skorji prevladujejo limfociti B, imenujemo skorjo **od timusa neodvisno območje**.

Reakcijska središča sekundarnih foliklov obdaja **plaščna cona**, ki ima histološko isti videz kot primarni folikli. V zunanjem delu plaščne cone so celice manj gosto poseljene kot v notranjem delu; nekateri ta zunanji del plaščne cone imenujejo **marginalna cona**.

KLINIČNI POMEN

V reakcijskih središčih (Slika 10.4) prepoznamo **temne cone**, v katerih so mladi limfociti B brez membranskih imunoglobulinov (**centroblasti**; *sinonim* **imunoblast**). Centroblasti se po stiku z antigenom aktivirajo in se začno intenzivno razmnoževati. V tem procesu sodelujejo še celice pomagalk (Th) in **folikularne dendritične celice (FDC)**. FDC imajo na površini **komplekse antigen-protitelo**, ki jih imenujemo **ikosomi**. Centroblasti se selijo v **bazalni del svetle cone**, kjer ti mladi limfociti B pridobijo membranske imunoglobuline (na površju); zdaj se imenujejo **centrociti**. Ti limfociti B (centrociti) potujejo v **apikalni del svetle cone** in lahko postanejo plazmatke ali spominske celice (**proces diferenciacije**). Od tod se lahko preselijo v medularne sinuse.

Naivne celice B, ki se ne razmnožujejo, so porinjene proti robu sekundarnega folikla, ter tvorijo **plaščno cono**.



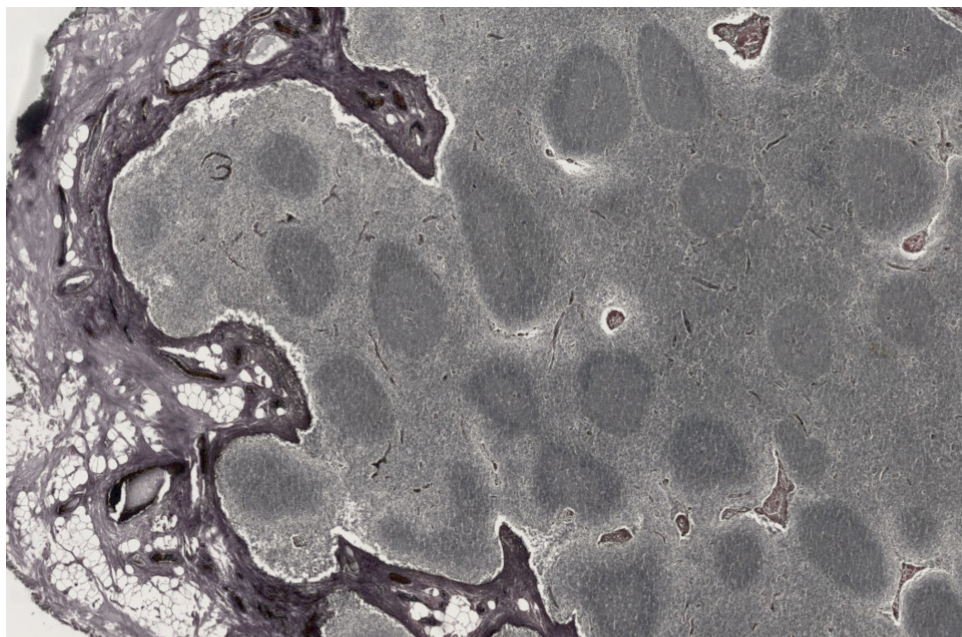
Slika 10.4. V reakcijskih središčih se vrši razmnoževanje centroblastov, zorenje v centrocite in diferenciacija v plazmatke in spominske limfocite B.

Parakorteks bezgavke

Drugi del bezgavke se imenuje parakorteks. V njem so 3 tipi celic: **limfoidne celice** (majhni limfociti T), **celice vrinjenke** ali intersticijske DC (so APC) ter **folikularne retikulumske celice**. Poleg prevladujočih majhnih limfocitov T (so ali CD4 pozitivni ali CD8 pozitivni; prevladujejo CD4+ celice), najdemo še blastne celice, ki so večje. Glede na to, da v parakorteksu prevladujejo limfociti T, imenujemo parakorteks tudi **od timusa odvisno območje**.

Folikularne retikulumske celice so na robu parakorteksa in tvorijo retikulinska vlakna. V parakorteksu so **venule z visokim endotelijem (izoprizmatiski)**. Te endotelijske celice imajo apikalno glikoproteine in integrine za hitro **diapedezo** limfocitov iz krvi v parakorteks. 90 % limfocitov vstopa v bezgavko skozi te venule.

V parakorteksu najdemo vse 4 tipe limfocitov T (Tabela 10.4). V parakorteksu se vrši specifični celični odziv, razmnoževanje antigensko specifičnih (**klonska ekspanzija**) efektorskih limfocitov T (celic T pomagalk, citotoksičnih limfocitov T, regulatornih celic T ter spominskih celic T).



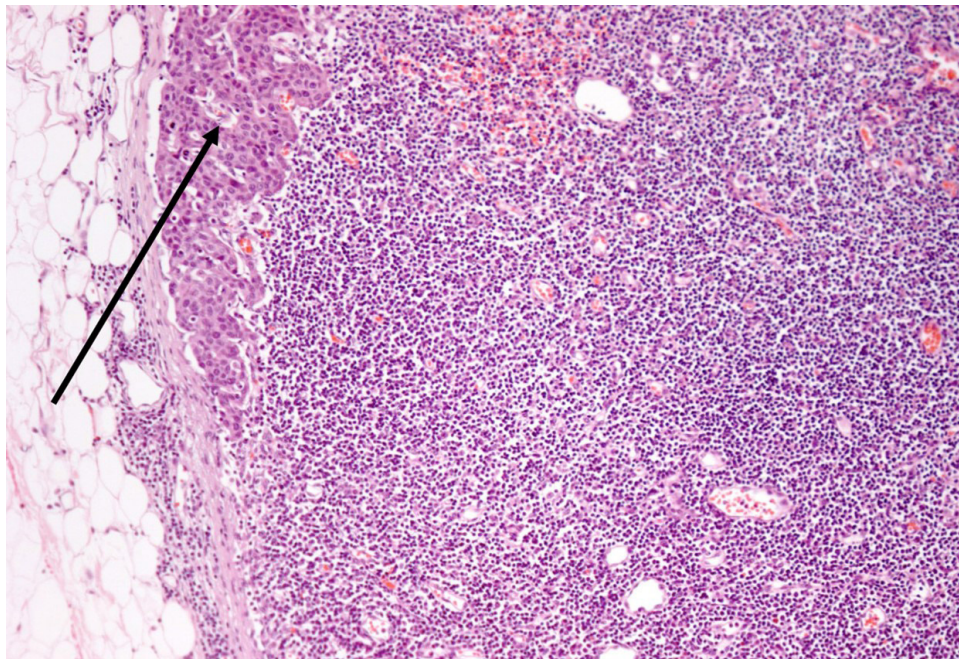
Slika 10.5. Bezgavka (srebrjenje po Gömöriju). Pod vezivno ovojnico vidimo subkapsularni sinus in sekundarne folikle.

Sredica bezgavke

Tretji del bezgavke se imenuje sredica. V njej so **medularni povezki**, ki jih obkrožajo **medularni sinusi**. V medularnih povezkih so številne **limfoidne celice** (celice, podobne limfocitom).

Večino celic v medularnih povezkih predstavljajo **majhni limfociti** (limfociti B in T), ob njih pa so tudi **večje celice** (**limfoplazmacitoidne ali limfoplazmatske celice**), **blastne celice** (**imunoblasti**) s centralno ležečim jedrom in obilno bazofilno citoplazmo in številne **plazmatke** (CD20-, CD79a+). Ob prevladujočih limfoidnih celicah so v sredici še posamezni makrofagi in tkivni bazofilci.

Funkcija bezgavke je prepoznavanje in odstranjevanje antigenov. Makrofagi v sinusih fagocitirajo tujke. V foliklih celice APC predstavijo antigene **limfocitom B (naivnim)**. Limfociti B se aktivirajo ter preselijo iz sinusov v **primarne limfatične folikle**. V njih se vrši razmnoževanje limfocitov B (**klonska ekspanzija**) in diferenciacija v spominske celice B in plazmatke. Tako spremenjene folikle imenujemo **sekundarne limfatične folikle**. Večina **spominskih celic B in plazmatk** zapusti skorjo bezgavke in se preseli v sredico bezgavke, kjer tvorijo medularne povečke. Nekaj spominskih celic B se preseli v druge sekundarne limfatične organe (npr. vranica). Ob ponovnem stiku z istim antigenom je imunski odziv hitrejši in močnejši.



Slika 10.6. Metastaziranje rakavih celic (označene s puščico) v subkapsularnem sinusu bezgavke, kjer jih navadno najprej najdemo. Razsoj rakavih celic v bezgavko je pomemben prognostični dejavnik pri diagnosticiranju različnih oblik raka.

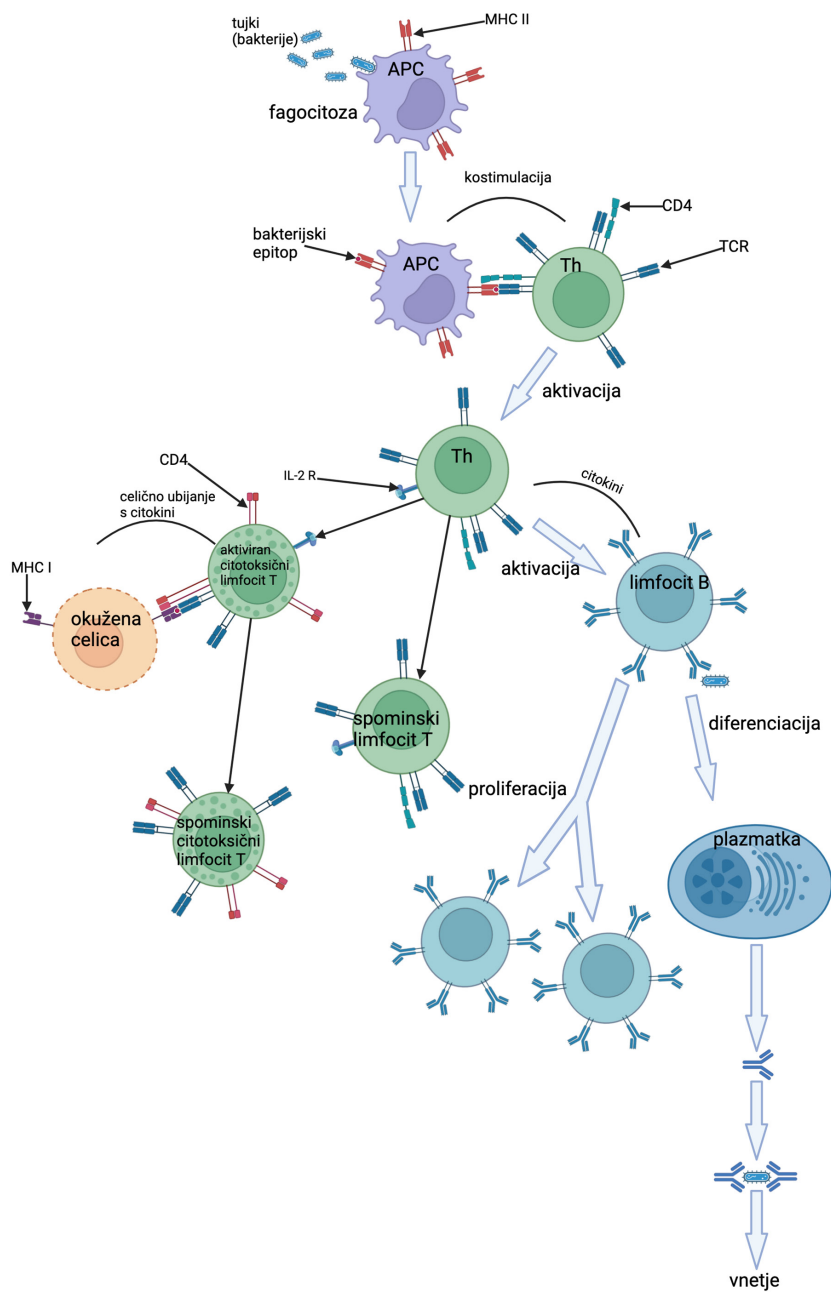
KLINIČNI POMEN

Lokalna bakterijska okužba

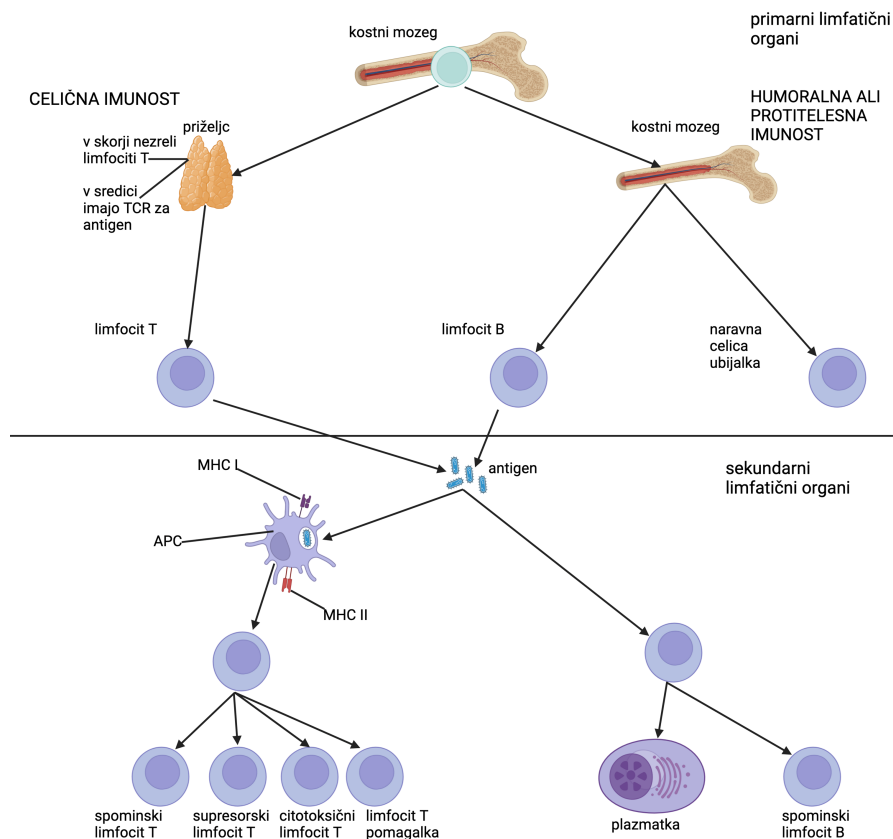
Ob vstopu bakterij skozi kožo je možnih več načinov reagiranja organizma. Bakterije gredo lahko preko limfnih žil neposredno do regionalnih bezgavk. Možno je, da jih fagocitirajo celice APC (ali Langerhansove celice v epidermisu ali pa tkivni makrofagi v vezivu pod epitelijem), nato pa gredo preko limfnih žil do regionalnih bezgavk. APC te bakterije predelajo. Predelani antigeni (bakterij) vstopijo v parakorteks bezgavk, kjer srečajo naivne limfocite T. Naivni limfociti T ves čas iščejo antigene, ki ustrezajo receptorjem na njihovi površini. Če se antigen bakterije ujame z receptorjem naivnih limfocitov T (Th), se sproži njihova aktivacija (naivnih limfocitov T). Začnejo tvoriti **interlevkin 2 (IL-2)**, ki sproži razmnoževanje limfocitov T (klonska ekspanzija) in veliko teh celic se diferencira v celice T pomagalke. Slednje aktivirajo še druge celice, kot npr. limfocite B ali makrofage. Če na robu folikla aktivirana celica T pomagalke sreča limfocit B z istim antigenom na površini, se lahko sproži klonska ekspanzija (razmnoževanje) limfocitov B, ki se lahko diferencirajo v plazmatke ali v spominske limfocite B.

Virusna infekcija

Ob virusni okužbi imajo pomembno vlogo celice okužene z virusi (npr. DC ali neka druga celica v telesu). Okužene DC jih lahko razgradijo s pomočjo encimov, razgradni produkti virusov pa gredo do endoplazmatskega retikuluma. Povežejo se z molekulami MHC I. Citotoksični limfociti T (CD8+) prepoznajo molekulo MHC I; če ima ta celica receptor, ki se ujema s predelanim virusnim antigenom, se citotoksični limfociti T povežejo s celico APC (npr. dendritično celico). Citotoksični limfociti T uničijo z virusom okuženo celico s pomočjo beljakovine **perforin**. Perforini naredijo luknjo v celični membrani (podoben način uničevanja celic imajo tudi naravne celice ubijalke).



Slika 10.7. Vrste limfocitov in imunski odziv organizma.



Slika 10.8. Vrste limfocitov in imunski odziv organizma.

VRANICA (LIEN)

Vranica je periferni limfni organ. Vranica leži v trebušni votlini na levi strani pod trebušno prepono. Vranica je največji limfatični organ v telesu (Slika 10.9).

Vranica opravlja vrsto pomembnih funkcij v telesu. Vranica je filter za kri in v njej propadajo stari eritrociti, levkociti in trombociti. V vranici poteka fagocitoza bakterij ter drugih tujkov v krvi. Prav tako služi kot rezervoar za kri, saj je v njej shranjeno približno 300 ml krvi. Prenatalno je vranica mesto hemopoeze.

Na površju jo obdaja **vezivna ovojnica** iz kolagenskih in elastičnih vlaken. V notranjost segajo **vezivne trabekule** in v njih so žile (arterijski in venski sistem).

Parenhim vranice delimo na 3 dele; rdečo pulpo, perifolikularno cono in belo pulpo. Glavnina parenhima vranice je **rdeča pulpa** (približno 75 %), 20 % parenhima tvori **bela pulpa**, najmanjši delež parenhima (približno 5 %) pa je **perifolikularna cona**.

V **rdeči pulpi** so **venski sinusi** in stebrički limfatičnega tkiva: **Billrothovi poveзки**.

V **venskih sinusih** so **sinusoidne kapilare** z nesklenjeno bazalno lamino in endotelijske celice z intraendotelijskimi in interendotelijskimi porami (fenestre).

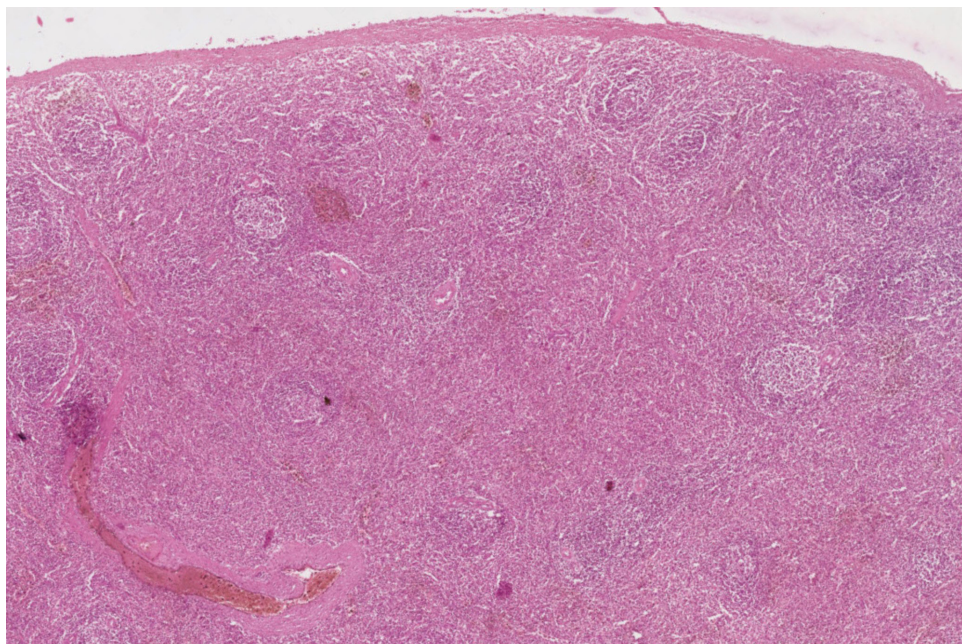
V rdeči pulpi so še **Billrothovi povezki**, ki jih predstavlja **mrežje retikulumskih celic in retikulinskih vlaken** z dendritičnimi celicami in makrofagi.

Skozi rdečo pulpo se filtrirajo eritrociti, trombociti, limfociti T, B, plazmatke, makrofagi, dendritične celice.

Perifolikularna cona je specializirani kompartment rdeče pulpe z lastno retikulinsko mrežo, vendar nima normalne sinusoidne strukture. V perifolikularni coni so **limfociti B (spominski)**, **makrofagi** ter številni eritrociti in levkociti.

Tretji del parenhima vranice je **bela pulpa**. V njej prepoznamo **centralno arteriolo** oz. arterijo, **periarteriolarni limfatični ovoj (PALS)** iz limfocitov T (*angl.* Periarteriolar lymphatic sheath – PALS). Poleg limfocitov T (CD4+) so tukaj še makrofagi in dendritične celice.

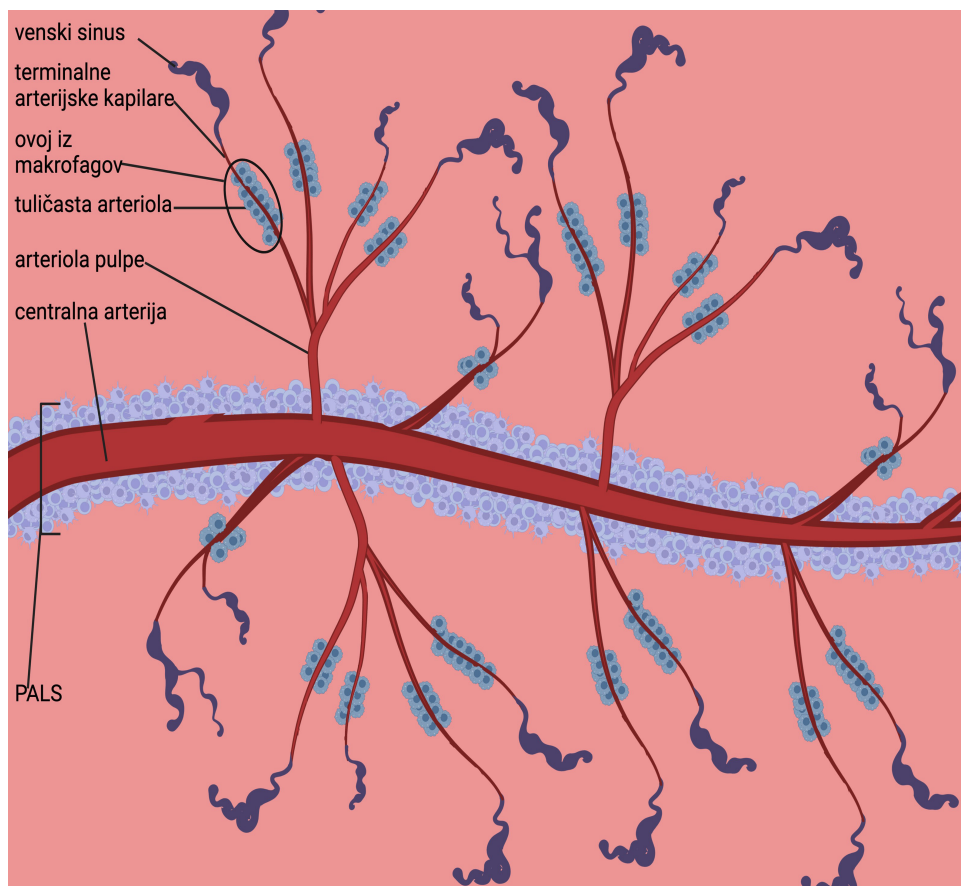
PALS-u sledi **kompartiment z limfociti B**, kjer so limfatični folikli z reakcijskimi (germinativnimi) središči. V **reakcijskih središčih** so: limfociti B, makrofagi in folikularne dendritične celice (FDC). Naslednji kompartment predstavlja **plaščna cona** z majhnimi limfociti. Zadnja cona pred perifolikularno je **marginalna cona**. V njej najdemo poleg limfocitov B še celice vrinjenke (ali intersticijske DC).



Slika 10.9. Vranica.

Pretok krvi skozi vranico

A. lienalis vstopa v vranico skozi hilus, v vezivnih trabekulah pa tečejo **trabekularne arterije** (*aa. trabeculares*). Trabekularne arterije preidejo v PALS-u v **centralne arterije** oz. arteriole (*a. centralis*), te pa preidejo v **penicilatne arterije** (*aa. penicillate*), **arteriole pulpe** ter v **tuličaste arteriole**. Okoli tuličastih arteriol je **ovoj iz makrofagov**, kar predstavlja glavni filtracijski mehanizem vranice. Kri teče iz tuličastih arteriol v **terminalne arterijske kapilare**, iz njih pa v **venske sinuse** vranice (Slika 10.10).

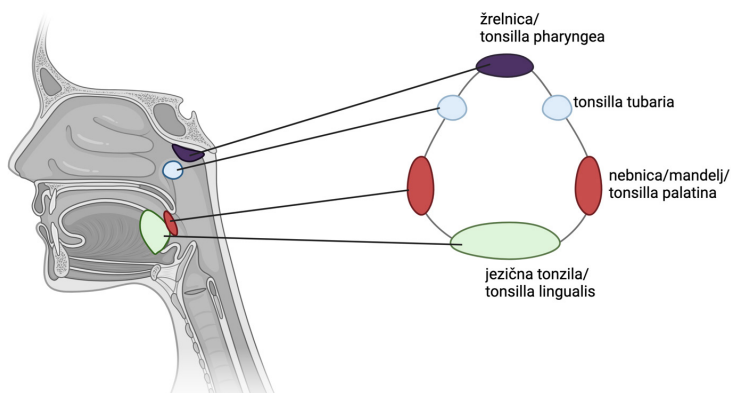


Slika 10.10. Pretok krvi skozi vranico.

Zaenkrat še ni popolnoma jasno, na kakšen način teče kri od arterijskega sistema do venskih sinusov. Poznamo 3 hipoteze. Po prvi hipotezi (**zaprt pretok**) naj bi se endotelij terminalnih kapilar nadaljeval v endotelij sinusov. Po drugi hipotezi (**odprt pretok**) naj bi bile terminalne kapilare brez endotelija in naj bi se filtrirale skozi povezke v sinuse. Po tretji hipotezi (**kombiniran pretok**) pa naj bi šlo za kombinacijo obeh pretokov; zaprtega in odprtega pretoka.

TONZILE (TONSILLAE)

Tonzile (Slika 10.11) so na prehodu iz nosne in ustne votline v žrelo. Poznamo več tonzil glede na lokacijo: 2 **jezični** tonzili na bazi jezika ob vstopu v žrelo (*tonsilla lingualis*), 2 **nebnici** (*tonsilla palatina*, mandelj), dve tonzili okrog tubarnega ustja (*tonsilla tubaria*), 1 **žrelnica** (*tonsilla pharyngea*). Tonzile skupaj z limfatičnim tkivom žrela tvorijo **limfatični žrelni obroč** (Waldayerjev obroč).

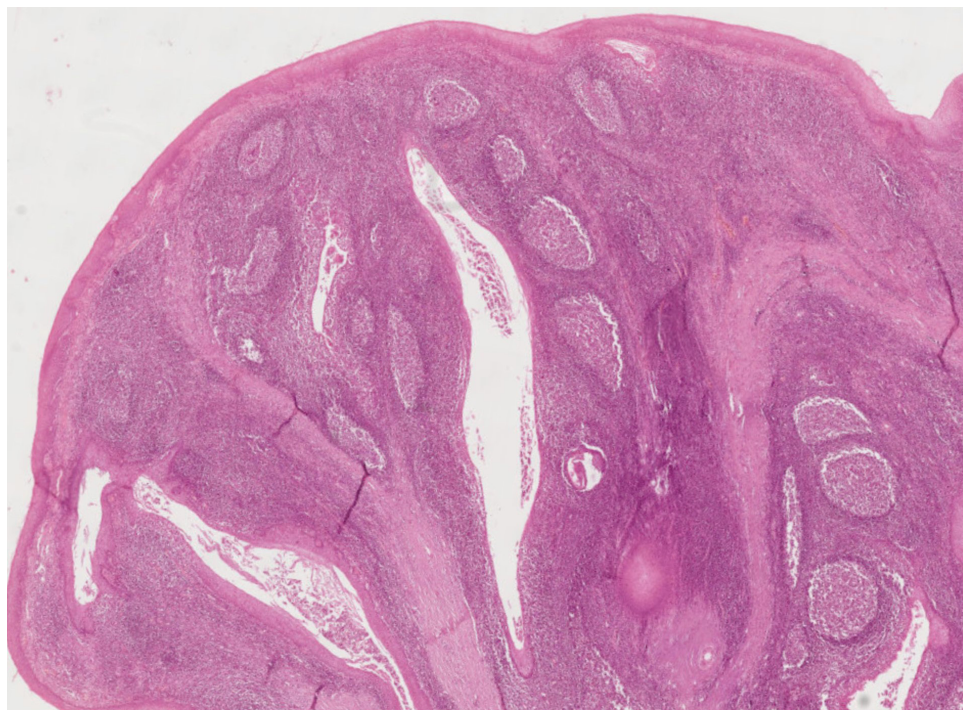


Slika 10.11. Tonzile.

NEBNICA, MANDELJ (TONSILLA PALATINA)

Nebnici sta parni in ležita na straneh ob vstopu v žrelo. Največji sta pri 6. letih, nato se zmanjšujeta. Pokriva ju večskladni ploščati neporoženevajoči epitelij (Slika 10.12).

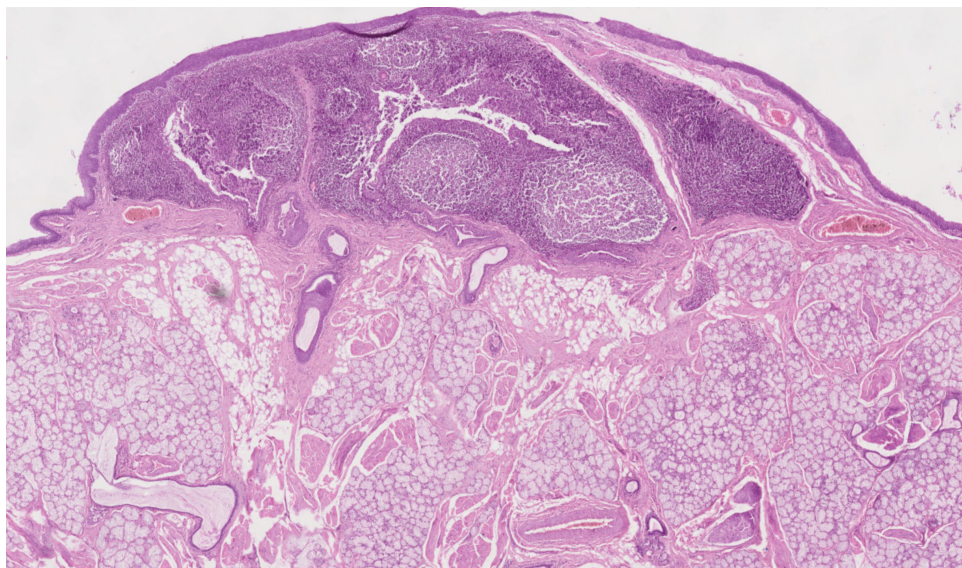
S površja grede v notranjost številne vdolbine (**kripte**). V kriptah najdemo odluščen epitelij, vnetne celice, ostanke hrane (**detritus**). V parenhimu nebnice je limfatično tkivo s primarnimi in sekundarnimi limfatičnimi folikli z reakcijskimi središči. V **reakcijskih središčih** so limfociti B, makrofagi in folikularne dendritične celice (FDC).



Slika 10.12. Nebnica.

JEZIČNA TONZILA (*TONSILLA LINGUALIS*)

Jezični tonzili sta parni žlezi. Ležita na bazi jezika ob vstopu v žrelo. Pokriva ju večskladni ploščati neporoženevajoči epitelij. Kripte so nižje kot pri nebnici. V parenhimu nebnice je limfatično tkivo s primarnimi in sekundarnimi limfatičnimi folikli z reakcijskimi središči. Pod limfatičnim tkivom najdemo žlezni epitelij **podjezične slinavke** (*glandula sublingualis*), ki je albuminomukozna žleza (Slika 10.13).



Slika 10.13. Jezična tonzila.

ŽRELNICA (*TONSILLA PHARYNGEA*)

Žrelnica je neparna tonzila in leži na sluznici žrelnega svoda. Pokriva jo večinoma respiratorni epitelij, deloma pa večskladni ploščati neporoženevajoči epitelij.

Celice M

Celice M so epiteljske celice, ki so specializirane za prenos antigenov do spodaj ležečega limfatičnega tkiva v črevesju (makrofagov in limfocitov).

So ploščate oblike z mikrogubami na apikalni površini; na bazolateralni površini imajo invaginacije. Ležijo v epiteliju nad **Peyerjevimi** ploščami (so predvsem v ileumu).

Celice M sodelujejo z **dendritičnimi celicami in makrofagi**.

Tabela 10.7: Povzetek ključnih histoloških značilnosti različnih limfatičnih organov.

Limfatični organ	Priželjc	Bezgavke	Vranica	MALT
Skorja/sredica	Da.	Da.	Ni.	Ni.
Limfne žile	Ni aferentnih mezgovnic, je le nekaj eferentnih mezgovnic v pretinih.	Aferentne mezgovnice v ovojnici se praznijo v subkapsularne sinuse; eferentne mezgovnice v hilusu.	Ni aferentnih mezgovnic; eferentne mezgovnice v vezivnih trabekulah.	Ni aferentnih, eferentne mezgovnice pa so.
Posebnosti	Hassalova telesca.	Tanek parakorteks med skorjo in sredico. Visoke endotelijske celice v parakorteksu. Medularni povezki v sredici.	Prevladuje rdeča pulpa. PALS	Celice M v sluznici nad Peyerjevimi ploščami.

VIRI

1. Mills S. Histology for Pathologists. 5. izdaja. Založba Wolters Kluwer, Philadelphia, 2020.
2. Mescher AL. Junqueira’s Basic Histology Text and Atlas, 17. izdaja. McGraw Hill; 2024.
3. Carlson B. The Human Body. Linking Structure and Function. 1. izdaja. Academic Press, 2018.
4. Liu J, Zhang X, Cheng Y, Cao X. Dendritic cell migration in inflammation and immunity. Cell Mol Immunol. 2021;18(11):2461-2471.
5. Zanoni, I, Granucci F. Dendritic Cells and Macrophages: Same Receptors but Different Functions. Current Immunology Reviews, 2009; 5 (4): 311–325.

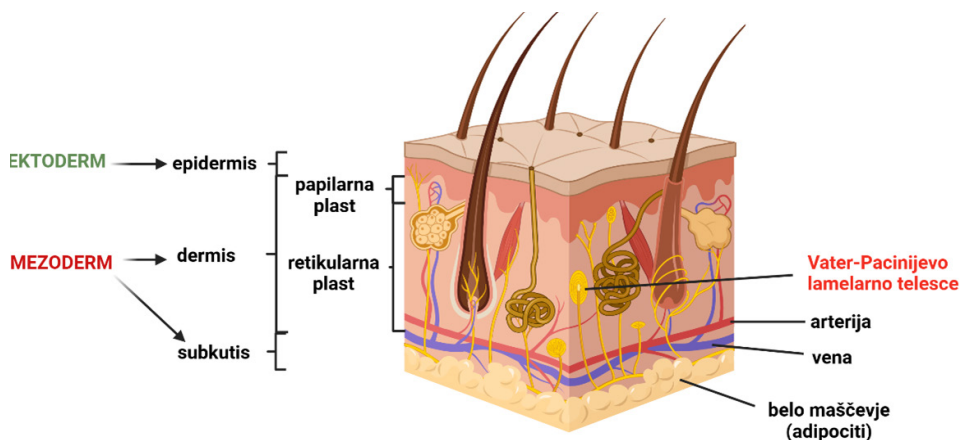
11

KOŽA
(Cutis)

Ana Marija Peterlin

UVOD

Koža je največji organ, ki pokriva zunanjo površino telesa. Predstavlja 15–20 % telesne teže. Debelina kože (epidermisa in dermisa) se razlikuje glede na področje telesa, ki ga pokriva. Koža deluje kot zaščitna pregrada med telesom in zunanjim okoljem in telo ščiti pred mehanskimi poškodbami, kemijskimi agensi, spremembami temperature, UV žarki in mikroorganizmi. Preprečuje preveliko izgubo vode iz telesa, hkrati pa omogoča telesu učinkovito termoregulacijo preko delovanja žlez znojnic, odpiranja in zapiranja arteriovenskih anastomoz in z izolacijskim delovanjem belega maščevja. Maščevje je udeleženo v številnih metabolnih procesih (glej poglavje Veziivo). Nadaljnjo metabolno vlogo ima koža pri pretvorbi vitamina D v aktivno obliko. Omogoča nam zaznavanje okolice preko prostih živčnih končičev in specializiranih senzoričnih receptorjev ter ima vlogo pri medosebnem prepoznavanju in spolni privlačnosti. Dermatoglifi (unikatni vzorci epidermalnih poganjkov), prisotni v debeli koži dlani in podplatov, omogočajo osebno identifikacijo. Mikroskopsko je koža zgrajena iz epidermisa (povrhnjice), dermisa (usnjice) in subkutisa (podkožja oz. hipodermisa). Epidermis je ektodermalnega izvora in ga tvori večskladni ploščati poroženevajoči epitelij. Pod epidermisom se nahaja dermis, ki je mezodermalnega izvora. Gradi vezivno tkivo. Leži nad subkutisom (Slika 11.1).



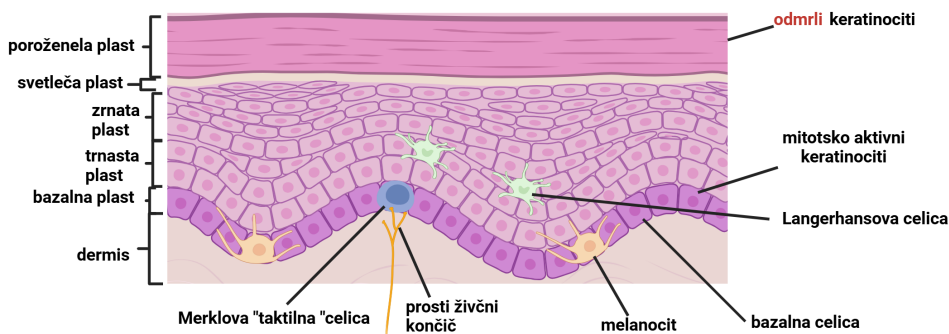
Slika 11.1. Shematska zgradba kože.

EPIDERMIS

Epidermis je zgrajen iz večskladnega ploščatega poroženevajočega epitelija, ki nima krvnih in limfnih žil, ampak se prehranjuje z difuzijo iz dermisa. Od dermisa je ločen z bazalno membrano. Prevladujoče celice v epidermisu so keratinociti. V manjšem številu so v epidermisu prisotne priseljene celice: pigmentne celice–melanociti, antigen predstavitvene Langerhansove celice in mehanoreceptorji – Merkllove celice. V debelini epidermisa tanke in debele kože je precejšnja

razlika. Debelina tanke kože ponavadi znaša 75–100 μm , medtem ko debelina debele kože znaša 400–1400 μm . Epitelij epidermisa je, glede na debelino kože, zgrajen iz 4 ali 5 plasti (sledijo si od bazalne membrane proti površini) (Slika 11.2):

- bazalna plast (*stratum basale*),
- trnasta plast (*stratum spinosum*),
- zrnata plast (*stratum granulosum*),
- svetleča plast (*stratum lucidum*),
- poroženela plast (*stratum corneum*).



Slika 11.2. Plasti in celice epidermisa.

BAZALNA PLAST

Bazalno plast oblikuje en sloj bazofilnih izo- do visokoprizmatskih keratinocitov s centralno ležečimi okroglimi jedri, ki ležijo na bazalni membrani in so z njo povezani s hemidezmosomi. Keratinociti bazalne plasti so mitotsko aktivni. Dokončno diferencirane celice se premikajo po plasteh povrhnjice navzgor in dozorevajo. V normalnih okoliščinah je to edina mitotsko aktivna plast kože. Poleg keratinocitov v bazalni plasti najdemo tudi melanocite, matične celice in Merkleve celice.

TRNASTA PLAST

Z dozorevanjem se keratinociti pomaknejo navzgor in oblikujejo trnasto plast, ki je praviloma najdebelejša plast povrhnjice. Sestavlja jo 8–10 skladov vse bolj eozinofilnih poligonalnih celic s centralno ležečimi jedri in z dobro vidnimi jedrci. V citoplazmi poteka intenzivna sinteza keratinov, ki tvorijo keratinske filamente. Keratinski filamenti oblikujejo pod svetlobnim mikroskopom vidne tonofibrile, ki ojačujejo dezmosome. Prepoznamo jih kot trnaste podaljške celic, po katerih je plast dobila ime. V trnasti plasti so poleg keratinocitov prisotne tudi antigen predstavitvene Langerhansove celice.

KLINIČNI POMEN bazalne in trnaste plasti epidermisa

Pretrana izpostavljenost kože ultravijoličnim žarkom (sončenje, solariji) je povezana s povečanim tveganjem za pojav kožnih rakov. Pri odraslih osebah kar ena tretjina rakov vznikne na koži. Največ jih izvira iz celic bazalne plasti (npr. bazalnocelični karcinom kože in melanom) in trnaste plasti (npr. ploščatocelični karcinom kože).

ZRNATA PLAST

Zrnato plast sestavlja 3–5 skladov sploščenih keratinocitov, ki v citoplazmi vsebujejo izrazito bazofilna keratohialina zrnca in lamelarna (Odlandova) zrnca. Keratohialina zrnca so gosta. Sestavljena so iz skupkov filagrina ter drugih proteinov, ki se povezujejo s keratini tonofibril in utrjujejo povezavo med celicami. V citoplazmi so še manjša, gosta, homogena zrnca jajčaste oblike s številnimi lamelami. Imenujemo jih lamelarna ali Odlandova telesca. Vsebujejo lipide in glikolipide. Z eksoctozio se izločijo v medceličnino zgornjih plasti povrhnjice, kjer tvorijo zaščitni medcelični cement, ki ščiti povrhnjico pred izgubo vode.

SVETLEČA PLAST

Svetleča plast je prisotna samo v debeli neporaščeni koži dlani in podplato. Sestavljajo jo 2–3 skladi eozinofilnih keratinocitov. Vidna je kot svetel eozinofilan pas sploščenih keratinocitov, ki so brez jeder in brez celičnih organelov. Vsebujejo veliko prozornega z lipidi bogatega proteina **eleidina**, ki nastane s kemijsko pretvorbo spojin keratohialininih zrnec. Nudi dodatno zaščito pred izhlapevanjem vode iz kože. Dezmosomi so še ohranjeni.

POROŽENELA PLAST

Poroženela plast je različno debela plast odmrlih keratinocitov (50–100 skladov v debeli koži, 5–10 skladov v tanki koži), ki jih imenujemo korneociti. Korneociti nimajo jedra. V citoplazmi korneocitov predstavljajo polovico celičnih beljakovin keratini. Med celicami je za vodo neprepusten cement, opisan v zrnati plasti. Vrhnja plast mrtvih celic se lušči v obliki drobnih, skoraj nevidnih lusk.

KLINIČNI POMEN

Povečana tvorba in hitrejša diferenciacija keratinocitov, ki vodi v zadebelitev, hitrejši proces keratinizacije in luščenja povrhnjice je značilna za kožno bolezen luskavico (psoriza). Pri luskavici imajo pomembno vlogo limfociti T, ki sprožijo avtoimunske reakcije v koži. Zaradi okvarjene kožne pregrade (bariere) je koža občutljiva in razdražena.

CELICE EPIDERMISA

Prevladujoče celice epidermisa so keratinociti, ki predstavljajo 85 % vseh celic epidermisa. Poleg keratinocitov v epidermisu najdemo še melanocyte, Langerhansove, Merkllove in matične celice.

MELANOCITI

Melanociti so specializirane celice epidermisa, ki sintetizirajo rjavo-črni pigment **eumelanin** (posamezniki s temnejšo poltjo) ali rdeče-rumeni pigment **feomelanin** (svetlopolti posamezniki). Izvirajo iz celic nevalnega grebena. Po obliki so to okrogle celice, ki ležijo tik nad bazalno membrano epidermisa. Melanociti so v bazalni plasti epidermisa. S hemidezmosomi so pritrjeni na bazalno membrano, niso pa z dezmosomi povezani s sosednjimi keratinociti. Melanocit in keratinociti, ki jih oskrbuje z melaninom, tvorijo **epidermalno-melaninsko** enoto. Pri sintezi melanina igra ključno vlogo Golgijev aparat, kjer nastanejo **melanosomi**. Ti vsebujejo beljakovine matriksa in encime za sintezo melanina. Melanociti imajo dolge celične podaljške, ki jih pod svetlobnim mikroskopom sicer ne vidimo. Preko njih poteka prenos temnih zrnec melanina, sintetiziranih v melanosomih, h keratinocitom. Zrnca melanina se v keratinocitih zberejo ob jedru (kot supranuklearna kapa) in ščitijo jedro DNA pred UV sevanjem. Število oz. gostota

epidermalno-melaninskih enot je pri vseh ljudeh enaka, ne glede na barvo kože. Do razlike v tenu polti pride zaradi razlik v hitrosti sinteze melaninskih zrn in razlik v sposobnosti skladiščenja zrn melanina pri temnopoltih posameznikih. Ten polti je tako odvisen od: količine in vrste melanina v keratinocitih, prisotnosti karotena, gostote mikrovaskulature in nedavne daljše izpostavljenosti sončni svetlobi. Pod vplivom sončne svetlobe potemni predobstoječi melanin v keratinocitih, pod vplivom delovanja parakrinih dejavnikov, ki se sprostijo kot odziv na UV sevanje, pa se poveča tudi sinteza melanina.

KLINIČNI POMEN

Melanociti so mitotsko aktivne celice. Genetske aberacije v melanocitih (npr. mutacije in fuzije) so vzrok za nastanek melanocitnih znamenj – benignih melanocitnih nevusov različnih oblik. Melanom, maligni tumor melanocitov, praviloma nastane na novo (ne iz prekursorskega znamenja). Melanom je poleg bazalnoceličnega karcinoma in ploščatoceličnega karcinoma, ki ne izvirata iz melanocitov, najpogostejši maligni tumor kože. Gre za najpogostejši neepitelijski maligni tumor kože.

KLINIČNI POMEN

Albinizem je skupni izraz za različne dedne bolezni, za katere je značilna majhna količina pigmenta melanina, oziroma odsotnost le-tega v očeh in/ali koži ter laseh. Najpogostejše gre za recesivne dedne bolezni, bodisi avtosomne bodisi X-vezane.

LANGERHANSOVE CELICE

Langerhansove celice so **antigen predstavitvene celice** v povrhnjici. Izvirajo iz celic v kostnem mozgu (makrofagni sistem). Predstavljajo 2–8 % celic povrhnjice, več pa jih je v tanki koži. Njihovi citoplazemski podaljški oblikujejo mrežo v trnasti plasti povrhnjice. Po predelavi in izpostavitvi antigena potujejo v bezgavke, kjer antigen predstavijo limfocitom T in preko njihovega delovanja sprožijo imunski odgovor. Langerhansove celice so prisotne tudi v drugih večskladnih ploščatih epitelijskih.

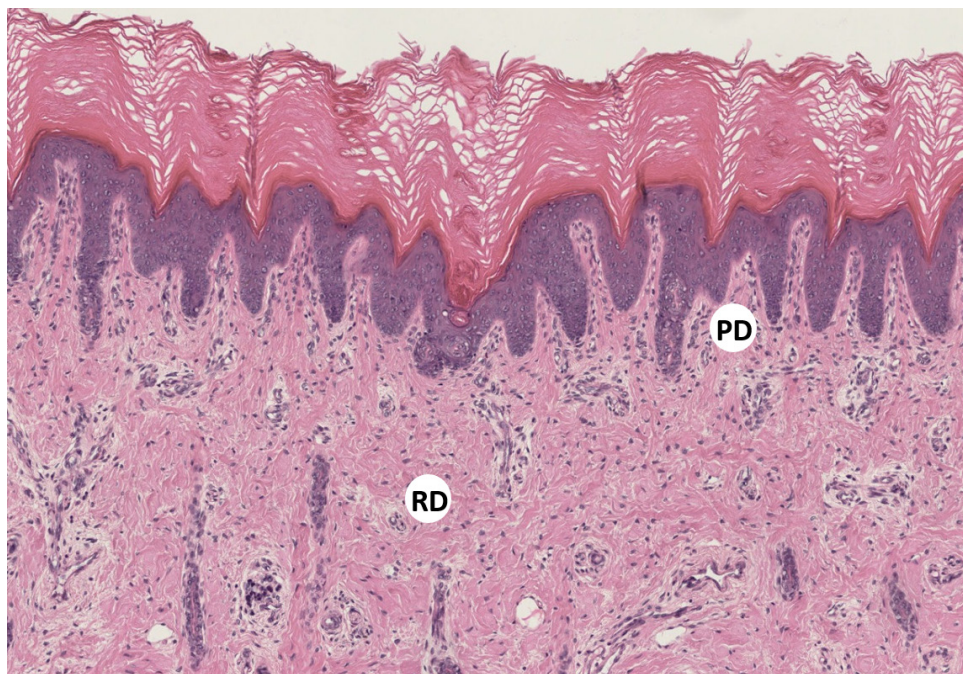
MERKLOVE CELICE

Izvirajo iz celic nevrálnega grebena. Nahajajo se v bazalni plasti povrhnjice in so z dezmosomi povezane s keratinociti. Več jih najdemo v blazinicah prstov in zunanjih spolovilih. Služijo kot **mehanoreceptorji** za rahel dotik. Vsebujejo nevrosekretorna zrnca, ki jih v višji koncentraciji najdemo ob bazolateralni celični membrani, ki je mesto sinaptičnega stika s terminalnimi diski intraepidermalnih živčnih končičev. Ob rahlem dotiku pride do sproščanja nevrosekretornih zrn in prenosa signala.

DERMIS

Dermis predstavlja vezivno plast kože in nudi strukturno in prehransko podporo epidermisu. Dermis je dobro ožiljen, hranila preko bazalne membrane z difuzijo prehajajo v epidermis. Zgrajen je iz dveh plasti, **papilarne** (*stratum papillare*) in **retikularne** (*stratum reticulare*) plasti (Slika 11.3). **Papilarna plast** je zgrajena iz bogato ožiljenega rahlega veziva (kolagenska vlakna tipa I in III), ki vsebuje več celic različnih vrst in manj kolagenskih vlaken. Populacijo celic predstavljajo fibroblasti, mastociti (tkivni bazofilci), levkociti in dendritične celice. Povezavo epidermisa in dermisa utrjuje preplet epidermalnih poganjkov in dermalnih papil. Iz dermisa

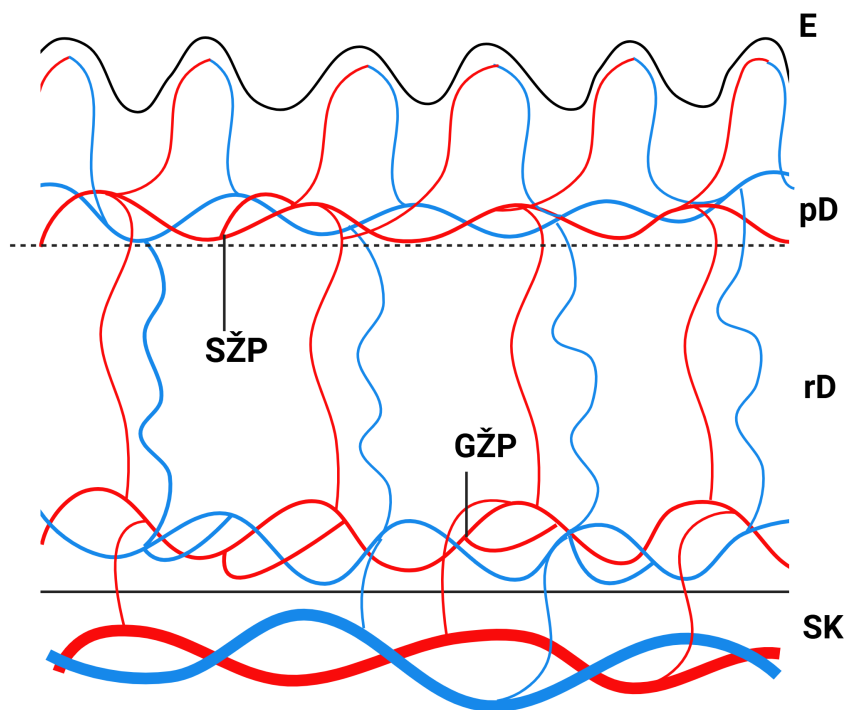
potekajo v bazalno membrano tudi sidrajoča npr. kolagenska vlakna tipa VII in še dodatno utrjujejo povezavo med plastema (glej poglavji “*Epiteliji in žleze*” in “*Veziva*”). V dermalnih papilah retikularnega dermisa najdemo senzorične receptorje–Meissnerjeva tipalna telesa. Papilarna plast prehaja v retikularno plast na ravni povrhnjega žilnega pleteža. **Retikularna plast** je debelejša in je zgrajena iz neurejenega čvrstega veziva. Gostota celic je manjša kot v papilarnem dermisu, več pa je kolagenskih vlaken (prevladujejo snopi kolagenskih vlaken tipa I). Kolagenska in elastična vlakna se prepletajo v različnih smereh. Mrežje elastičnih vlaken daje koži elastičnost. Proteoglikani zunajceličnega matriksa so bogati z dermatan sulfatom.



Slika 11.3. Zgradba dermisa (PD – papilarni dermis, RD – retikularni dermis).

PREKRVAVITEV KOŽE

Kožo prehranjujeta **povrhnji** (*plexus superficialis*) in **globoki žilni pletež** (*plexus profundus*), ki ju oblikujejo arteriole, kapilare in venule. Povrhnji žilni pletež glede na umestitev imenujemo tudi **subpapilarni**, saj se nahaja na meji med papilarnim in retikularnim dermisom (Slika 11.4). Njegova mikrovaskulatura oblikuje bogato kapilarno mrežo v dermalnih papilah. Globoki žilni pletež se nahaja na meji retikularnega dermisa s podkožjem. Arteriole in venule imajo večji kaliber kot v povrhnjem žilnem pletežu. Poleg prehrane igra organizacija prekrvitve kože tudi pomembno vlogo v termoregulaciji, saj so med pletežema prisotne številne arteriovenske anastomoze. Vzporedno s krvnimi potekajo limfne žile, ki se začenjajo v dermalnih papilah in tudi oblikujejo povrhnji in globoki pletež.



Slika 11.4. Prekrvavitev kože (E – epidermis, pD – papilarni dermis, SŽP – subpapilarni žilni pletež, rD – retikularni dermis, GŽP – globoki žilni pletež, SK – subkutis).

OŽIVČENJE KOŽE

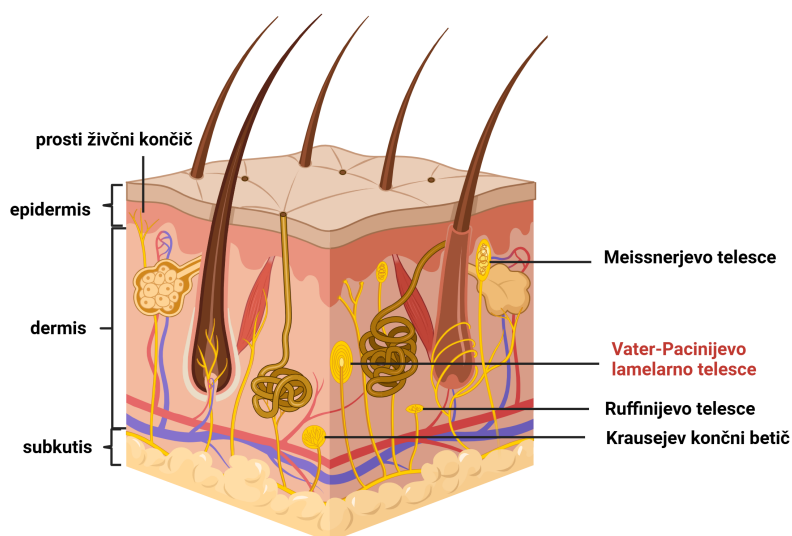
Dermis je bogato oživčena preko mreže **afarentnih senzoričnih živčnih vlaken** (A δ in C) v papilarnem dermisu in okoli dlačnih mešičkov, ki se končujejo v dermalnih in tudi epidermalnih senzoričnih receptorjih. **Eferentna simpatična živčna vlakna** delimo na **adrenergična**, ki oživčujejo žile in *musculus arrector pilli*, ter **holinergična**, ki oživčujejo žleze znojnice. Parasimpatičnega oživčenja v koži ni.

SENZORIČNI RECEPTORJI V KOŽI

Koža vsebuje različne vrste senzoričnih receptorjev. V grobem jih lahko delimo glede na prisotnost/odsotnost vezivne ovojnice in modificiranih Schwannovih celic. Večino težko prepoznamo v rutinskih preparatih kože, barvanih s HE. V epidermisu se nahajajo prosti živčni končiči, ki zaznavajo predvsem spremembe temperature in bolečino, in taktilni diski živčnih vlaken, ki so povezana z Merklovimi celicami in so namenjena zaznavi teksture predmetov in zaznavanju dolgotrajnih rahlih dotikov. Niso obdani z vezivno ovojnico.

V dermisu se nahaja preplet prostih živčnih končičev okoli korenin dlačnih mešičkov. Najdemo pa tudi bolj kompleksne senzorične receptorje, ki jih obdaja vezivna ovojnica (Slika 11.5):

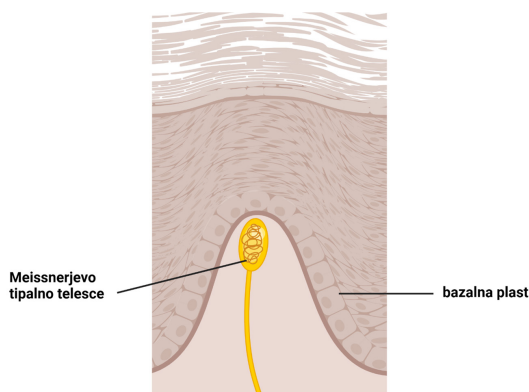
- **Meissnerjeva tipalna telesca** (zaznava rahlega dotika),
- **Krausejevi končni betiči** (zaznava premikov in nizkofrekventnih vibracij),
- **Ruffinijeva telesca** (zaznava distorzije/spremembe oblike tkiva),
- **Vater-Pacinijeva lamelarna telesca** (zaznava pritiskov in visokofrekventnih vibracij).



Slika 11.5. Senzorični receptorji v koži.

MEISSNERJEVO TIPALNO TELESCE

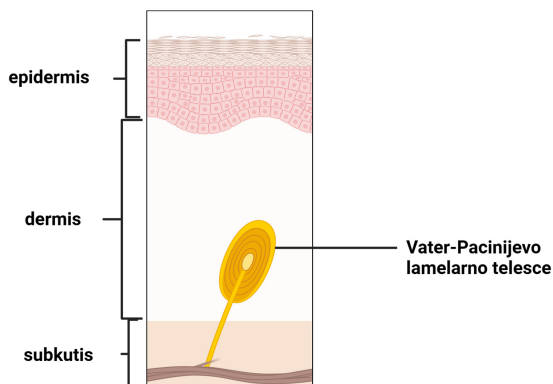
Meissnerjeva tipalna telesa so eliptične strukture v dermalnih papilah. Senzorični aksoni so med sploščenimi Schwannovimi celicami urejeni pravokotno na vzdolžno os epidermisa. Veliko se jih nahaja v dlaneh in stopalih. S staranjem pa njihovo število pada. Pri nevrološkem pregledu s testom ločevanja dveh točk lahko zaznamo razliko v gostoti Meissnerjevih telesc med različnimi predeli kože (Slika 11.6).



Slika 11.6. Meissnerjevo tipalno telesce.

VATER-PACINIJEVO LAMELARNO TELESCE

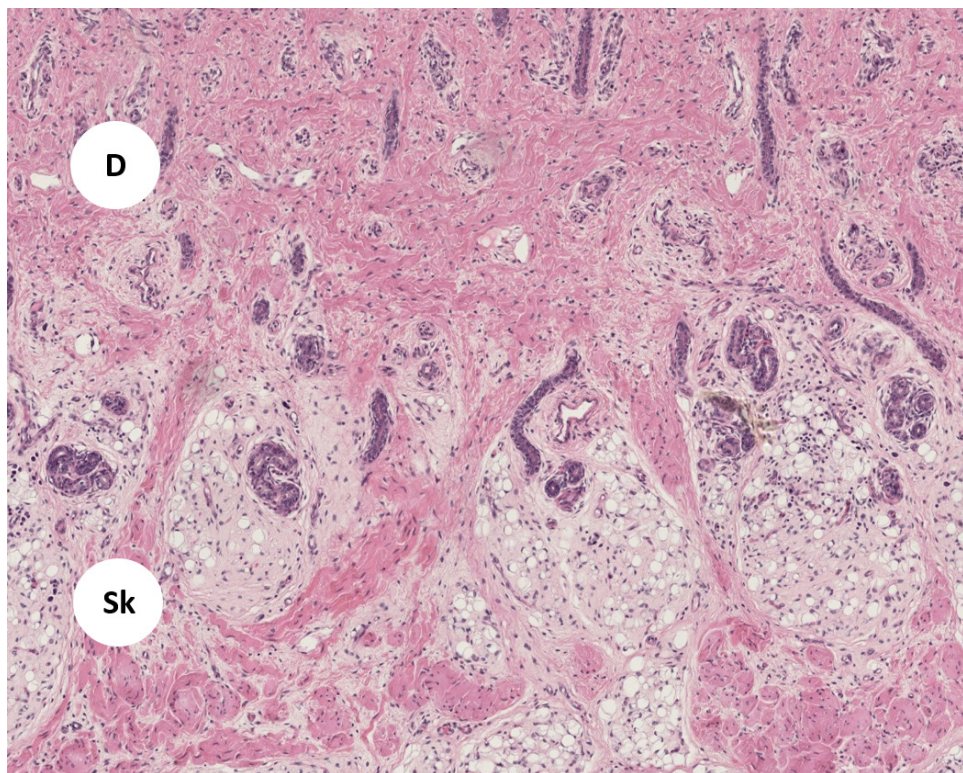
Vater-Pacinijeva lamelarna telesa (Slika 11.7) so velike ovalne strukture, ki se nahajajo globoko v dermisu in v subkutisu. Nahajajo se tudi v vezivnih ovojnicah notranjih organov (npr. v vezivni ovojnici sečnega mehurja, kjer zaznavajo polnjenost mehurja). Zgrajena so iz zunanje vezivne ovojnice in 15–50 tankih koncentričnih lamel sploščenih Schwannovih celic in kolagenskih vlaken, ki obdajajo razvejan in nemieliniziran akson.



Slika 11.7. Vater-Pacinijevo lamelarno telesce.

SUBKUTIS

Podkožje je zgrajeno iz rahlega veziva, bogatega z maščevjem, ki glede na mesto v telesu prehaja v povrhnje fascije ali periost (Slika 11.8). Adipociti maščevja imajo vlogo pri toplotni izolaciji in zaščiti spodaj ležečih tkiv pred mehaničnimi poškodbami. Vezivna septa (*retinaculae cutis*) pripenjajo podkožje na dermis in spodaj ležeče strukture. Podkožje je bogato ožiljeno, kar je pomembno zaradi možnosti subkutanega vnosa zdravil. V podkožju so prisotna Vater-Pacinijeva lamelarna telesca in živci.



Slika 11.8. Subkutis (D – dermis, Sk – subkutis).

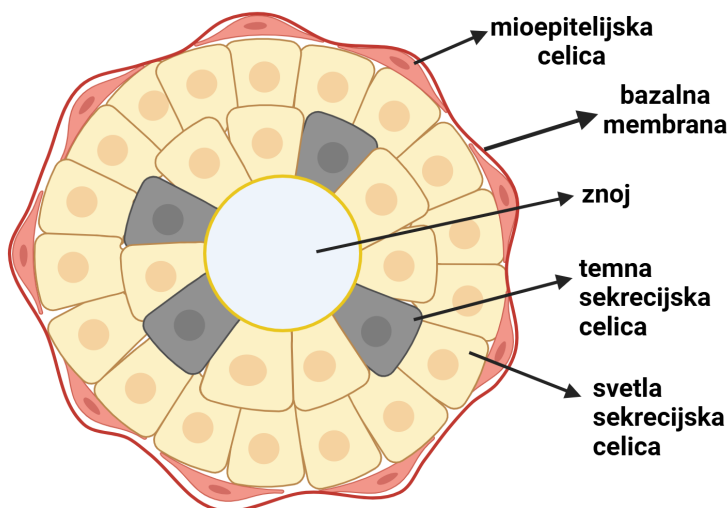
DERIVATI EPIDERMISA

ŽLEZNI EPITELIJI IN ŽLEZE KOŽE

V koži se nahajajo 3 vrste eksokrinih žlez: žleze znojnice (ekrine žleze), žleze dišavnice (apokrine žleze) in žleze lojnice (sebacealne žleze). Načini izločanja naštetih žlez so opisani v poglavju *Epiteliji in žleze*. Skupaj s kožnimi žlezami podpoglavje obravnava tudi žlezo dojko.

ŽLEZE ZNOJNICE

Žleze znojnice se nahajajo na meji med usnjico in podkožjem. Razporejene so po skoraj vsej koži, razen v koži ustnic, blizu nohtov, na glansu penisa, glansu klitorisa in malih sramnih ustnicah. Največ jih je na podplatih in dlaneh. Izločajo **merokrino**; sekrecijske celice žleznih acinusov obdajajo mioepitelijske celice, ki s krčenjem pomagajo pri izločanju znoja. Ločimo 2 vrsti sekrecijskih celic – svetle in temne sekrecijske celice. **Svetle sekrecijske celice** ležijo na bazalni membrani in proizvajajo znoj. Intersticijska tekočina prehaja čez svetle sekrecijske celice v svetlino acinusa s transcitozo. **Temne sekrecijske celice** nimajo stika z bazalno membrano. Pomaknjene so proti svetlini in vsebujejo eozinofilna zrnca z defenzinom, ki deluje baktericidno. Epitelij žleznih acinusov je večskladni izoprizmatški; svetline so majhne. Izvodila imajo dvoskladen izoprizmatški epitelij, zgrajen iz acidofilnih celic, ki imajo v celični membrani veliko število Na^+/K^+ ATPaznih črpalk, ki preprečujejo preveliko izgubo Na^+ z znojem. Izvodila se odpirajo v kožne pore, preko katerih so žleze znojnice povezane s površino telesa. Predstavljajo najučinkovitejši mehanizem termoregulacije, omogočajo pa tudi izločanje manjših količin odvečne soli in dušičnih retentov. Oživčujejo jih holinergični živčni končiči simpatičnega živčnega sistema. Povečano delovanje žlez znojnic je tako lahko odziv na višjo temperaturo okolja, telesno aktivnost pa tudi na psihični stres (Slika 11.9).



Slika 11.9. Zgradba acinusa žleze znojnice.

DIŠAVNICE

Žleze dišavnice tuja literatura imenuje apokrine žleze znojnice. Kljub temu poimenovanju pa danes vemo, da izločajo svoj produkt **predvsem merokrino** in v manjšem delu **apokrino**. Razvijejo se

pod vplivom delovanja spolnih hormonov in začnejo delovati v puberteti. Nahajajo se na koži aksilarne in perinealne regije. Imajo široke svetline. Žlezni epitelij je urejen v plast mioepitelijskih celic in en sklad bazofilnih žleznih celic. Izvodi so zgrajena enako kot pri žlezah znojnicah. Odpirajo se v dlačne/lasne bulbuse (mešičke). Oživčene so preko adrenergičnih živčnih končičev simpatičnega živčnega sistema.

LOJNICE

Žleze lojnice najdemo na vseh predelih kože, razen na dlaneh in podplatih. Izvodi se bodisi odpirajo v dlačne/lasne mešičke, bodisi neposredno na površino epidermisa (ustnice, glans penis, prepucij, na bradavicah in areolah dojke, na malih sramnih ustnicah in na vekah – Meibomove in Zeisove žleze). Kjer so povezane z dlačnimi/lasnimi mešički, oblikujejo dlačno-lojnične enote. Izločajo holokrino. Na zunanem robu žleznih acinusov so izoprizmatске epitelijske celice (ponavadi en sloj nediferenciranih celic – nezreli sebociti), ki se delijo in premikajo proti notranjosti acinusa, kjer poteka terminalna diferenciacija v velike celice – v zrele sebocite. Zanje je značilna vakuolizirana citoplazma. Sebociti tvorijo lipide, ki so shranjeni znotraj njih kot maščobne kapljice. V bližini žleznega izvoda se jedra sebocitov skrčijo. V naslednjem koraku poteče avtofagija jedra in ostalih celičnih organelov. Celice razpadejo in izločijo sebum (mešanica lipidov: estri voskov, skvalen, holesterol, trigliceridi), ki masti povrhnjico kože in lase/dlake ter ima šibko protibakterijsko delovanje. V žleznih acinutih ne najdemo mioepitelijskih celic. Izvodi so odprti ali zaprti, izločajo sebum ali olje.

KLINIČNI POMEN

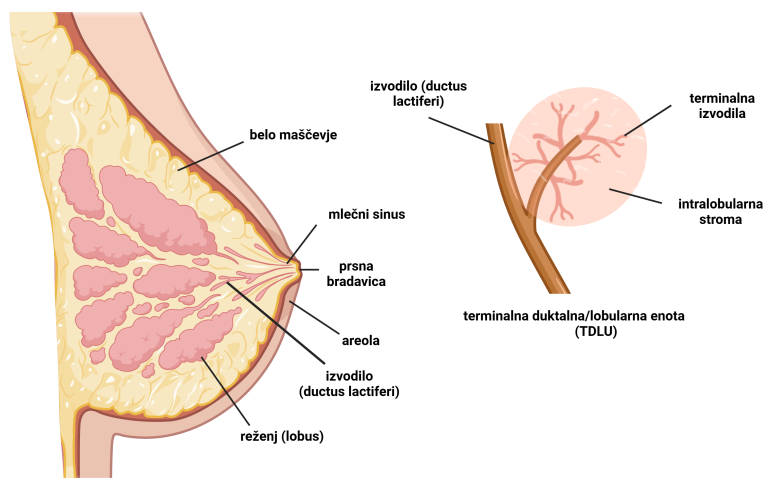
Akne so vnetna bolezen dlačno-lojnične enote. Ponavadi se pojavijo v puberteti zaradi porasta koncentracije testosterona pri moškem oz. porasta koncentracije ovarijskih in adrenalnih androgenov pri ženskem spolu. Pod vplivom androgenov je potek keratinizacije povrhnjice hitrejši, žleze lojnice pa tvorijo več sebuma, kar zapira žlezna izvoda. Na mestu zapore pride do bakterijske okužbe (povzročitelj anaerobni *Propionibacterium acnes*), ki vodi v lokalizirano vnetje.

ŽLEZI DOJKI

Dojki sta parni kožni žlezi. Razvijati se začeta prenatalno v 4. embrionalnem tednu. V 6. embrionalnem tednu pride do vgreznjenja površinskega ektoderma v 2 ventralno potekajoči mlečni črti, ki potekata od pazduh do dimelj. Po 8. embrionalnem tednu ostane le še del, ki leži v višini 4. medrebrnega prostora. Pod vplivom materinih estrogenov in progesterona do konca nosečnosti nastaja zasnova za mlečno žlezo. Ob koncu nosečnosti se zaradi močnega delovanja materinih hormonov posteljice in fetalnega prolaktina žleza izboči in lahko 2–3 tedne izloča kolostrumu podobno tekočino. Nato to izločanje preneha in žleza preide v obdobje mirovanja, ki traja do pubertete. Vezivo, maščevje in gladka mišičnina prsne bradavice so mezodermalnega izvora.

Histološka zgradba in funkcija dojke sta odvisni od spola, starosti in hormonskega stanja. Dojka je zgrajena iz epitelijskega dela, ki ga predstavlja žlezno tkivo (parenhim), in vezivnega dela (stroma in interlobularno maščevje), ki daje dojki oporo in čvrstost. Žlezni parenhim ima cevasto-mešičkasto (tubuloalveolarno) zgradbo. Osnovna enota dojke je TDLU, t. i. terminalna duktalna/lobularna enota (*angl* terminal duct lobular unit), ki je sestavljena iz režnjiča (lobulusa) in izvoda. Režnjiče pri ženskah v rodni dobi sestavljajo številne slepe zaprte veje – alveoli. Režnjiči se združujejo v režnje (lobuse), ki so grozdasto oblikovani. Iz njih vodijo izvodi (*ductuli lactiferi*), ki se pred vstopom v bradavico razširijo v mlečne sinuse (*sinus lactiferus*). Dojko sestavlja

15–25 režnjev, ki jih ločujejo vezivni pretini. Prsna bradavica (mamila) je stožčasto oblikovani podaljšek sluznice mlečnih sinusov, ki ga oblikujejo v vezivo vloženi snopi gladke mišičnine, ki potekajo vzporedno z mlečnimi sinusi. Na njej se odpirajo mlečna izvodila. Koža prsne bradavice je neporaščena. Vsebuje številne lojnice, dišavnice in proste živčne končiče (Ruffinijeva telesca in Krausejeve končne betiče). Areola je bolj pigmentirana krožna površina kože, ki obdaja bazo prsne bradavice. Na površino areole se odpirajo velike lojnice – Montgomeryjeve žleze (Slika 11.10).



Slika 11.10. Dojka.

Do pubertete sta dojki pri obeh spolih podobni. Po puberteti se pri obeh moškega spola razvoj dojke ustavi, pri obeh ženskega spola pa se nadaljuje. Rast in delovanje mlečnih žlez uravnavajo hormoni hipofize in jajčnikov. Odgovor epiteljskih celic na ciklične spremembe hormonov omogoča prisotnost estrogenskih in progesteronskih receptorjev na njihovi površini. Tkivo dojke se zato nekoliko spreminja tudi med rednimi mesečnimi cikli. Pri ženskah opisujemo 5 razvojnih faz tkiva dojke:

1. **Juvenilna faza:** pred puberteto sestavlja žlezni parenhim dojke rudimentaren sistem izvodil, ki ga pokriva dvoskladni epitelij. Bazalni sklad oblikujejo izoprizmatске celice, povrhnji sklad pa ploščate celice.
2. **Inaktivna faza:** zaradi povišane ravni estrogenov ob nastopu pubertete pride najprej do podaljšanja sistema izvodil. Na koncu sistema izvodil se oblikujejo alveolne zasnove. Pod vplivom hormonov se v alveolah diferencirajo tri vrste alveolarnih celic – površinske (luminalne) celice, bazalne celice in mioepiteljske celice. Dojka ostane takšna do nosečnosti.
3. **Aktivna faza:** med nosečnostjo poteka intenzivna rast sistema izvodil, režnjičev in alveolov pod vplivom hormonov rumenega telesca, posteljice in prolaktina. Majhna izvodila imajo izoprizmatški epitelij, ki leži na tanki bazalni membrani. Večja izvodila so pokrita z večskladnim izoprizmatškim do visokoprizmatškim epitelijem, ki postane v končnem delu ob izstopu iz bradavice večskladen in ploščat. V drugi polovici nosečnosti se dojka povečuje zaradi dilatacije alveolov in hipertrofije mioepiteljskih celic, veziva in maščevja. Po porodu se epiteljske celice preoblikujejo v sekrecijske celice, ki so visokoprizmatške oblike z apikalnimi vakuolami. Prvi izloček je kolostrum, ki je bogat z imunoglobulini IgA (protitelesi), le-ti omogočajo pasivno zaščito novorojenca. Žlezne celice dojke izločajo apokrino (izločanje maščob v mleko) in merokrino (izločanje beljakovin v mleko).

4. **Regresivna faza:** po koncu dojenja se dojka zmanjša na račun zmanjšanja velikosti in števila (apoptoza) žleznih epitelijskih celic, alveoli in izvodila pa se ne vrnejo v celoti v stanje pred nosečnostjo.
5. **Senilna faza:** v menopavzi pride zaradi znižane ravni spolnih hormonov do regresije tako žleznega epitelijskega kot tudi vezivne strome. Sistem izvodil ostane, režnjiči pa se skrčijo in kolabirajo. Poveča se količina maščevja.

KLINIČNI POMEN

Rak dojk je najpogostejši rak pri ženskah. Skoraj vedno vznikne v epitelijskih celicah terminalnih režnjičev žlez. Najpogostejši podtip je invazivni duktalni karcinom. Rakavo spremenjene celice intralobularnih izvodil vdrejo v okolišnje vezivo. Spremembo lahko zatipamo kot čvrsto in nepremakljivo maso. Rak dojk zaseva po limfi v bezgavke in po krvnih žilah v pljuča, možgane in kosti. Zgodnjemu odkrivanju bolezni je namenjen državni presejalni program za rak dojk (DORA). V program so vabljene vse ženske med 50. in 69. letom, ki so na 2 leti vabljene na mamografijo, tj. rentgensko slikanje dojk. Posameznice in posamezniki, ki so zaradi družinskega pojavljanja raka dojk in določenih drugih dejavnikov tveganja bolj ogroženi za pojav raka dojk, začnejo redne preventivne preglede z dopolnilno slikovno diagnostiko opravljati že prej.

LASJE

Lase lahko opišemo kot keratinske izrastke, ki rastejo iz lasnih mešikov. Njihova rast ni kontinuirana, ampak je ciklična. Opisujemo 3 faze: anageno, katageno in telogeno. Anagena faza predstavlja razmeroma dolgo obdobje rasti lasu, ko so celice mitotsko aktivne. V katageni fazi pride do regresije lasne čebulice in zaustavitve rasti lasu. Telogena faza predstavlja različno dolgo obdobje neaktivnosti, v katerem las odpade. Lasni mešiček ima terminalno razširitev – lasno čebulico, ki jo prehranjuje vezivna papila. Vezivno papilo obdajajo matriksne celice, ki oblikujejo notranjo in zunanjo lasno ovojnico. Bazalna membrana postane zadebeljena in jo imenujemo steklasta kožica. V predelu lasnega bulbosa (čebulice) se celice hitro delijo in tvorijo korenino lasu. Sledijo procesi keratinizacije, kopičenja melanina in končne diferenciacije celic matriksa lasne korenine. Glede na vrsto in količino keratinov v celicah ločimo celice sredice lasu, celice skorje lasu in celice lasne povrhnjice (kutikule). Količina keratina narašča od notranjosti proti zunanosti lasu. Funkcija las oz. dlak je zaščita, toplotna izolacija in tipna zaznava. Pri človeku je opazna redukcija teh funkcij, razen na lasišču, kjer imajo lasje znaten pomen pri uravnavanju toplote.

NOHTI

Nohtno korenino oblikuje nohtni matriks deležih se in diferencirajočih se keratinocitov. Proces keratinizacije je podoben kot pri laseh, le da ne pride do kopičenja melanina (nohti so prosojni). Nohtna plošča je pričvrščena na nohtno posteljico, ki je zgrajena iz bazalne in trnaste plasti epidermisa in se po njej premika naprej tekom rasti nohta. Za razliko od las, pa nohti ne prestopajo rastejo. Pomagajo pri prijemanju majhnih predmetov in rokovanju z njimi.

VIRI

1. Mescher, A. L. (2024) Junqueira's basic histology: Text and atlas, seventeenth edition. 17th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education.
2. Mills, S. (2019) Histology for pathologists. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins.

3. Lopez-Ojeda, W. (2022) Anatomy, skin (integument), StatPearls [Internet]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441980/> (Accessed: 28 March 2024).
4. Presejanje za raka dojk, DORA. Available at: https://dora.onko-i.si/presejanje_za_raka_dojk (Accessed: 28 March 2024).
5. Radiol Oncol 2004; 38(Suppl 1): S51-S7
6. Radiol Oncol 2001; 35(Suppl 1): S44-S50

12

ENDOKRINE ŽLEZE

(Glandulae sine ductibus)

Danijel Petrovič, Jernej Letonja

Endokrini sistem uravnava presnovne aktivnosti v telesu, torej skrbi za **homeostazo**. Endokrini sistem je prav tako soudeležen pri uravnavanju rasti in razvoja.

Endokrini sistem tvorijo **endokrine žleze** in **difuzni endokrini/nevroendokrini sistem**. Celice endokrinega sistema izločajo hormone v medceličnino in preko nje v kri (**endokrina sekrecija**). Po krvi se hormoni prenesejo do tarčnih organov in tkiv, kjer učinkujejo. Endokrine žleze nimajo izvodil.

Načini sekrecije

Poleg **endokrine** sekrecije, ko celice izločajo hormone v intersticij, poznamo še **avtokrino** in **parakrino** sekrecijo.

Pri **avtokrini** sekreciji celice izločajo hormone, ki delujejo na njen lastni receptor (ista celica oz. isti tip celice).

Pri **parakrini** sekreciji celice izločajo hormone, ki delujejo na bližnje celice.

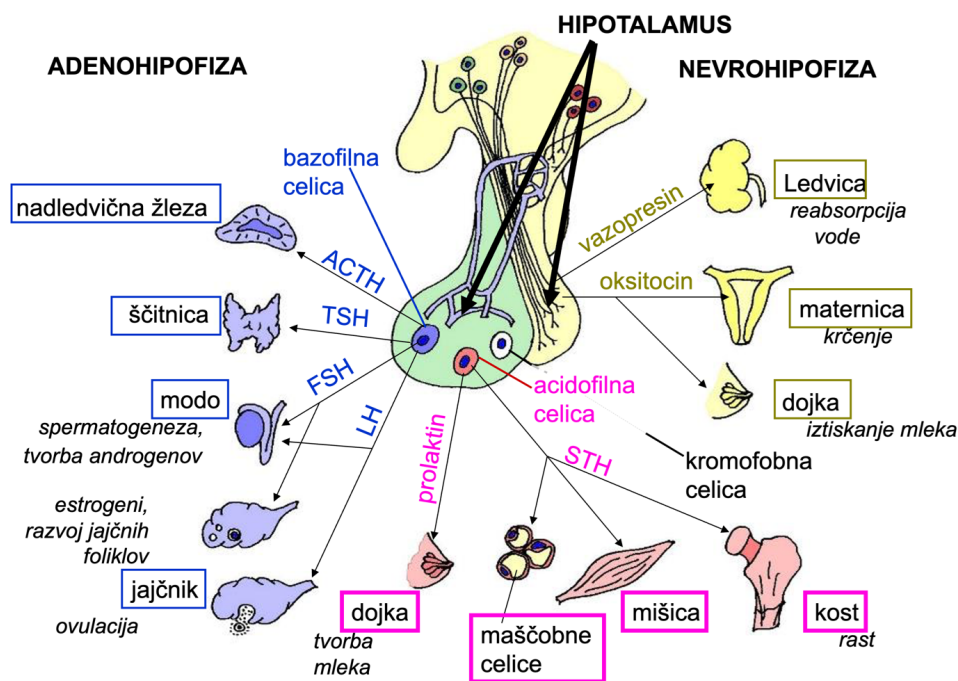
Če hormon izloči živčna celica in ga po svojem aksonu izloči v kri, govorimo o **nevrosekreciji**.

K **endokrinim žlezam** prištevamo hipofizo s hipotalamusom, češeriko, ščitnico, obščitnice, nadledvični žlezi, endokrini del trebušne slinavke, spolne žleze in v nosečnosti posteljico (Slika 12.1).

Skupki endokrinih celic so tudi v sluznici prebavil, sluznici bronhov, izvodilih slinavk in tudi v steni nekaterih žil.

Hormoni se razlikujejo po kemični zgradbi. Lahko so **proteini**, **polipeptidi** (npr. inzulin, glukagon), **aminokislinski derivati** (npr. tiroksin, adrenalin, noradrenalin) ali steroidi (npr. hormoni skorje nadledvične žleze).

Sproščeni hormon se veže na specifične **receptorje**. Hormoni se vežejo na **receptorje na celični površini proteina** (polipeptidni hormoni) ali pa na **receptorje v citoplazmi** (steroidni hormoni, tiroidni hormoni).



Slika 12.1. Endokrine žleze – odnos med hipotalamusom, hipofizo, endokrinimi žlezami ter tarčnimi organi.

Hipotalamus (*hypothalamus*)

Hipotalamus uravnava delovanje endokrinega in živčnega sistema. Predstavlja skupek nevronov (**tuberalna jedra**), ki proizvajajo **peptidne** hormone. Peptidni hormoni se preko aksonov tuberalnega jedra prenesejo do **mediane eminence** (*eminencia mediana*), kjer se izločijo v **hipotalamo-hipofizni portalni sistem**.

Hipotalamo-hipofizni portalni sistem sestoji iz 2 **kapilarnih pletežev**, ki ju tvorijo fenestrirane kapilare. **Primarni kapilarni pletež** dobiva kri iz zgornje hipofizne arterije (veja notranje karotidne arterije). Primarni kapilarni pletež je v **mediani eminenci**. Kapilare se združijo v venski sistem (venule), po katerem potuje kri v **sekundarni kapilarni pletež**, ki je v **distalnem delu adenohipofize** (*pars distalis*). Od tod se kri drenira v **hipofizno veno**.

Poznamo več peptidnih hormonov hipotalamusa in bioaktivnih substanc, ki vplivajo na sproščanje adenohipofize (Tabela 12.1). Peptidni hormoni hipotalamusa imajo spodbujevalni ali zaviralni učinek (**sproščevalni hormoni**, **zaviralni hormoni**).

Tabela 12.1: Peptidni hormoni hipotalamusa in bioaktivne substance, ki vplivajo na sproščanje adenohipofize.

Peptidni hormoni, ki učinkujejo na adenohipofizo	Kratica	Tarčne celice	Barvanje s HE	Učinek
Sproščevalni hormon kortikotropina	CRH	kortikotropne	bazofilne	povečano sproščanje ACTH
Sproščevalni hormon somatotropina	GHRH	somatotropne	acidofilne	povečano sproščanje STH
Sproščevalni hormon gonadotropinov - gonadoliberin	GnRH, LHRH	gonadotropne	bazofilne	povečano sproščanje FSH/ LH
Sproščevalni hormon tireotropina	TRH	tirotropne	bazofilne	povečano sproščanje TSH
Zaviralni hormon somatotropina – somatostatin	SRIF	somatotropne	acidofilne	zmanjšano sproščanje STH
Druge bioaktivne substance, ki vplivajo na sproščanje adenohipofize				
Dopamin	DA	laktotropne	acidofilne ali kromofobne	zmanjšano sproščanje prolaktina

Legenda: ACTH-adrenokortikotropni hormon, STH-somatotropni hormon (rastni hormon), FSH-folikle stimulirajoči hormon, LH-luteinizirajoči hormon, TSH-tirotropni hormon

Dve hipotalamični jedri (**supraoptično in paraventricularno**) izločata 2 hormona (okситocin in vazopresin), ki se shranita in nato izločata v nevrohipofizi.

Žilje

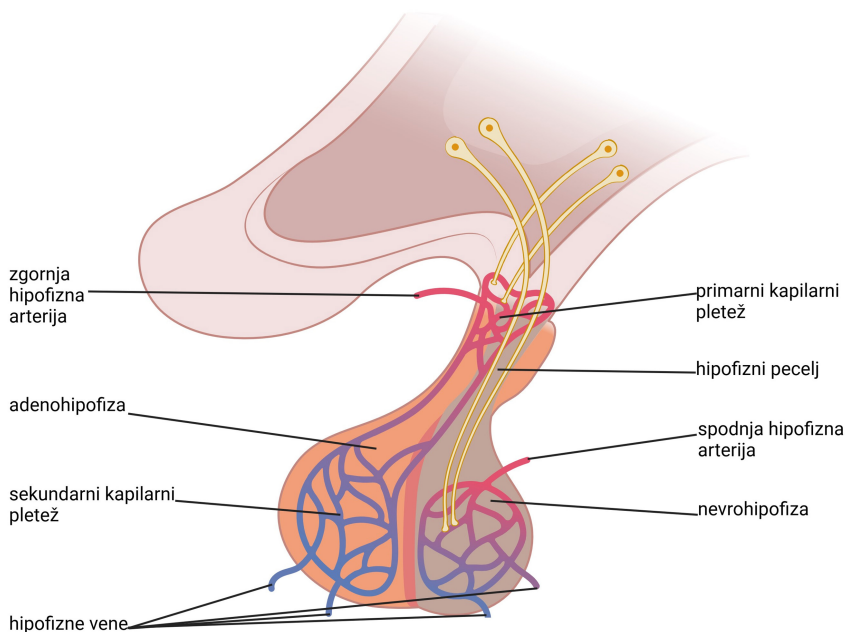
Hipotalamo-hipofizni portalni sistem prinaša hormone hipotalamusa do adenohipofize, kjer lahko spodbudijo ali zavrejo aktivnost celic.

Hipotalamo-hipofizni portalni sistem tvori 2 kapilarna pleteža (primarni in sekundarni) iz fenestriranih kapilar, ob teh pa je še 3. kapilarni pletež v nevrohipofizi (Slika 12.2).

Hipotalamo-hipofizni portalni sistem oskrbuje **zgornja in spodnja hipofizna arterija**, ki sta veji notranje karotidne arterije.

Primarni kapilarni pletež je v mediani eminenci. Kapilare se združijo v sistem manjših žil (venska mikrocirkulacija iz venul) in kri teče v **sekundarni kapilarni pletež**. Sekundarni pletež v distalnem delu adenohipofize (*pars distalis*) je večinoma venski, saj ga le v manjšem delu oskrbuje arterijski žilni sistem (manjše veje spodnje hipofizne arterije). Kri iz sekundarnega kapilarnega pleteža distalnega dela adenohipofize teče v **hipofizno veno**.

Žilna oskrba **zadnjega dela hipofize (nevrohipofize)** je neposredno iz spodnje hipofizne arterije (arterijska kri). Kri iz kapilarnega pleteža v nevrohipofizi teče v **hipofizno veno**.



Slika 12.2. Žilna oskrba hipofize.

HIPOFIZA (HYPOPHYSIS)

Hipofiza (možganski privesek, *hypophysis*) sodi med najpomembnejše endokrine žleze, saj je funkcionalno v zvezi s skoraj vsemi ostalimi endokrinimi žlezami v telesu. Hipofiza ima obliko graha, je velika približno 1 cm v premeru in teža do 5 g.

Leži pod hipotalamusom, s katerim je povezana s hipofiznim pecljem.

Na hipofizi ločimo sprednji žlezni del (adenohipofizo) in zadajšnji živčni del (nevrohipofizo).

Adenohipofiza (*lobus anterior* hipofize) je iz 3 delov: **distalnega dela** (*pars distalis*), **intermediarnega dela** (*pars intermedia*), ki je pri človeku slabše razvit, ter **tuberalnega dela** (*pars tuberalis*), to je plast celic, ki se nadaljuje spredaj navzgor v hipofizni pecelj (Slika 12.3).

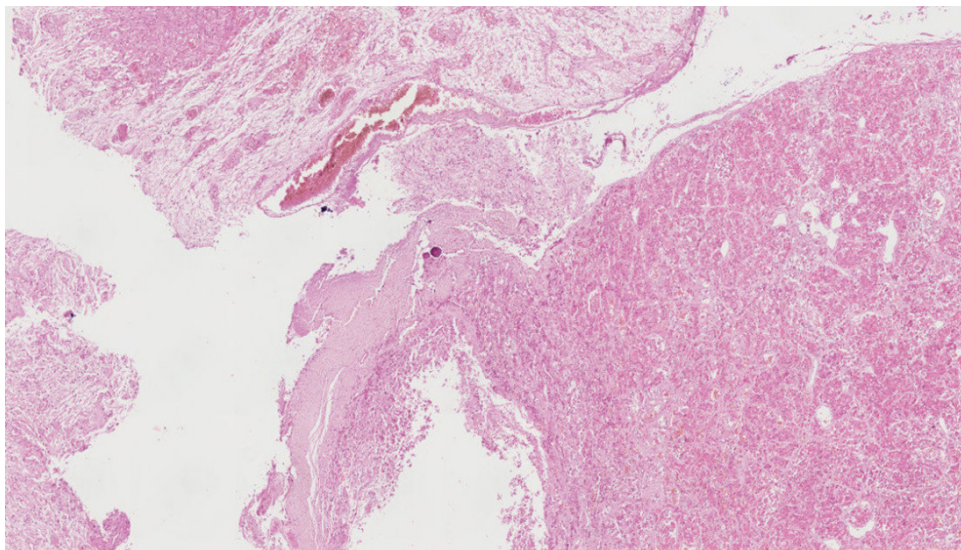
Nevrohipofiza (*lobus posterior*) je sestavljena iz **nevralnega lobusa** (*pars nervosa*), ležečega za adenohipofizo, **nevralnega peclja** (*infundibulum*), preko katerega potujejo aksoni iz hipotalamičnih jeder (supraoptičnega in paraventrikularnega) in **mediane eminence** (*eminentia mediana*). Nevralni peclj predstavlja povezavo hipotalamusa z nevrlnim lobusom nevrohipofize.

Žlezni del ali adenohipofiza

Žlezni del ima 3 dele: sprednji del, srednji del in tuberalni del.

Adenohipofizo obdaja tanka **vezivna kapsula**, glavnino tkiva pa tvorijo **epitelijska gnezda celic**, med katerimi so številna **retikulinska vlakna**. Tkivo je **bogato ožiljeno**, v njem pa so **fenestrirane kapilare**.

V adenohipofizi ločimo **5 vrst endokrinih celic**: (somatotropne, laktotropne, kortikotropne, tiotropne, gonadotropne), ki uravnavajo sekrecijo drugih endokrinih žlez. V adenohipofizi si po pogostnosti sledijo: somatotropne (do 50 % vseh celic), laktotropne (do 25 % vseh celic), kortikotropne (15–20 % vseh celic), tiotropne (5 % vseh celic) in gonadotropne celice (10 % vseh celic).



Slika 12.3. Hipofiza.

Po barvanju s HE ločimo **kromofilne** in **kromofobne** celice. Kromofilne celice, ki sprejemajo kislo barvilo eozin, so acidofilne, kromofilne celice, ki se obarvajo z bazičnim barvilom hematoksilinom modro, so bazofilne.

Acidofilne celice izločajo **rastni hormon** (somatotropin; somatotropne celice), ki pospešuje rast organizma, in **prolaktin** (laktotropne celice), ki pospešuje rast in sekrecijo mlečnih žlez.

Bazofilne celice izločajo **kortikotropne hormone** (kortikotropne celice), **folikle stimulirajoči hormon** (gonadotropne celice), **luteinizirajoči hormon** (gonadotropne celice), **tiotropni hormon** (tiotropne celice).

Citoplazma **kromofobnih celic** se ne obarva. V **citoplazmi je malo ali sploh nič zrnč**, jedro pa je dobro vidno. Verjetno iz njih nastanejo ostale celice adenohipofize.

Kortikotropne celice izločajo **propiomelanokortin (POMC)**, prekursor adrenokortikotropnega hormona (ACTH), ki se cepi v **ACTH** (spodbudi izločanje skorje nadledvične žleze), **beta lipotropin (BLPH)** (spodbuja lipolizo), **melanocyte stimulirajoči hormon (MSH)**, endorfin, enkefalin.

Gonadotropne celice izločajo **folikle stimulirajoči hormon (FSH)**, ki spodbuja folikle, in **luteinizirajoči hormon (LH)** ali **intersticijske celice stimulirajoči hormon (ICSH)** ki spodbuja delovanje Leydigovih celic.

Tiropne celice izločajo **tiotropin (TSH)**, ki spodbuja delovanje ščitnice.

Intermediarni del (*pars intermedia*) **adenohipofize** je majhen in leži med distalnim delom adenohipofize in nevrohipofizo. V njem so izoprizmatске in visokoprizmatске celice ter **mešički (folikli)**. Mešički so obdani z izoprizmatским epitelijem in vsebujejo eozinofilni koloid (Slika 12.4).

Celice intermediarnega dela adenohipofize izločajo različne hormone, kot so ACTH (bazofilne celice), LH (bazofilne celice) in FSH (bazofilne celice).

V **tuberalnem delu adenohipofize** so podobne celice kot v sprednjem delu. V tem delu prevladujejo gonadotropne celice (bazofilne celice), poleg njih pa najdemo tudi kortikotropne celice (bazofilne celice) in posamezne tiotropne celice (bazofilne celice). V tuberalnem delu kot tudi drugod v adenohipofizi lahko najdemo **folikle**.

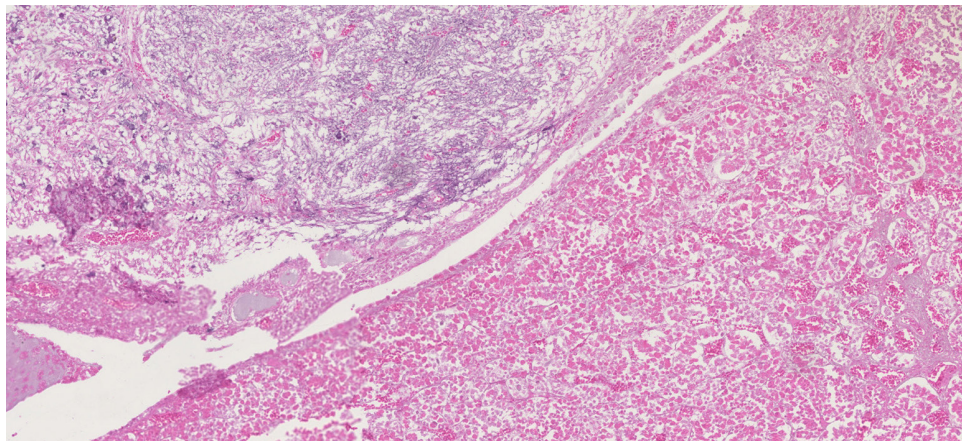
Nevrohipofiza (*lobus posterior*) je sestavljena iz **nevralnega lobusa** (*pars nervosa*), ležečega za adenohipofizo, **nevralnega pecjla** (*infundibulum*), preko katerega potujejo aksoni iz hipotalamičnih jeder (supraoptičnega in paraventrikularnega) in **eminencije mediane** (*eminentia mediana*). Nevralni pecelj predstavlja povezavo hipotalamusa z nevrlnim lobusom nevrohipofize (Slika 12.4).

Nevrohipofizo sestavljajo **nevroglijske celice (pituiciti)**, ki so podobne astrocitom, in **nemineralizirani aksoni** sekrecijskih nevronov (nevrosekrecija), ki ležijo v 2 jedrih hipotalamusa (supraoptično in paraventrikularno). Nevrohipofiza ne vsebuje sekrecijskih celic. Nevrohipofiza je **dobro ožiljena**, v njej pa so **fenestrirane kapilare**.

V nevrohipofizi se shranjujeta in izločata 2 hormona, **antidiuretični hormon (ADH) oz. arginin vazopresin in oksitocin**. Hormona potujeta po aksonu in se kopičita v razširjenih delih aksonov. Te razširitve imenujemo nevrosekrecijska ali Herringova telesa.

Proizvajanje **antidiuretičnega hormona** poteka v **supraoptičnem jedru hipotalamusa**. ADH nato potuje v nevrohipofizo, kjer se izloči. ADH povečuje reabsorpcijo vode v zbiralcih ledvic in proti koncu distalnih cevč ter povečuje tonus žil.

Oksitocin nastaja v **paraventrikularnem jedru hipotalamusa**, potuje v nevrohipofizo, kjer se izloča. Oksitocin spodbuja sekrecijo mleka iz mlečnih žlez in povečuje krčenje maternice v puerperalnem obdobju.



Slika 12.4. Hipofiza – pars distalis desno, vmes intermediarni del adenohipofize s folikli, levo zgoraj je neurohipofiza. Barvanje po Gömöri-Bergmannu.

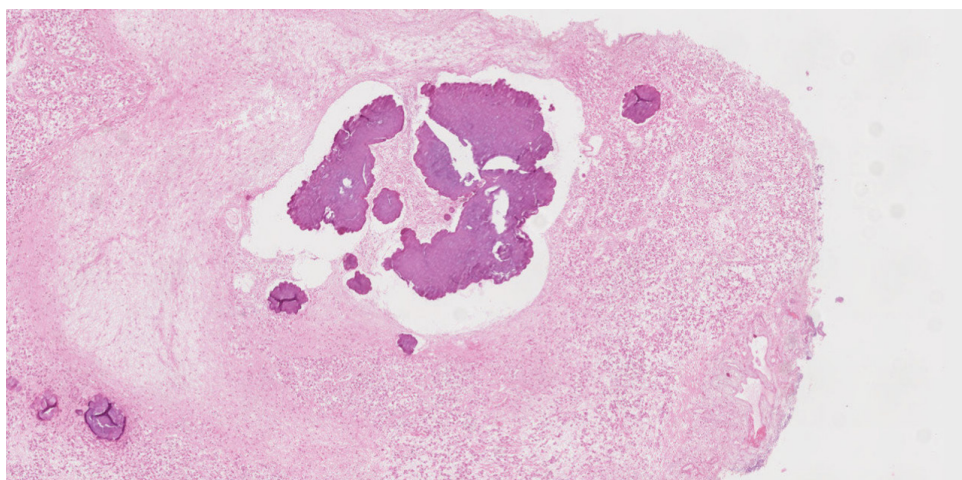
ČEŠERIKA ALI EPIFIZA (*GLANDULA PINEALE*)

Epifiza je žleza je na zadnjem koncu kaloznega korpusa (*corpus callosum*) možganov v strehi tretjega ventrikla. Pokriva jo **arahnoidna ovojnica**. Vezivni pretini jo delijo na režnjiče. V pretinih potekajo drobne žile (**fenestrirane kapilare**).

Epifiza se sestoji iz 2 glavnih tipov celic: **pinealocitov in intersticijskih celic** – astrocitom podobne celice nevroglije. Intersticijskih (nevroglijskih) celic je 5 % od vseh celic. V epifizni so številna **nemielinizirana živčna vlakna**, ki delajo sinapse s pinealociti. Epifizo oživčujejo postganglijski simpatični nevroni iz zgornjega vratnega ganglija (*ggl. cervicale sup.*).

Običajne spremembe v epifizni, ki so povezane s starostjo, so zunajcelične formacije s kopičenjem kalcija, t.i. **možganski pesek** (*acervulus cerebri*), ki je viden na rentgenogramu glave (Slika 12.5).

Pinealociti tvorijo melatonin ponoči in serotonin podnevi. Epifiza sproži ritmične spremembe v sekreciji hipotalamusa, hipofize in gonad.



Slika 12.5. Epifiza.

ŠČITNICA (GLANDULA THYROIDEA)

Ščitnica je sestavljena iz 2 stranskih režnjev in veznega dela, istmusa. Obdana je s tanko vezivno ovojnico, iz nje pa vdirajo v notranjost žleznega parenhima **vezivni pretini** z žilami in živci, ki razdelijo ščitnico na različno velike **režnjiče**.

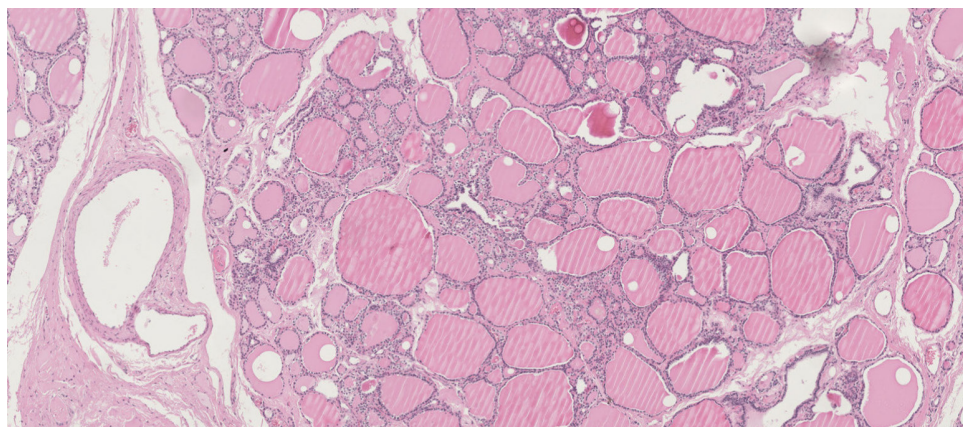
Režnjiči so sestavljeni iz okroglastih tvorbo, **folikov**. Folikle obdaja **folikularni epitelij (tirociti)**, v notranjosti folikla pa je eozinofilni **koloid**. Folikli so funkcionalna enota ščitnice, kjer se tvorijo ščitnični hormoni. Med folikli je rahlo vezivo s fenestriranimi kapilarami (Slika 12.6).

Folikularni epitelij leži na bazalni lamini in je po obliki lahko ploščat, izoprizmatški ali visokoprizmatški. Višina epitelija je odvisna od aktivnosti ščitnice in se veča s sekrezijsko aktivnostjo tirocita. Na aktivnost tirocitov vpliva hormon **TSH**, ki ga izloča adenohipofiza. Pri bolj aktivni ščitnici prevladujejo tirociti, ki so po obliki visokoprizmatški, pri manj aktivni ščitnici pa tirociti, ki so po obliki ploščati.

Tirociti tvorijo in sproščajo 2 ščitnična hormona **trijodtironin (T3)** in **tetrajodtironin (T4 ali tiroksin)**, ki se skladiščita v koloidu, kjer sta vezana na **tiroglobulin**. Tiroglobulin je jodinirani glikoprotein, ki predstavlja zalogo ščitničnih hormonov. Ščitnična hormona uravnava presnovo, vplivata na tvorbo toplote v telesu in sta potrebna za rast telesa in pravičen razvoj centralnega živčevja.

Sintezo tiroglobulina kontrolirata hipofiza in hipotalamus. Nizke koncentracije T3 v krvi stimulirajo hipotalamus k tvorbi TRH, ki nato spodbudi adenohipofizo k tvorbi in izločanju TSH. TSH spodbudi sintezo tiroglobulina v tirocitih in njegovo sproščanje v koloid. Tiroglobulin nima hormonske aktivnosti, vendar iz njega nastaneta oba ščitnična hormona, T3 in T4. Tirociti s pomočjo endocitoze privzamejo jodirani tiroglobulin iz koloida. Endocitotski vezikli v tirocitih se zlijejo z lizosomi. Lizosomske proteaze razgradijo tiroglobulin in tako se sprostita aktivni obliki hormona (T3, T4), ki gresta v kapilare in s tem v sistemski krvni obtok. Ščitnična hormona se v plazmi vežeta na beljakovino TBG (*angl.* thyroxin-binding protein) in albumin.

Poleg tirocitov najdemo v ščitnici še **parafolikularne celice**. Ležijo med folikularnim epitelijem in med folikli. Imajo blede citoplazmo. V preparatih, barvanih s HE, jih težko prepoznamo, lažje pa jih prikažemo imunohistokemično. Proizvajajo hormon **kalcitonin**, ki zavira delovanje osteoklastov (osteoklasti imajo receptorje za kalcitonin) in znižuje raven kalcija v krvi.



Slika 12.6. Ščitnica.

OBŠČITNICE (GLANDULAE PARATHYROIDEAE)

Obščitnice so navadno 4 in ležijo na zadnji strani ščitnice na zgornji in spodnji strani obeh režnjev. Žlezo obdaja tanka **vezivna ovojnica**. Parenhim obščitnic sestavljajo 3 vrste celic: glavne celice, oksifilne celice in adipociti. V medceličnini je rahlo vezivo s kolagenskimi in elastičnimi vlakni, fenestrirane kapilare, fibroblasti, mastociti in posamezni limfociti.

Glavne celice so poligonalne celice z okroglimi jedri in blede citoplazmo. Glavne celice proizvajajo parathormon (PTH) (Slika 12.7).

Pri zdravem odraslem je 80 % glavnih celic v mirujoči fazi. Ob hiperkalcemiji je neaktivnih lahko celo 100 % glavnih celic.

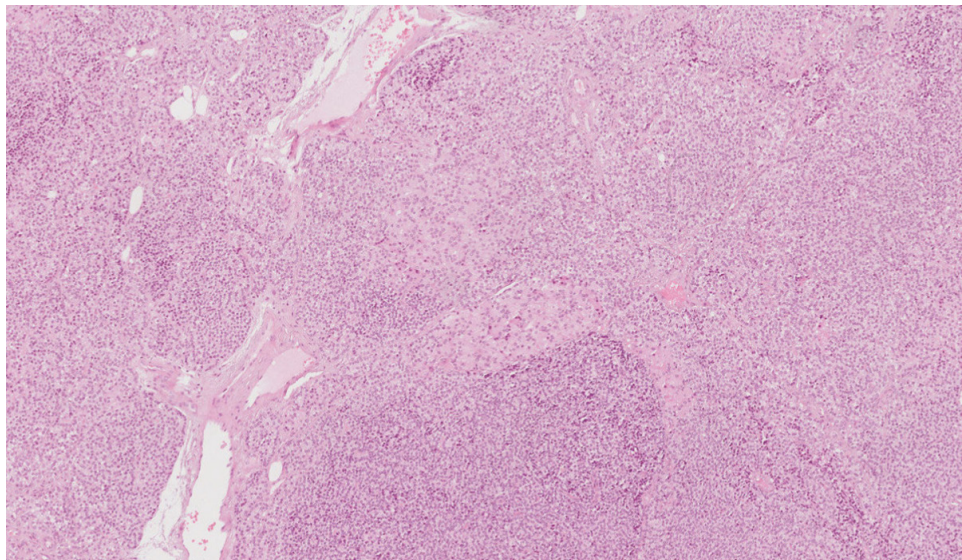
Ob hipokalcemiji in povečani potrebi po kalciju, ki traja dalj časa (npr. pri ledvični insuficienci), se glavne celice pomnože (hiperplazija celic) na račun adipocitov.

Parathormon zvišuje raven kalcija v krvi. Spodbuda za izločanje kalcija iz žleze pa je znižana raven kalcija v krvi (hipokalcemija).

Receptorje za PTH imajo osteoblasti. PTH poveča aktivnost osteoblastov, kar ima dva učinka: 1. poveča resorpcijo kosti, ki zato zviša koncentracijo kalcija, 2. pod plivom PTH-ja osteoblasti proizvajajo osteoklaste stimulirajoči dejavnik. Ob teh učinkih na osteoblaste ima PTH še druge učinke, vpliva namreč na aktiviranje vitamina D (na ta način poveča absorpcijo kalcija v tankem črevesu), in deluje na ledvice (poveča reabsorpcijo kalcija v distalnih zvitih cevkah).

Oksifilne celice (*sinonim onkociti*) so večje kot glavne celice in jih je manj kot glavnih celic. Njihova citoplazma se obarva eozinofilno; eozinofilija je posledica številnih mitohondrijev. Oksifilne celice so lahko posamezne ali pa so v otočkih. Oksifilne celice se pojavijo po 6. letu starosti in so še dokaj redke v puberteti. Njihovo število se večja s staranjem.

Oksifilne celice niso hormonsko aktivne.



Slika 12.7. Obščitnica.

NADLEDVIČNA ŽLEZA (GLANDULA SUPRARENALIS)

Nadledvična žleza je parna žleza, ki leži nad obema ledvicama. Žlezo obdaja tanka **vezivna ovojnica**. Morfološko in funkcijsko je nadledvična žleza sestavljena iz 2 delov: iz skorje in sredice (Slika 12.8).

Skorja nadledvične žleze

Skorja nadledvične žleze je sestavljena iz več delov: klobčičaste, snopičaste in mrežaste cone ali plasti. Prehodi med plastmi niso ostri (med klobčičasto in snopičasto plastjo ter med snopičasto in mrežasto plastjo).

Klobčičasta ali glomerulozna cona (*zona glomerulosa*) je tanka plast neposredno pod vezivno ovojnico. Sestavljajo jo otočki celic, ki so po obliki izo- do visokoprizmatske. Otočke razmejuje tanka plast dobro ožiljene vezivne strome (fenestrirane kapilare). Citoplazma teh celic je acidofilna. Celice vsebujejo lipidne kapljice in dobro razvit gladki endoplazemski retikulum (sinteza steroidnih hormonov) ter slabo razvit zrnati endoplazemski retikulum.

Sintetizirajo in secernirajo **mineralokortikoide**, predvsem **aldosteron**, pa tudi nekaj deoksikortikosterona. Njegovo sekrecijo stimulira **angiotenzin II**. Aldosteron uravnava metabolizem natrija, kalija, klora in vode ter sodeluje pri uravnavanju krvnega tlaka (zvišuje krvni tlak in neposredno zvišuje koncentracijo kalija v krvi).

Snopičasta plast (*zona fasciculata*) je srednja in najširša plast skorje (predstavlja več kot 50 % skorje). Meje med celicami snopičaste plasti so jasne. Med stebričke celic je tanka plast vezivne strome s fenestriranimi kapilarami. V celicah snopičaste plasti so lipidi (holesterol, maščobne kisline, trigliceridi). Ti se med pripravo preparatov raztopijo, zato so te celice svetle.

V snopičasti plasti se tvorijo **glukokortikoidi** (**kortizol in kortikosteron**), ki se izločajo pod vplivom ACTH. Glukokortikoidi so vpleteni v presnovo beljakovin, maščob in ogljikovih hidratov.

Mrežasta ali retikularna plast (*zona reticularis*) je tretja plast skorje (predstavlja manj kot 25 % skorje), ki leži na meji s sredico. To plast tvorijo celice, urejene v anastomozirajočo mrežo, ki so dobro ožiljene (fenestrirane kapilare). Celice imajo jasno mejo, so manjše kot v snopičasti plasti, njihova citoplazma pa je acidofilna (oz. eozinofilna). Vsebujejo malo lipidov v citoplazmi. Rumenkastorjavo barvo jim daje **pigment lipofuscin**, ki se prikaže po barvanju s HE.

V mrežasti plasti se tvorijo pretežno **androgeni** (glavni androgen je dihidroepiandrosteron-DHEA) in tudi glukokortikoidi.

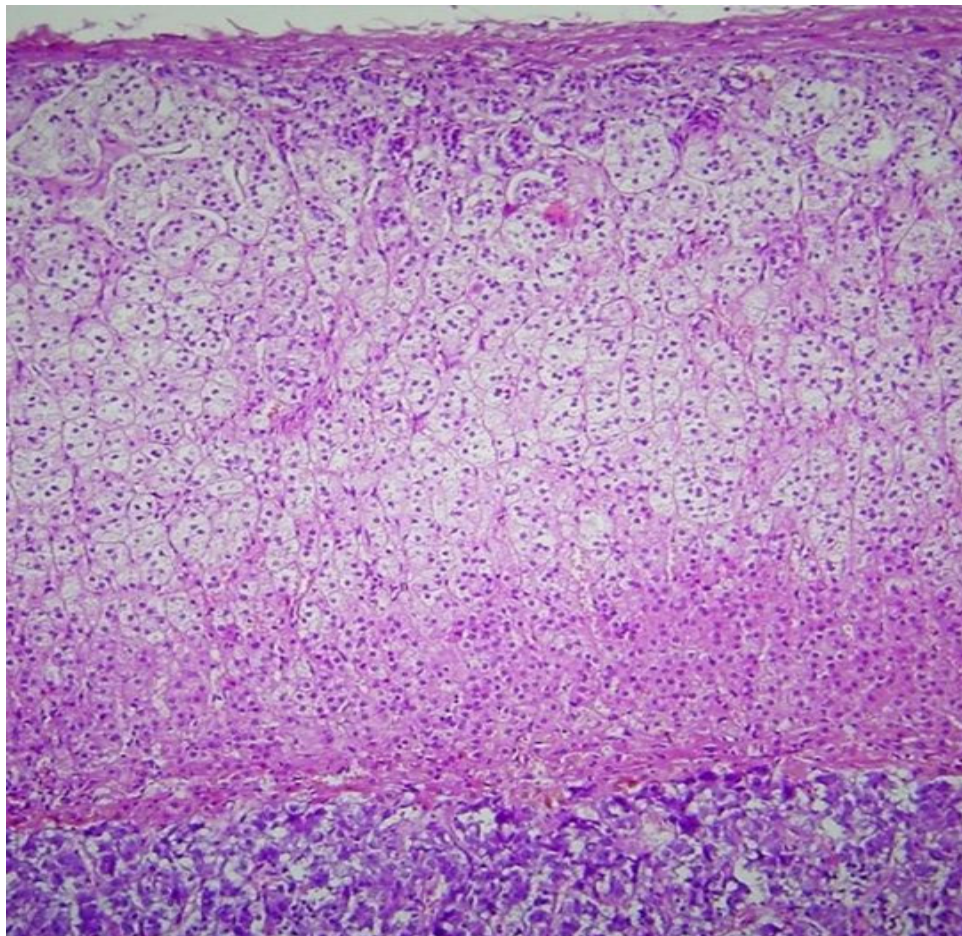
Sredica nadledvične žleze

Sredica (*medulla*) nadledvične žleze je osrednji del žleze. Obdaja jo skorja. Njena površina oz. teža predstavlja približno 10 % žleze. Prehod med skorjo in sredico je dokaj očiten, kajti retikularna plast je eozinofilna, sredica pa bazofilna. Sredica je del nevroendokrinega sistema. Vsebuje 2 tipa parenhimskih celic: kromafine in ganglijske celice. Kromafine celice, ki tvorijo kateholamina adrenalin in noradrenalin, predstavljajo večino celic sredice, medtem ko so ganglijske celice redke.

Kromafine celice (*sinonima feokromociti in medularne celice*) so poligonalne oblike z okroglimi jedri in zrnčasto bazofilno citoplazmo, v kateri sta shranjena adrenalin in noradrenalin. Jedra kromafinih celic so večja od jeder celic v skorji. Kromafine celice se združujejo v otočke in kratke stebričke (trabekule). Med kromafinimi celicami je **stroma**, ki jo tvori dobro ožiljeno vezivo. Kromafine celice so funkcijsko modificirani postganglijski nevroni, ki so izgubili svoj akson in dendrite, ter postali sekrecijske celice.

V sredici so med kromafinimi celicami razpršene **ganglijske celice**, ki so lahko posamezne ali pa v skupkih.

Zaradi vsebnosti kateholaminov v citoplazmi kromafinih celic se sredica intenzivno rjavo obarva z oksidirajočimi barvili (kalijev dikromat, železov klorid, ozmijev tetraoksid). To značilno obarvanje imenujemo **kromafina reakcija**.



Slika 12.8. Nadledvična žleza.

TREBUŠNA SLINAVKA (PANCREAS)

Trebušno slinavko sestavljata **eksokrini** in **endokrini del** (Slika 12.9). Endokrini del trebušne slinavke so **Langerhansovi otočki**, ki so razporejeni po celotnem delu trebušne slinavke. To so skupki endokrinih celic, ki so večinoma okrogle ali ovalne oblike (**kompaktni otočki**), lahko pa so bolj podolgovate oblike (**difuzni otočki**). Otočke obdaja tanka plast veziva (ne gre za pravo vezivno ovojnico), ki ločuje otočke od eksokrinega dela. Otočki so po videzu svetlejši od eksokrinega dela in so različno veliki.

V otočkih je več tipov **enteroendokrinih celic**, ki so različnih oblik, od izoprizmatске do poligonalne. Temno jedro leži v središču. Okolna citoplazma je bazofilna, čeprav se le blede obarva. Vsaka celica je v stiku z bogato okolno kapilarno mrežo (**fenestrirane kapilare**).

Vsaka enteroendokrina celica tvori le eno vrsto peptidnih hormonov (inzulin, glukagon, somatostatin, pankreatični polipeptid in grelin).

Poznamo 4 glavne tipe celic, ki jih razločujemo imunohistokemično, ne pa po barvanju s HE.

Celice B ali beta izločajo hormon **inzulin**. V Langerhansovih otočkih ležijo v središču in predstavljajo 60–70 % celic otočkov. Elektronski mikroskop prikaže dobro razvit zrnati endoplazemski retikulum (tvorijo peptidne hormone), izrazit Golgijev aparat in številna nevrosekrecijska zrnca.

Inzulin je anabolni hormon, ki usmerja glukozo iz krvi v celice, pospešuje njeno polimerizacijo v glikogen in tvorbo maščob.

Celice A ali alfa izločajo hormon **glukagon**. V Langerhansovih otočkih ležijo periferno in predstavljajo 15–20 % celic otočkov. Elektronski mikroskop prikaže dobro razvit zrnati endoplazemski retikulum (sekrecija proteinskih hormonov), izrazit Golgijev aparat in številna nevrosekrecijska zrnca, ki pa so manjša kot pri celicah B.

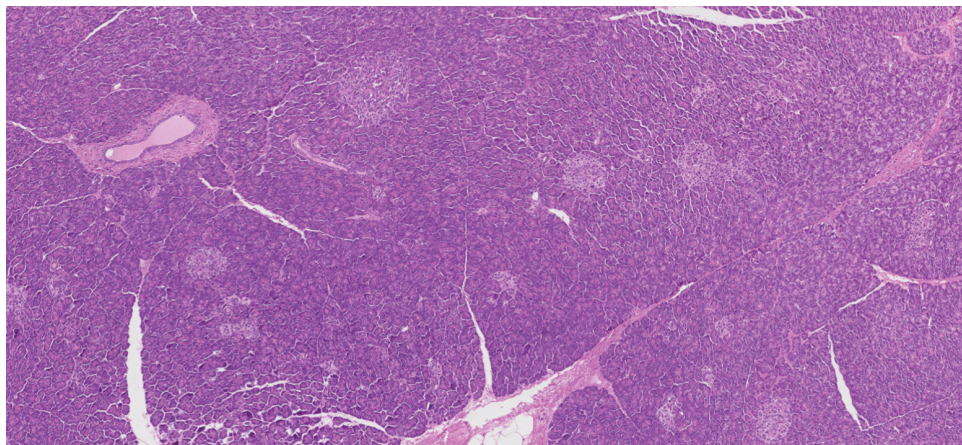
Glukagon je antagonist inzulina; viša krvni sladkor, zlasti s spodbujanjem glikogenolize in tudi glukoneogeneze v jetrih.

Celice D ali delta izločajo hormon **somatostatin**. V Langerhansovih otočkih jih najdemo povsod (nimajo značilne razporeditve) in predstavljajo 5–10 % celic otočkov.

Somatostatin zavira izločanje inzulina, glukagona in gastrointestinalnih hormonov.

Celice F ali PP izločajo **pankreatične polipeptide**. V Langerhansovih otočkih jih najdemo povsod (nimajo značilne razporeditve) in predstavljajo le 1–2 % celic v otočkih in steni prebavil.

Pankreatični polipeptidi spodbujajo izločanje glavnih (pepsinogenih) celic želodca ter zavirajo sekrecijo žolča in črevesno peristaltiko.



Slika 12.9. Trebušna slinavka.

Nevroendokrine celice zunaj Langerhansovih otočkov

Poleg enteroendokrinih celic v Langerhansovih otočkih najdemo posamezne enteroendokrine celice še zunaj teh otočkov. Najdemo jih lahko v izvodilih ter znotraj eksokrinega dela trebušne slinavke.

JAJČNIK (OVARIUM) IN MODO (TESTIS)

Pri obeh gre za parni žlezi. Njuna glavna funkcija je tvorba ženskih oz. moških gamet, prav tako pa sta oba tudi endokrini organa, ki tvorita spolne hormone (več v poglavju Spolovila).

Estrogen proizvajajo luteinske celice teka rumenega telesa v jajčniku. **Progesteron** tvorijo luteinske celice granulose rumenega telesa v jajčniku.

Testosteron tvorijo Leydigove celice v modih.

Endokrino funkcijo ima tudi **posteljica**, ki tvori hormone **progesteron** in **estrogen** (do 11. tedna ga tvori rumeno telo, nato posteljica) ter **humani horijev gonadotropin**.

Difuzni neuroendokrini sistem

Poleg neuroendokrinih celic, ki so združene v tkiva, poznamo še **neuroendokrine celice**, raztresene po celotnem telesu, ki tvorijo hormone in aktivne peptide. Njihovo delovanje je predvsem lokalno, lahko pa delujejo sistemsko preko krvi. Neuroendokrine celice imajo v citoplazmi gosta zrnca, nevrosekrecijske mešičke, t.i. vakuole. Izraz neuroendokrine celice se uporablja, ker celice tvorijo polipeptide in nevrottransmitterjem podobne snovi, kakršne so v nevronih.

Neuroendokrine celice večinoma pripadajo sistemu **APUD** (*angl.* amine precursor uptake and decarboxylation, APUD cells) ali difuznemu endokrinemu sistemu z naslednjimi splošnimi značilnostmi: gre za privzem in dekarboksilacijo aaminskih prekurzorjev in nadaljnjo tvorbo aktivnih aminov, peptidov in hormonov.

Med neuroendokrine celice sodijo kromafine celice v sredici nadledvične žleze, parafolikularne celice v ščitnici, celice Langerhansovih otočkov, jukstaglomerularne celice v ledvicah, endokrine celice prebavil in dihal.

Sinonimi, ki jih še uporabljamo za neuroendokrine celice, so: **enterokromafine** (na račun barvanja s kromovimi solmi), **argentafine ali argirofilne** (na račun barvanja s srebrovimi barvami) celice.

Paragangliji

So specializirane neuroendokrine žleze, povezane z avtonomnim živčnim sistemom. Paragangliji variirajo v velikosti od zgolj z mikroskopom vidnih skupkov celic do struktur v velikosti do nekaj milimetrov, ki so že makroskopsko vidne. Fiziološko so lahko povezani s simpatičnim ali pa parasimpatičnim živčnim sistemom.

Simpatični paragangliji so razporejeni vzdolž **prevertebralne** in **paravertebralne** simpatične živčne skupine. Sredica nadledvične žleze je najbolj raziskan primer simpatičnega paraganglija.

Parasimpatični paragangliji so večinoma razporejeni vzdolž **cervikalnih** in **torakalnih vej** 2 možganskih živcev (9. ali glosofaringealnega in 10. ali vagusnega živca). Prototip parasimpatičnega paraganglija je karotidno telo.

Paragangliji so sestavljeni iz **glavnih celic** (neuroendokrine celice z nevrosekrecijskimi zrcni), **opornih celic** in bogate **kapilarne mreže**. Med njimi pa so **vezivni pretini**, ki predelijo telo na režnje.

Glavne celice so poligonalne celice z bazofilno citoplazmo in okroglim jedrom. **Oporne celice** so nevroglijske celice, ki so navadno na obrobju gnezd neuroendokrinih celic. Po obliki so sploščene, imajo manj citoplazme. Oporne celice so v obeh tipih ganglijev (simpatičnih, parasimpatičnih).

Poleg obeh prevladujočih tipov celic (glavne in oporne) so v paraganglijah še **vezivne celice**, **Schwannove celice**, **tkivni bazofilci in žile**.

Nevroendokrine celice paraganglijev tvorijo različne hormone (kot npr. katecholamine) in regulacijske peptide.

Katecholamine tvorita oba tipa ganglijev (simpatični, parasimpatični). Sredica nadledvične žleze tvori oba katecholamina (adrenalin, noradrenalin), vendar prevladuje adrenalin (razmerje med adrenalinom in noradrenalinom znaša 4 : 1). V **preostalih simpatičnih paraganglijah** (izvzeta je sredica nadledvične žleze) prevladuje tvorba noradrenalina nad tvorbo adrenalina (90 % vs. 10 %). V **parasimpatičnih paraganglijah** prevladuje tvorba dopamina in le izjemoma odkrijemo imunohistokemično proizvodnjo adrenalina (90 % vs. 10 %).

Med regulacijskimi peptidi najpogosteje izločajo enkefaline, redkeje pa še druge (adeninske nukleotide, dopaminske beta hidroksilaze ipd).

Karotidna telesa

Ležijo v opornem tkivu med razcepom karotidnih arterij (v notranjo in zunanjo). Vsako karotidno telo meri 3 mm x 2 mm.

Karotidno telo je iz **glavnih celic** (nevroendokrine celice z nevrosekrecijskimi zrci), **opornih celic** in bogate **kapilarne mreže**. Med njimi pa so **vezivni pretini**, ki razdelijo karotidno telo na režnje.

Karotidno telo je **kemoreceptor**.

KLINIČNI POMEN

Klinično pomembni spremembi paraganglijev sta **hiperplazija** (povečano število celic) in **neoplazma**. Glede na to, da paragangliji normalno tvorijo katecholamine, se lahko pri patološkem dogajanju (npr. neoplazma) tvorba kateholaminov poveča do stopnje, da lahko prepoznamo simptome in znake povečane tvorbe kateholaminov (npr. hitro bitje srca, občutek razbijanja srca, zvišan krvni tlak, povečano znojenje, bledica ...).

VIRI

1. Mills S. Histology for Pathologists. 5. izdaja. Založba Wolters Kluwer, Philadelphia, 2020.
2. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 16e izdaja. McGraw Hill; 2021.
3. Carlson B. The Human Body. Linking Structure and Function. 1. izdaja. Academic Press, 2018.

13

PREBAVILA

(*Apparatus digestorius*)

Danijel Petrovič, Jernej Letonja

Prebavila razdelimo na **prebavno cev** in velike **prebavne žleze**.

Prebavno cev tvorijo:

- ustna votlina (ustnici, lica, nebo, zobje, jezik);
- žrelo;
- požiralnik;
- želodec;
- tanko in debelo črevo;
- analni kanal in anus.

Velike prebavne žleze so:

- velike žleze slinavke;
- jetra;
- trebušna slinavka.

SPLOŠNA HISTOLOŠKA ZGRADBA PREBAVNE CEVI

Steno večine prebavne cevi tvorijo 4 plasti:

1. sluznica (*mucosa, tunica mucosa*);
2. podsluznica (*submucosa*);
3. mišična plast (*muscularis, muscularis propria*);
4. zunanja vezivna plast (*tunica externa*).

Sluznica, prva plast prebavne cevi, je sestavljena iz 3 plasti:

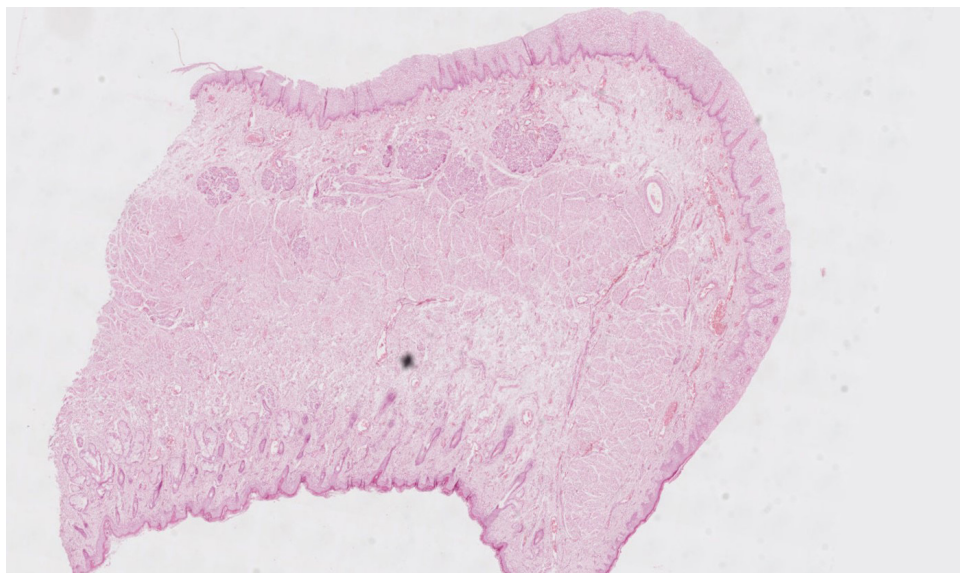
- epitelij;
- lamina propria (rahlo vezivo s krvnimi in limfnimi žilami in limfatično tkivo);
- mišična plast sluznice (*lamina muscularis mucosae*), ki jo v vseh delih tvori gladka mišičnina.

Podsluznica je druga plast prebavne cevi. Tvori jo **rahlo vezivo s krvnimi in limfnimi žilami in submukozni Meissnerjev živčni pletež**.

Mišično plast, tretjo plast prebavne cevi, sestavljata **2 plasti gladkih mišičnih celic**, vmes pa je **vegetativni mienterični (Auerbachov) živčni pletež**. Mišično plast, ki skrbi za **peristaltično aktivnost** prebavne cevi, sestavljajo v večjem delu prebavne cevi gladke mišične celice. Izjemi sta žrelo in požiralnik. V žrelu in začetnem delu požiralnika je mišična plast samo iz skeletne mišičnine, v srednji tretjini požiralnika pa sta prepletena oba tipa mišičnine, tj. gladka in skeletna.

Zunanjo plast, četrto plast prebavne cevi, tvori rahlo vezivo s krvnimi in limfnimi žilami ter maščobnimi celicami. Imenujemo jo **adventicija**. Ko je na površju ploščati epitelij (mezotelij), imenujemo to plast **serozna membrana** (adventicija + mezotelij).

USTNICA



Slika 13.1. Ustnica.

USTNA VOTLINA (CAVUM ORIS)

Ustna votlina je prostor, ki ga spredaj omejujeta ustnici, zgoraj trdo in mehko nebo z jezičkom, spodaj mišice ustnega dna z jezikom in z obeh strani lica. Prostor med ustnicami in licema na zunaji strani ter čeljustnicama z zobovjem je **ustni preddvor** (*vestibulum oris*). Ustna votlina je na notranji strani pokrita z **večskladnim ploščatim neporoženevajočim epitelijem**. Pod njim je **vezivna lamina proprija**. Na premakljivih delih ustne votline se nahaja **podsluznica**.

USTNICI (LABIA ORIS)

Ustnici imata 3 dele: kožni del, sluznični del ter ustno rdečino (Slika 13.1).

V **kožnem delu** so vsi elementi kože z **večskladnim ploščatim poroženevajočim epitelijem** in v vezivu pod epitelijem z lojnicami, znojnicami in dlakami.

Prehod kožnega dela v sluznični del je **ustna rdečina** iz večskladnega ploščatega poroženevajočega epitelija. Vanj se ugrezajo visoke vezivne papile, ki vsebujejo številne kapilare. Le-te zaradi bogate prekrvljenosti dajejo značilno barvo ustnici.

Sluznični del je pokrit z **večskladnim ploščatim neporoženevajočim epitelijem**. Vezivne papile so nižje kot pri epiteliju ustne rdečine. V vezivni lamini propriji so mešane male **žleze slinavke** (*glandulae labiales*). Oporo ustnici daje **skeletna mišica** (*musculus orbicularis oris*).

LICA (BUCCAE)

Lica so po morfološki zgradbi podobna ustnici. V lamini propriji so mešane male **žleze slinavke** (*glandulae buccales*).

TRDO NEBO (PALATUM DURUM)

Na oralni strani je trdo nebo pokrito z večskladnim ploščatim neporoženevajočim epitelijem. Pod njim je čvrsto vezivo, ki spredaj in ob straneh vsebuje maščobno tkivo. Zadaj in ob straneh so **mukozne žleze** (*glandulae palatinae*). Nosni (nazalni) del trdega neba pokriva respiratorni epitelij, v katerem so otočki z večskladnim ploščatim neporoženevajočim epitelijem.

MEHKO NEBO (PALATUM MOLLE)

Na oralni strani mehkega neba je večskladni ploščati neporoženevajoči epitelij, na nazalni strani pa respiratorni epitelij. Lamina proprija je iz rahlega vezivnega tkiva in vsebuje na oralni strani mukozne, na nazalni pa mešane žleze slinavke.

JEZIČEK (UVULA)

Jeziček je na oralni in nazalni strani pokrit z večskladnim ploščatim neporoženevajočim epitelijem. Oporo mu daje **skeletna mišica** (*musculus uvulae*). V jezičku prevladujejo mukozne žleze.

JEZIK

Jezik pomaga pri žvečenju, požiranju in oblikovanju glasu. Sluznica jezika je okušalni organ, občutljiva na dotik, bolečino, toploto in mraz. Anatomoško na jeziku ločimo **koren** (*radix*), **srednji del** (*corpus*), spredaj pa je **vrh** (*apex*). Zgornja stran jezika je dorsum. Mejo med korpusom in radiksom označuje brazda (t. i. terminalni sulkus), ki ima obliko črke V z vrhom črke, obrnjenim proti žrelu. Na vrhu te črte je vdolbinica (foramen caecum).

Glavnina jezika je iz **skeletne mišičnine**. Vlakna potekajo v različnih smereh, zato je jezik zelo gibljiv. Spodnjo stran jezika pokriva premična in gladka sluznica. Sluznica zgornjega dela jezika je nepremična in hrapava. Pokriva jo večskladni ploščati epitelij, ki na nekaterih mestih poroženeva. Pod epitelijem je vezivna lamina proprija, ki se boči v epitelij v obliki papil. Vsebuje krvne žile in male **žleze slinavke** (*glandulae linguales*), ki so na apeksu mešane, pod valatnimi papilami albuminozne, na korenu pa mukozne (Slika 13.2).

PAPILE JEZIKA (PAPILLAE LINGUALES)

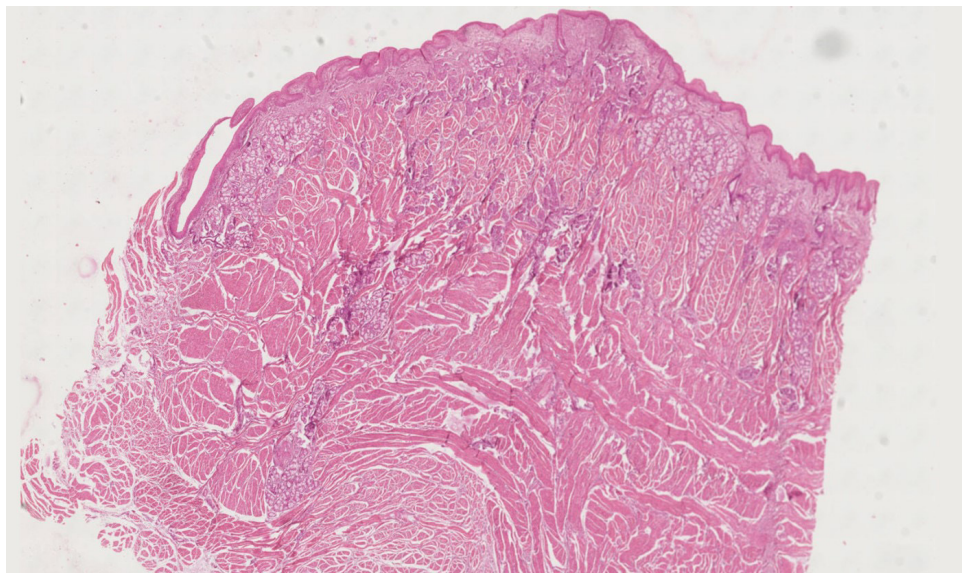
Papile jezika so različno oblikovana izbočenja sluznice na dorzalnem površju jezika. Po obliki in funkciji jih delimo v nitaste (*papillae filiformes*), gobaste (*papillae fungiformes*), listaste (*papillae foliatae*) in otočkaste (*papillae vallatae*).

Nitaste papile so najštevilnejše. Nahajajo se na hrbtni strani jezika in so koničaste oblike. Vsaka papila vsebuje vezivno tkivo in večskladni ploščati poroženevajoči epitelij. Nitaste papile nimajo okušalnih brbončic. Nitaste papile pomagajo pri premikanju hrane med žvečenjem (mehanska vloga).

Gobaste papile, ki so na robovih jezika, so podobne gobam in imajo ožji pecelj in širok zgornji del. Pokriva jih večskladni ploščati neporoženevajoči epitelij. Gobaste papile imajo le redko okušalne brbončice.

Otočkaste papile so največje, jih je 7–12 in so v področju terminalnega sulkusa. Papilo obdaja širok epitelijski jarek, v katerega izlivajo svoje izločke **Ebnerjeve albuminozne žleze**. V epiteliju otočkastih papil so številne okušalne brbončice.

Listaste papile so pri ljudeh redke. Nahajajo se na zgornjem stranskem robu jezika (pred terminalnim sulkusom). Vsebujejo 2 ali več vzporednih grebenov in jarkov. V epiteliju so okušalne brbončice.



Slika 13.2. Jezik.

OKUŠALNE BRBONČICE (*CALICULI GUSTATORII*)

Okušalne brbončice so v svetlobnem mikroskopu vidne kot ovalne tvorbe v večskladnem ploščatem epiteliju. Okušalne brbončice tvori 60–80 vretenastih celic, ki segajo od baze do površja epitelija. Poznamo tri tipe celic: **oporne**, **receptorne** in **bazalne**.

Oporne celice so najštevilnejše in imajo apikalno mikroviluse.

Receptorne celice imajo v bazi sinaptične vezikle in so v stiku z aferentnimi živčnimi vlakni.

Bazalne celice ne segajo do okušalne jamice in so najverjetneje nadomestne celice, ki se lahko diferencirajo v druge tipe celic. Okušalne brbončice služijo za okušanje slanega, kislega, sladkega in grenkega. S starostjo se število okušalnih brbončic zmanjšuje.

ZOBJE (*DENTES*)

Anatomsko je zob sestavljen iz krone, korenine in vratu (Slika 13.3). **Krona** zoba je pokrita s **sklenino** (emajl, *enamelum*), medtem ko je **korenina** pokrita s **cementom** (*cementum*). V vratu (cerviksu) se ti dve plasti stikata. Pod sklenino je **zobovina** (dentin, *dentinum*), ki je na področju korenine prekrita s cementom. V zobni kroni je zobna pulpa (pulpin prekat), v korenini pa **koreninski kanal**.

Strukture, ki vežejo zob na zgornjo in spodnjo čeljust so: cement, alveolna kost z zobnimi alveoli, dlesen (gingiva) in pozobnica (periodontalni ligament) (Slika 13.3).

Alveolna kost

Alveolna kost je iz **prepletene kostnine**, ki jo pokriva pozobnica. Vsebuje kolagenska vlakna, ki jih tvorijo osteoblasti in Sharpeyeva kolagenska vlakna, ki jih tvorijo fibroblasti pozobnice. Zob je pritrjen v kostni jamici (**zobni alveol**). Intervalveolni pretini razmejujejo sosednje alveole.

Dlesen (gingiva)

Dlesen je sluznica ustne votline, ki je tesno zraščena na periost zgornje in spodnje čeljusti. Na dlesni je **epitelij dlesni**, ki je večskladni ploščati poroženevajoči epitelij (Slika 13.3). Poleg keratinocitov so v njem še melanociti, Langerhansove in Mercklove celice. Prostor med gingivo in zobom (1–2 mm) imenujemo **gingivalni žleb** (*sulcus gingivalis*), ki ga pokriva epitelij dlesni.

Na dlesni ločimo anatomsko 3 tipe **epitelijev**: zunanji **oralni**, **sulkusni** in **junkcijski oz. pripojni**.

Pozobnica (periodontalni ligament)

Pozobnica oz. periodontalni ligament je specializirano vezivno tkivo (Slika 13.3). Izpolnjuje **periodontalno špranjo** (0,5 mm široka) in ob zobnem vratu prehaja v vezivno tkivo dlesni. Pozobnico tvorijo kolagenska vlakna tipa I in III. Na eni strani so vpeta v cement, na drugi pa v kost.

Pozobnica vsebuje v primerjavi z drugimi vezivi zelo veliko celic. Vsebuje fibroblaste, cementoblaste, osteoblaste, osteocite, nediferencirane mezenhimske celice, tkivne bazofilce, makrofage, histiocite in posamezne limfocite.

Sklenina (emajl, enamelum) in cement (cementum)

Sklenina je najtrša snov v telesu. Vsebuje 96 % kalcijevega hidroksiapatita v obliki kristalov, 4 % je organskih snovi (enamelin, amelogen) in vode. Izločajo jo visokoprizmatske celice z bazalno ležečim jedrom – **ameloblasti** (**adamantoblasti**).

Cement pokriva dentin zoba v korenini. Cement je po strukturi in sestavi podoben kostnini, vendar ima manj celic kot kostnina. Imenujejo se **cementociti** in ležijo v lakunah. Cementociti izdelujejo cement.

Dentin (dentinum)

Dentin je druga najtrša snov v telesu. Obdaja zobno pulpo. V kroni zoba ga pokriva sklenina, v korenini pa cement.

Sestavljen je iz 70 % kalcijevega hidroksiapatita, 20 % organskih snovi (kolagen tip I in glikozaminoglikani) ter 10 % vode. Dentin tvorijo **odontoblasti**, ki se nahajajo na površini zobne pulpe in tvorijo dentin vse življenje. Odontoblasti so stebričaste celice z bazalno ležečim ovalnim jedrom. Matriks, ki ga izdelujejo odontoblasti, je nemineraliziran dentin imenovan **predentin**. Mesta nemineraliziranega ali slabo mineraliziranega dentina pod sklenino imenujemo **interglobularni prostori**.

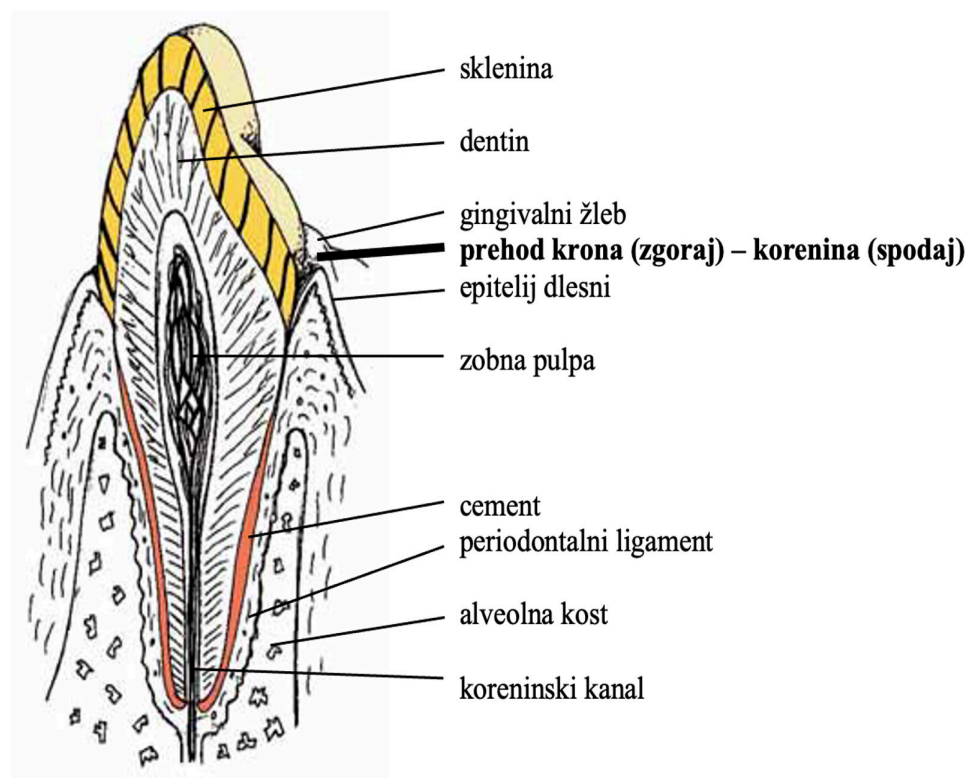
Dentin je organiziran v obliki cevčic, tubulov, ki potekajo od pulpe proti periferiji. V teh **dentinskih cevčicah** (*sinonim* odontoblastni procesusi) so citoplazmatski podaljški odontoblastov in nemielinizirana živčna vlakna.

Zobna pulpa (*pulpa dentis*)

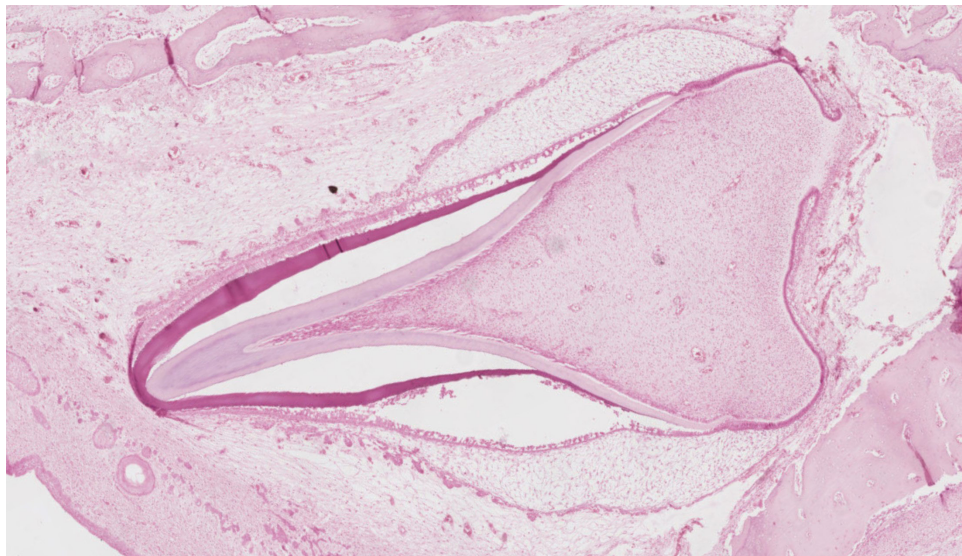
Zobno pulpo tvori rahlo vezivo, bogato s proteoglikani in glikozaminoglikani. Skozi apikalni foramen, kjer vstopajo in izstopajo krvne žile in živci, je povezana s periodontalnim ligamentom. Pod plastjo odontoblastov je v smeri pulpe oživčeno rahlo vezivo s številnimi fibroblasti in mezenhimskimi celicami in kolagenskimi vlakni. Pulpa je dobro oživčena.

Nastanek zoba

Na mestu bodočih zob se razvije zvonasti emajlski organ, sestavljen iz **notranjega emajlskega epitelija**, **emajlskega retikuluma** in **zunanjega emajlskega epitelija** (Slika 13.4). Celice notranjega emajlskega epitelija so **ameloblasti** in izdelujejo **emajl (sklenino)**. Na površju zobne papile so **odontoblasti**, ki izdelujejo predentin. Ko ta mineralizira, ga imenujemo dentin.



Slika 13.3. Shematski prikaz zoba in strukture, ki veže zob na zgornjo in spodnjo čeljust.



Slika 13.4. Zob v razvoju

Ameloblasti tvorijo sklenino še preden zob izraste v ustno votlino, nato počasi propadejo. Gradbene sestavine sklenine so skleninske prizme, ki so usmerjene poševno na površino dentina. Med prizmami je interprizmatska snov. Rast ali nalaganje sklenine ponazarjajo Retziusove rastne črte.

ŽRELO (PHARYNX)

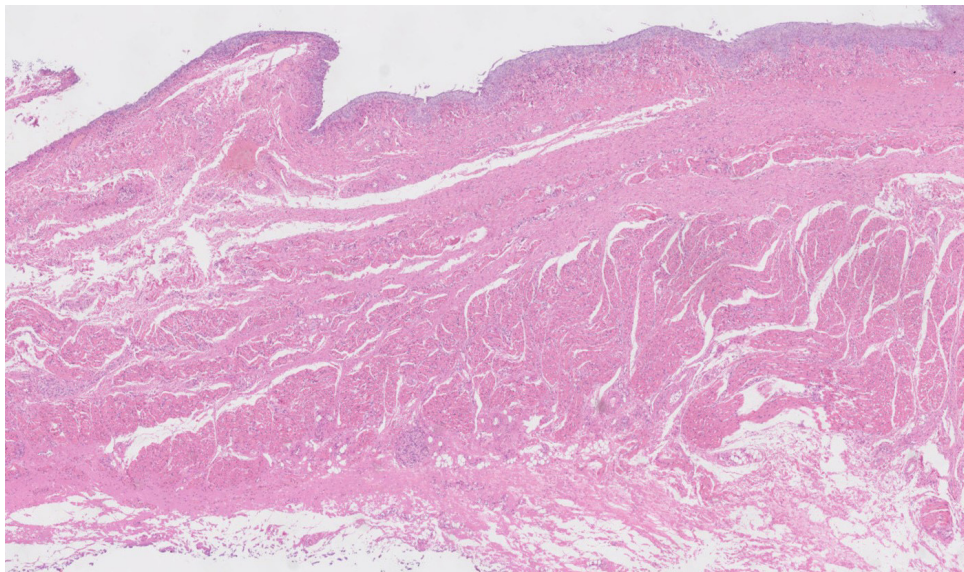
Žrelo je skupni del dihalnega in prebavnega sistema, ker se v njem križata tako pot za hrano kot za zrak. Funkcija žrela je potiskanje hrane v požiralnik.

Anatomsko poznamo 3 dele žrela: **zgornji nosni del** (*nasopharynx*), **srednji ustni del** (*oropharynx*) in **spodnji del** (*laryngopharynx*).

Steno žrela tvorijo 3 plasti: sluznica, mišična plast in adventicija (Slika 13.5).

Sluznico tvori epitelij in vezivna plast sluznice (*lamina propria*). V nazofarinksu je epitelij respiracijski, v oropharinksu in laringofarinksu pa je večskladni ploščati neporoženevajoči. Lamina proprija sestoji iz veziva ter žlez (mukozne in mešane žleze).

Mišično plast žrela tvori skeletna mišičnina. V **adventiciji** so v vezivu žile in živci.



Slika 13.5. Žrelo.

POŽIRALNIK (OESOPHAGUS)

Steno požiralnika tvorijo 4 plasti: sluznica (*mucosa, tunica mucosa*), podsluznica (*submucosa*), mišična plast (*muscularis, muscularis propria*) in zunanja vezivna plast (*tunica externa*) (Slika 13.6 in Slika 13.7).

Sluznica sestoji iz 3 plasti:

- epiteljska plast;
- lamina propria (rahlo vezivo s krvnimi in limfnimi žilami, limfatično tkivo in mukozne žleze);
- mišična plast sluznice (*lamina muscularis mucosae*) iz gladke mišičnine.

Epiteljsko plast sluznice tvori **večskladni ploščati neporoženevajoči epitelij** (*sinonim* skvamozni večskladni ploščati epitelij; *angl.* squamous epithelium), v katerem najdemo posamezne **Langerhansove celice** (antigen predstavitvene celice), **melanocyte**, **Merklove celice**, **endokrine celice** in **intraepiteljske vnetne celice** (prevladujejo limfociti). Epiteljsko plast delimo na 3 dele: bazalni, srednji (*angl.* prickle) in površinski del.

Lamino proprio tvorijo rahlo vezivo s krvnimi in limfnimi žilami ter živci in vnetnicami, v področju ezofagogastričnega stika tudi mukoznimi kardialnimi žlezami. **Mukozne kardialne žleze** (*angl.* esophageal cardiac-type glands) so v lamini propriji vseh delov požiralnika, največ pa jih je v začetnem (proksimalnem) in končnem (distalnem) delu požiralnika, tj. v kardiji. Te žleze tvorijo nevtralni mukus.

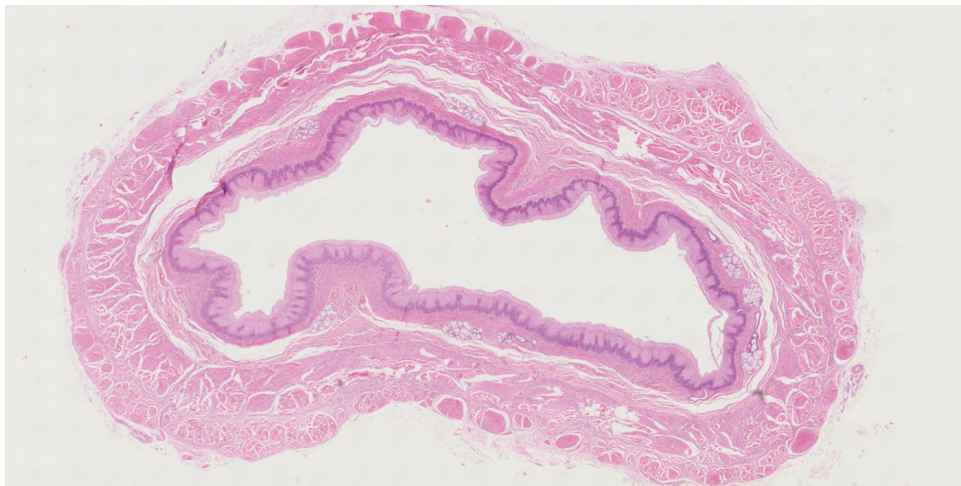
Mišična plast sluznice požiralnika (longitudinalno usmerjena plast gladkih mišic) je najdebelejša distalno v požiralniku v predelu spodnjega ezofagealnega sfinktra. Zaradi njene debeline jo lahko med biopsijo požiralnika zamenjamo za mišično plast požiralnika (*muscularis propria*).

Podsluznica je druga plast požiralnika. Tvorijo jo rahlo vezivo s krvnimi in limfnimi žilami in

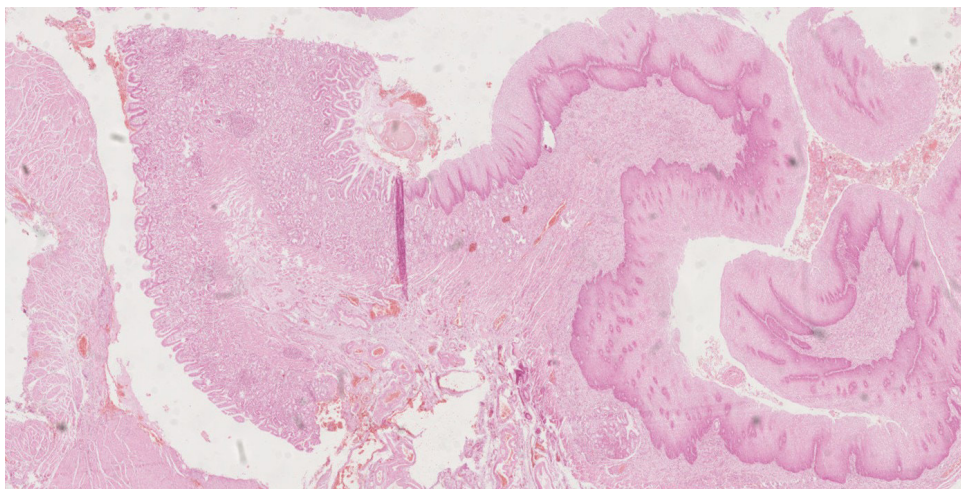
submukozni Meissnerjev živčni pletež ter **ezofagealne submukozne žleze**, katerih izvodila se odpirajo v svetlino prebavne cevi. V ezofagealnih submukoznih žlezah **prevladujejo mukozni tubuli** z redkimi albuminastimi komponentami. Tvorijo mukozni izloček z bikarbonati. Izločajo ga preko izvodil v svetlino požiralnika.

Mišično plast, tretjo plast prebavne cevi, **sestavljata 2 plasti mišičnih celic** (notranji krožni in zunanji vzdolžni plasti, ki potekata pravokotno druga na drugo). Mišična plast začetnega (proksimalnega) dela požiralnika je samo iz skeletne mišičnine, v srednji tretjini požiralnika sta prepletena oba tipa mišičnine, gladka in skeletna, v končnem (distalnem) delu požiralnika pa je samo gladka mišičnina. Vzdolžna plast mišičnine požiralnika se nadaljuje v vzdolžno plast mišičnine želodca.

Zunanjo plast požiralnika tvori rahlo vezivo s krvnimi in limfnimi žilami ter maščobnimi celicami. Imenujemo jo **adventicija**. V distalnem poteku požiralnika je na površju adventicije ploščati epitelij (mezotelij). Takšno plast imenujemo **serozna membrana** (adventicija + mezotelij).



Slika 13.6. Požiralnik.



Slika 13.7. Prehod požiralnika v želodec.

KLINIČNI POMEN

Gastroezofagealni refluks je stanje, ko se želodčna vsebina vrača iz želodca v požiralnik in je posledica slabšega delovanja **spodnjega ezofagealnega sfinktra**. Oseba lahko čuti bolečino v žlički oz. za prsnico. Neredko spodnji ezofagealni sfinkter deluje slabše na račun zunanjih dejavnikov (uživanje alkohola, čokolade, kajenje, čezmerna telesna teža itd.).

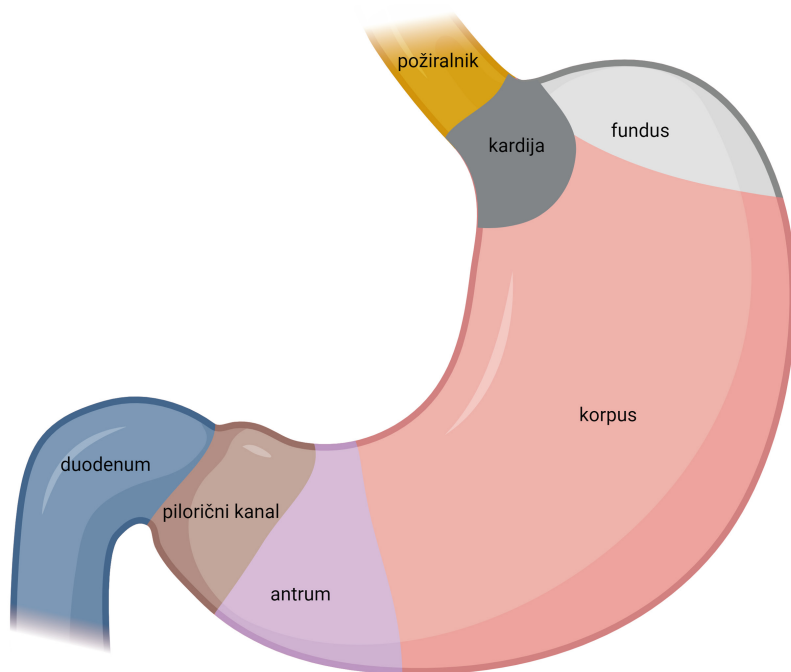
Področje **gastroezofagealnega stika** lažje definiramo fiziološko z merjenjem tlakov v požiralniku (manometrija) kot morfološko. Sluznični del gastroezofagealnega stika se ne ujema z mišičnim delom gastroezofagealnega stika.

Distalno v požiralniku, v predelu spodnjega ezofagealnega sfinktra (*angl.* lower esophageal sphincter), je *lamina muscularis mucosae* sicer močno zadebeljena (bolj kot je *lamina muscularis mucosae* v želodcu), vendar naj ne bi bila ključnega pomena pri delovanju spodnjega sfinktra požiralnika. Za delovanje spodnjega ezofagealnega sfinktra so pomembnejši dejavnik sfinkter iz mišične plasti požiralnika (*muscularis propria*) in mišice prepone.

ŽELODEC (GASTER)

Želodec je najširši del prebavne cevi. Oblika in velikost želodca se spreminjata glede na količino želodčne vsebine, mišični tonus, starost in telesno konstitucijo.

Anatomski deli želodca so: **kardija** (*cardia*), **želodčni svod** (*fundus*), **telo** (*corpus*) in **antrum** (*antrum*) z **vratarjem** (*pylorus*) (Slika 13.8).



Slika 13.8. Deli želodca.

Steno želodca tvorijo 4 plasti: **sluznica** (*mucosa, tunica mucosa*), **podsluznica** (*submucosa*), **mišična plast** (*muscularis, muscularis propria*) in **zunanja plast** (*seroza*) iz veziva (*adventicija*) in mezotelija na površju.

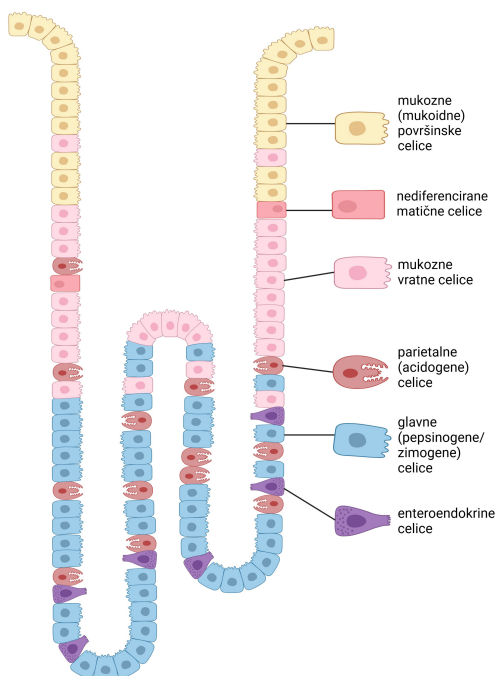
Sluznica želodca (mucosa, tunica mucosa)

Različni anatomske deli želodca se histološko razlikujejo predvsem v sluznici. V sluznici so vidne vgreznine epitelijske, **želodčne jamice** (*foveolae gastrice*) (Slika 13.9). V želodčne jamice se izliva vsebina **želodčnih žlez** (*glandulae gastricae*). Želodčne jamice imajo glede na umestitev 3 dele: zgornja tretjina (istmični del), srednja tretjina (vrat) in na dnu ležeča spodnja tretjina.

Poznamo 2 osnovna tipa sluznice. Prevladujoči tip sluznice, ki je v večjem delu želodca (v fundusu in telesu želodca), je **oksidnični tip sluznice**, drugi tip pa je **pilorični ali antralni tip sluznice**.

V sluznici želodca prepoznamo 6 vrst celic. Vse vrste celic najdemo v sluznici fundusa in telesa želodca, drugačna pa je sestava v sluznici kardije oz. antruma in pilorusa.

Poznamo naslednje tipe celic v želodčni sluznici: **mukozne (mukoidne) površinske celice**, **mukozne vratne celice**, **parietalne ali acidogene celice**, **glavne ali pepsinogene (zimogene) celice**, **nediferencirane matične celice** in **enteroendokrine celice**.



Slika 13.9. Tipi celic v želodčnih jamicah.

Mukozne (mukoidne) površinske celice

Mukozne (mukoidne) površinske celice so visokoprizmatične celice z **eozinofilno** citoplazmo (zaradi številnih mitohondrijev) in bazalno ležečim jedrom. Povezane so s **tesnimi stiki**, ki so obramba pred agresivnim delovanjem želodčnega soka.

Ležijo na površju želodca in v zgornji tretjini želodčnih jamic.

Izločajo alkalno vsebino (**mukus**), ki ščiti sluznico. Mukus vsebuje glikoprotein mucin.

Mukozne vratne celice

Mukozne vratne celice so visokoprizmatične celice z **eozinofilno** citoplazmo (zaradi številnih mitohondrijev) in bazalno ležečim jedrom. Ležijo v istmičnem delu (ožini) in v vratu želodčnih jamic.

Izločajo alkalno vsebino (**mukus**), ki ščiti sluznico. **Mukus** vsebuje vodo (95 %), bikarbonatne ione, lipide in glikoprotein mucin.

Parietalne (acidogene) celice

Parietalne (acidogene) celice so okrogle ali piramidaste z **eozinofilno** citoplazmo (zaradi številnih mitohondrijev) z **ovalnim** centralno ležečim **jedrom**. Ležijo predvsem v zgornji tretjini želodčnih žlez (istmični del), nekaj pa jih je tudi v srednji tretjini. So v fundusu, korpusu in kardiji.

Acidogene celice tvorijo **solno kislino (HCl)** in **glikoprotein intrinzični faktor**. **Solna kislina** deluje baktericidno, aktivira encime ter pospešuje peristaltiko. **Intrinzični faktor** omogoča absorbiranje vitamina **B12 v ileumu**.

Sekrecijo acidogenih celic spodbuja parasimpatični živec, parakrino pa histamin in gastrin (enteroendokrine celice).

Glavne (pepsinogene, zimogene) celice so izoprizmatске ali piramidaste oblike, jedro pa leži bazalno. So predvsem v spodnji tretjini želodčnih žlez. V fundusu in korpusu so, ni pa jih v kardiji in pilorusu.

Izločajo **pepsinogen**, ki je neaktivna oblika encima, in šibke lipaze – maščobe.

Nediferencirane matične (regenerativne) celice

So **visokoprizmatске**, ovalno jedro pa je v srednjem ali bazalnem delu. Citoplazma vsebuje številne ribosome in poliribosome. Diferencirajo se lahko v različne celice (mukoidne, acidogene, pepsinogene) in lahko tako nadomestijo druge vrsto celic.

Enteroendokrine celice

Epitelij vzdolž želodca kot tudi preostalega dela prebavne cevi vsebuje številne razpršene endokrine celice, ki so povezane s procesom prebave. Imenujemo jih **enteroendokrine celice**. Pripadajo celicam **difuznega nevroendokrinega sistema (DNES)**. Enteroendokrine celice so majhne okrogle ali piramidaste oblike, blede barve citoplazme z eozinofilnimi zrci. Ležijo v stiku z bazalno membrano, na kateri so sicer mukozne epitelijske celice. Mnoge nevroendokrine celice niso v stiku s svetlino prebavne cevi. Težko jih je razločiti s HE barvanjem, opazne pa postanejo po barvanju s srebrnimi barvili (zato jim rečemo argentafine ali argirofilne celice) ali pa imunohistokemično.

Med enteroendokrinimi celicami v **pilorični mukozi** prevladujejo **celice G** (50 % celic DNES; tvorijo gastrin). Preostali tipi celic DNES so **celice EC** (30 % celic DNES; tvorijo serotonin), **celice D** (15 % celic DNES; tvorijo somatostatin). V **oksinitični mukozi** so v glavnem endokrine celice **celice ECL** (*angl.* enterochromaffin like) in tvorijo histamin.

Hormoni iz celic DNES vstopajo v kri (sistemski učinek) ali delujejo lokalno (parakrini učinek).

Vseh 6 vrst celic najdemo v sluznici fundusa in telesa želodca, drugačna pa je sestava v sluznici kardije oz. antruma in pilorusa (Slika 13.9).

POSEBNOSTI SESTAVE SLUZNICE KARDIJE OZ. ANTRUMA IN PILORUSA

Sluznica kardije

Sluznico kardije pokrivajo **mukozne (mukoidne) površinske celice**, ki so visokoprizmatske celice z eozinofilno citoplazmo (zaradi številnih mitohondrijev) in z bazalno ležečim jedrom. V kardialnih žlezah so mukoidne ter acidogene celice in celice DNES, ni pa pepsinogenih celic.

Sluznica antruma in pilorusa (pilorični ali antralni tip sluznice)

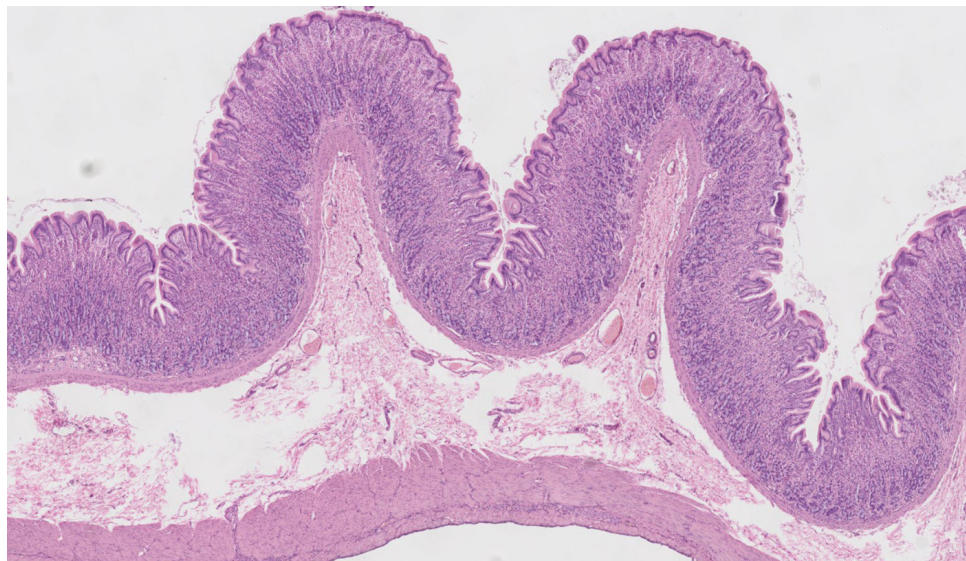
Sluznico antruma in pilorusa pokrivajo visokoprizmatične **mukozne (mukoidne) površinske celice**, ki imajo v bazi ležeča jedra. V piloričnih žlezah so mukoidne celice in celice DNES, ni pa pepsinogenih in acidogenih celic.

Želodčne jamice zavzemajo približno **polovico** debeline sluznice v področju kardije in antruma ter pilorusa, medtem ko zavzemajo v fundusu in korpusu samo **četrtno** debeline sluznice (Slika 13.10 in Slika 13.11). Pod epitelijsko plastjo je **lamina proprija sluznice**, zadnja plast sluznice pa je **lamina muscularis mucosae (mišična plast sluznice)**.

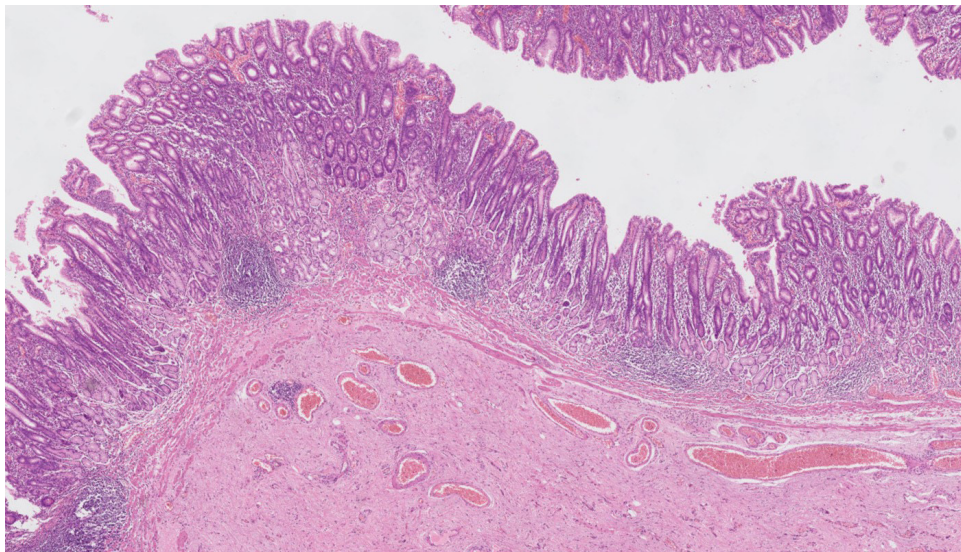
Lamino proprijo sluznice tvori ožiljeno vezivo z nežno mrežo retikulinskih vlaken (kolagen tip 3) in redkejših drugih tipov kolagenskih vlaken ter posamezna elastična vlakna. V njej so številne celice (fibroblasti, histioci, plazmatke, limfociti, tkivni bazofilci).

V lamini propriji normalne (zdrave) sluznice želodca lahko najdemo **primarne limfatične otočke (folikle)**, ne najdemo pa sekundarnih limfnih foliklov z reakcijskimi središči.

Mišično plast sluznice (lamina muscularis mucosae) tvorita dve plasti gladke mišičnine, ki potekata pravokotno druga na drugo (notranja krožna, zunanja vzdolžna).



Slika 13.10. Želodec - korpus.



Slika 13.11. Želodec – pilorični del.

KLINIČNI POMEN

V normalni (zdravi) sluznici želodca lahko najdemo **primarne limfatične otočke (folikle)**, ne najdemo pa sekundarnih limfatičnih foliklov z reakcijskimi središči. **Sekundarne limfatične folikle** najdemo pri **vnetju želodčne sluznice - gastritisu**, ki ga pogosto lahko povzroči bakterija *Helicobacter pylori*.

Podsluznica (submucosa)

Sluznici sledi druga plast želodca, tj. **podsluznica** iz veziva s krvnimi in limfnimi žilami in submukozni Meissnerjev živčni pletež.

Mišična plast želodca

Tretja plast želodca je **mišična plast** iz 3 plasti gladkih mišic (notranje, srednje krožne in zunanje vzdolžne). Notranja plast je samo v kardialnem delu, srednja in zunanja plast pa sta v vseh delih. V mišični plasti vidimo živčne ganglije – **mienterični ali Auerbachov živčni pletež**. Ta pletež je v mišični plasti, kjer pa so tudi Cajalove celice.

Zunanja plast želodca

Zunanja plast je **tunika seroza**. Serozo tvori **vezivo (adventicija)** in na površju plast epitelija, ki se imenuje **mezotelij**.

KLINIČNI POMEN

Nevroendokrini tumorji (star izraz »karcinoidi«) so tumorji enteroendokrinih celic, ki so povsod, kjer so te celice, torej so lahko tudi v prebavni cevi.

TANKO ČREVO (*INTESTINUM TENUE*)

Tanko črevo sega od pilorusa do slepega črevesa in je dolgo do 5 metrov. Delimo ga na 3 dele: **duodenum**, **jejunum**, **ileum**.

Funkcija tankega črevesa je prenos, izločanje, absorpcija, resorpcija, sekrecija hormonov, obramba pred bakterijami in endotoksini, obramba pred antigeni, prehod hranilnih snovi.

Absorpcijska površina tankega črevesa je več kot 200 m², ki jo povečajo različne strukture (Tabela 13.1).

Tabela 13.1: Strukture, ki vplivajo na absorpcijsko površino tankega črevesa.

Struktura	Definicija / struktura	Stopnja povečanja absorpcijske površine
Krožne gube (<i>plicae circulares Kerckringi</i>)	izboklina submukoze	3-krat
Črevesne žleze (<i>glandulae intestinales</i>)	Lieberkühnove kriptе	10-krat
Črevesne resice	prstasti podaljški lamine proprije	10-krat
Mikrovilusi	ščetkast obrobek z glikokaliksom	20-krat

Steno tankega črevesa tvorijo 4 plasti:

- sluznica (*mucosa*, *tunica mucosa*);
- podsluznica (*submucosa*);
- mišična plast (*muscularis*, *muscularis propria*);
- zunanja vezivna plast (*tunica externa*).

Sluznico, prvo plast tankega črevesa, sestavljajo 3 plasti:

- epiteljska plast ;
- lamina proprija – tvori jo rahlo vezivo s krvnimi in limfnimi žilami in limfno tkivo, v njej pa vidimo tudi **Lieberkühnove kriptе**, epiteljska plast sluznice, ki sega v globino, torej v lamino proprijo, in so v tankem in debelem črevesu;
- mišična plast sluznice (*lamina muscularis mucosae*), ki jo v vseh delih tvori gladka mišičnina.

Sluznico tvorijo številne resice.

V epiteljski plasti sluznice so številne celice: enterociti, čašice, Panethove celice, enteroendokrine celice, intraepiteljski limfociti, celice M ter regenerativne celice.

Glavnino celic epiteljske plasti sluznice tvorijo **enterociti** (enoskladni visokoprizmatški epitelij). Enterociti imajo jedra ovalne oblike, ki so v bazi. Citoplazma je eozinofilna zaradi številnih organelov (endoplazemski retikulum, Golgijev aparat, endosomi). Na površju enterocitov so **mikrovilusi** (podaljški epitelija), ki tvorijo ščetkast obrobek. Mikrovilusi vsebujejo **glikokaliks** (ogljikovi hidrati).

Glavni funkciji enterocitov sta prebava in absorpcija vode in hranilnih snovi.

Na apikalni strani imajo enterociti sluznične prebavne encime, kot so npr. disaharidaze, aminopeptidaze, lipaze, alkalna fosfataza. Na lateralni strani so med enterociti tesni stiki. Na bazalni strani je bazalna membrana.

V epitelijski plasti sluznice vidimo številne **časiče** (enocelične eksokrine mukozne žleze). Tvorijo nevtralni in kisli glikoprotein **mucin**. Po stiku z vodo nastane **mukus**, ki ima zaščitno vlogo pred erozivnim učinkom kislin.

Število čašic v tankem črevesu se povečuje od dvanajstnika proti ileumu.

V epitelijski plasti sluznice vidimo številne **intraepitelijske limfocite**, ki jih je manj kot 25 / 100 epitelijskih celic (količina npr. več kot 30/100 je značilna za celiakijo).

V sluznični plasti vidimo tudi **celice M**, ki so celice mononuklearnega fagocitnega sistema. Njihova funkcija je prenos antigenov do makrofagov. Ta prenos poteka s procesom endocitoze. Celice M so **ploščate** oblike z mikrogubami na apikalni površini, na bazolateralni površini pa imajo invaginacije.

Sodelujejo z dendritičnimi celicami in makrofagi. Nahajajo se v epiteliju nad limfnimi folikli.

V sluznični plasti vseh delov tankega črevesja vidimo pogosto tudi **Panethove celice**. Navadno (pri zdravih osebah) ležijo samo v Lieberkühnovih kriptah (ne pa v epitelijski plasti na površju), in sicer natančneje na dnu Lieberkühnovih kript.

Celice so piramidne oblike. Jedro Panethove celice je okrogle oblike in leži bazalno. Citoplazma je eozinofilna zaradi številnih organelov (zrnati endoplazemski retikulum, Golgijev aparat, številni mitohondriji in številna sekrecijska zrnca). Panethove celice so sposobne fagocitoze.

Funkcije Panethovih celic so:

- uravnavanje črevesne flore,
- obramba matičnih celic oziroma regenerativnih celic (*angl.* stem cells),
- obramba pred patogenimi bakterijami in protozoji.

Tvorijo baktericidni **lizocim**, **hidrofobni α -defenzin**, **fosfolipazo A2**, **tumor nekrotizirajoči dejavnik α (TNF α)** in **epidermalni rastni dejavnik**.

Hidrofobni α -defensin se veže na membrane mikroorganizmov in naredi pore; deluje na citotoksične limfocite (CD8).

V sluznični plasti najdemo tudi redke **enteroendokrine celice**, ki jih je 1 % vseh celic v epitelijski plasti. Enteroendokrine celice imajo zrnca s hormoni v bazalnem delu celic. Delujejo predvsem parakrino in v manjšem delu endokrinno (vstopijo v krvni sistem).

KLINIČNI POMEN

Enterociti in časiče tankega črevesja izražajo **karcinoembrionalni antigen (CEA)** in **CD10**, ki ju lahko prikažemo imunohistokemično. Povečana raven CEA v krvi je lahko ob **tumorjih tankega in debelega črevesja**. Med vsemi **karcinomi (maligni epitelijski tumorji)** imajo visoko mesto po pogostnosti zlasti tumorji debelega črevesja, medtem ko so tumorji tankega črevesja zelo redki.

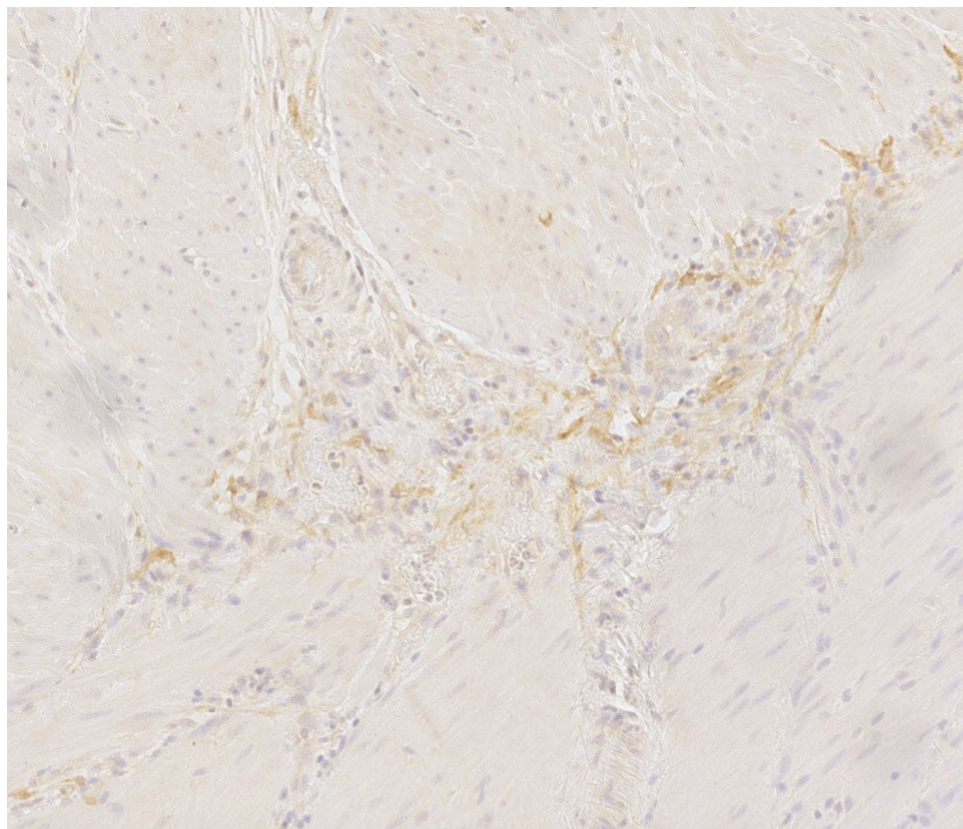
Podsluznica (*submucosa*)

Podsluznica je druga plast tankega črevesa. Tvori jo rahlo vezivo s krvnimi in limfnimi žilami in submukozni Meissnerjev živčni pletež.

Mišično plast, tretjo plast tankega črevesa, **sestavljata 2 plasti gladkih mišičnih celic** (notranja krožna in zunanja vzdolžna plast, ki potekata pravokotno druga na drugo), vmes pa je **vegetativni mienterični (Auerbachov) živčni pletež**. Mišično plast, ki skrbi za **peristaltično aktivnost** tankega črevesa, sestavljajo gladke mišične celice.

V mišični plasti so še **Cajalove celice** (Slika 13.12). V prebavilih so prisotne vse od srednje tretjine požiralnika do zadnjika. Najdemo jih v notranji krožni in zunanji vzdolžni plasti mišične plasti. So vretenasto oblikovane intersticijske celice. Prikažemo jih imunohistokemično (barvanje na različne označevalce, npr. CD117, DOG1, CD34).

Njihova glavna funkcija je nadzor krčenja prebavne cevi. Skrbijo za aktiviranje gladkih mišičnih celic in nastanek peristaltike in so t.i. spodbujevalniki, nekakšni pacemakerji črevesja. Oživčujejo jih živčni končiči Auerbachovega živčnega pleteža. Med seboj in z mišičnimi celicami so povezane s **presledkovnimi stiki**. Na njihovem površju je **receptor (encim tirozinska kinaza)**.



Slika 13.12. Cajalove celice.

KLINIČNI POMEN

Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST) izvirajo iz Cajalovih celic. Najpogosteje jih najdemo v želodcu in tankem črevesju. Pri odkrivanju teh tumorjev so v pomoč različni biološki označevalci (npr.: CD117, DOG1). Prva biološka zdravila so izdelali ravno proti tem tumorjem.

Glavni dejavnik za nastanek teh tumorjev, ne pa edini, so konstitutivne aktivirajoče mutacije protoonkogene *KIT* in gena za receptor trombocitnega rastnega dejavnika A (PDGFRA). Te gonilne mutacije so prisotne pri 85–90 % bolnikov z GIST. Prisotnost teh mutacij se je izkazala kot napovedni dejavnik odgovora na zdravljenje s tirozin kinaznimi inhibitorji (TKI) – imatinibom, sunitinibom, regorafenibom, ripretinibom, avapritinibom – pri bolnikih z razsejanim GIST.

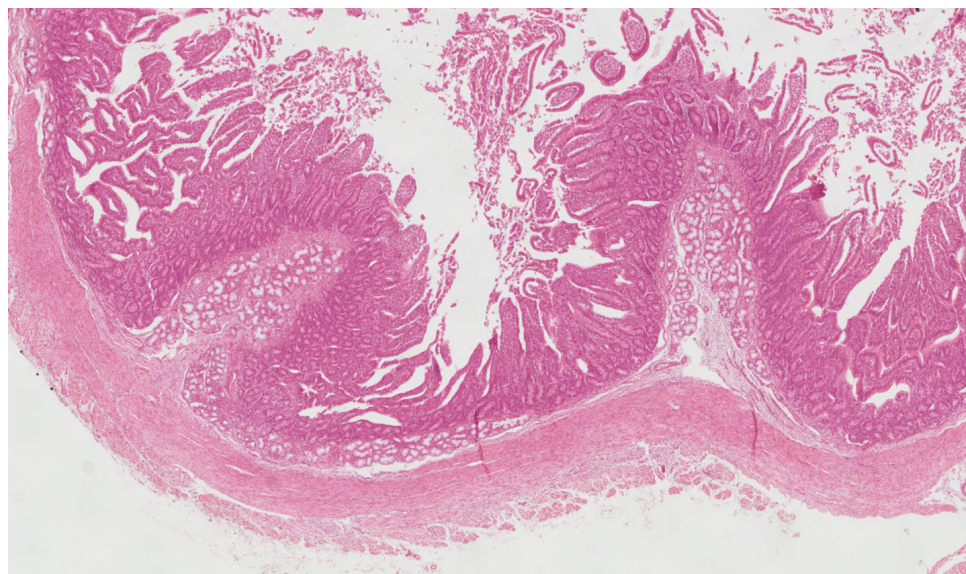
Zunanjo plast, četrto plast tankega črevesa, tvori rahlo vezivo s krvnimi in limfnimi žilami ter maščobnimi celicami (**adventicija**), na površju pa je ploščati epitelij (mezotelij). Imenujemo jo **serozna membrana** ali **seroza** (adventicija + mezotelij). Seroza pokriva celotni del tankega črevesa, razen spodnje tretjine dvanajstnika, ki ga pokriva adventicija.

Histološke posebnosti dvanajstnika

Črevesne resice so široke in dolge (daljše kot distalno v tankem črevesu, v ileumu). V epителиjski plasti dvanajstnika so čašice, vendar jih je najmanj v tankem črevesu (več jih je v jejunumu, največ v ileumu).

Za dvanajstnik so značilne **mukozne Brunnerjeve žleze**, ki so razvejane, zvite in cevaste žleze. **Brunnerjeve žleze** so predvsem v submukozi, lahko pa gredo preko mišične plasti sluznice v **lamino proprio mukoze** (Slika 13.13).

Izločajo **nevtralni mucin** (nevtralizira kislo vsebino iz želodca) in **urogastron**. **Urogastron** zavira izločanje HCl (neposredno zavira acidogene celice želodca) ter povečuje mitotično aktivnost epiteljskih celic.



Slika 13.13. Dvanajstnik.

Histološke posebnosti jejunuma

Črevesne resice so široke in dolge (daljše kot v ileumu). V epitelijski plasti sluznice so **čašice**, ki jih je več kot v dvanajstniku in manj kot v ileumu.

Podsluznico jejunuma, tipično za tanko črevo, tvori rahlo vezivo s krvnimi in limfnimi žilami in submukozni Meissnerjev živčni pletež. Prav tako ni posebnosti v **mišični plasti** in v **serozi** glede na ostale dele tankega črevesja (Slika 13.14).



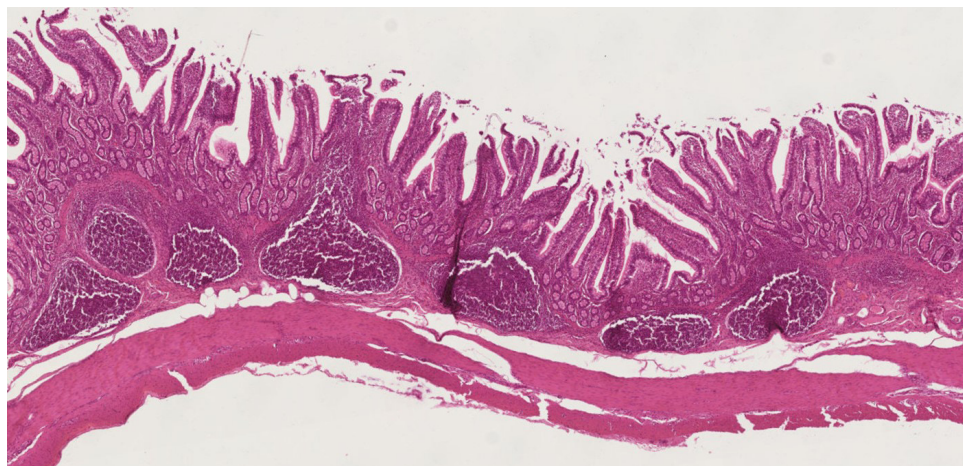
Slika 13.14. Jejunum.

Histološke posebnosti ileuma

Črevesne resice so dokaj ozke in kratke v primerjavi z resicami preostalega dela tankega črevesja. V epitelijski plasti je veliko **čašic** (največ v tankem črevesju), ob njih pa so tudi ostale celice, ki tvorijo epitelijsko plast.

V **podsluznici** ileuma so poleg rahlega veziva s krvnimi in limfnimi žilami in submukoznega Meissnerjevega živčnega pleteža **številni limfni folikli**, v katerih so tudi reakcijska središča. Skupke limfnega tkiva imenujemo Peyerjeve plošče.

Mišična plast in **seroza** sta takšni kot v ostalem delu tankega črevesja (Slika 13.15).



Slika 13.15. Ileum.

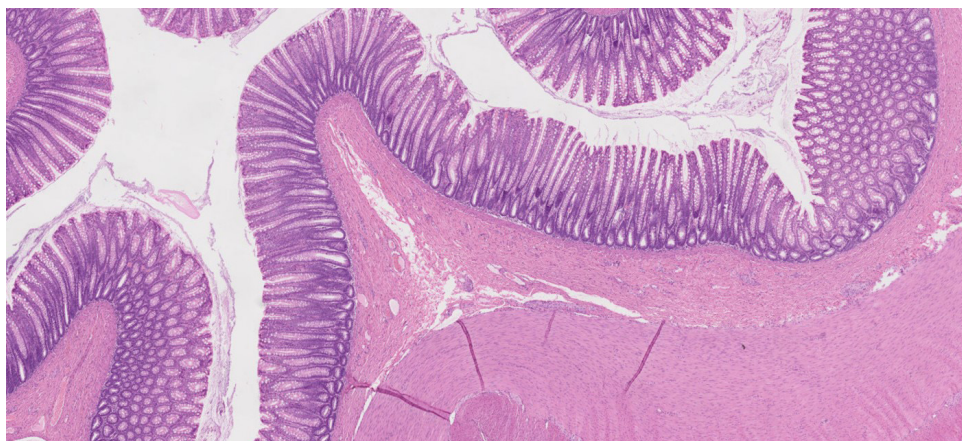
DEBELO ČREVO (*INTESTINUM CRASSUM*)

Debelo črevo sega od ileocekalne zaklopke do anusa in je dolgo približno 1,5 metra. Delimo ga na več delov: **slepo črevo** (*cecum*), **debelo črevo** (*colon*) in **zadnjik** (*anus*). Slepo črevo ima podaljšek, **slepič** (*appendix vermiformis*).

Debelo črevo delimo na več delov: ascendentni kolon (*colon ascendens*), transversalni kolon (*colon transversum*), descendentni kolon (*colon descendens*), sigmoidni kolon (*colon sigmoideus*) ter danka (*rectum*).

Končni del debelega črevesa je **danka** (*rectum*), ki se proti koncu razširi v ampulo, nato pa zoži v **analni kanal** (*canalis analis*). Konča se z **analno odprtino ali zadnjikom** (*anus*).

Steno debelega črevesa tvorijo štiri plasti: sluznica, podsluznica, mišična plast in zunanja vezivna plast (Slika 13.16).



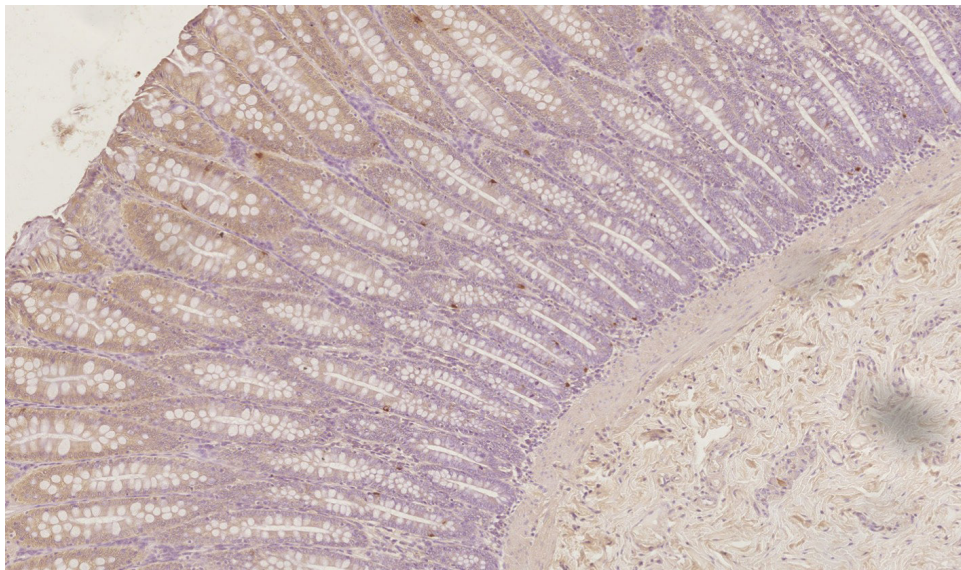
Slika 13.16. Debelo črevo.

Sluznica

Sluznica je podobna kot pri tankem črevesu, nima pa resic. V lamini propriji sluznice najdemo podobno kot v tankem črevesu **Lieberkühnove kripte** (imajo povezavo s svetlino), veliko pa je tudi limfatičnega tkiva (največ v slepiču).

V epiteljski plasti sluznice so številne celice: enterociti, čašice, Panethove celice, enteroendokrine celice, intraepiteljski limfociti, celice M ter regenerativne celice (Slika 13.17).

Enterociti (nekateri uporabljajo tudi izraz kolonociti) imajo kratke mikroviluse apikalno, razširjeni medcelični prostori omogočajo aktivno absorpcijo tekočin.



Slika 13.17. Debelo črevo – enteroendokrine celice (imunohistokemični prikaz).

Čašic je več kot v tankem črevesu, njihovo število pa se večja od cekuma do sigmoidnega dela kolona.

Panethove celice so normalno prisotne v cekumu, ascendentnem kolonu, proksimalnih 2/3 transverzalnega kolona.

Celic M je po oceni do največ 10 % vseh celic epiteljske plasti sluznice.

Podsluznica

V **podsluznici** debelega črevesa je rahlo vezivo s krvnimi in limfnimi žilami in submukozni Meissnerjev živčni pletež.

Sluznica in podsluznica delata **polmesečaste gube** (*plicae semilunares/semicirculares*).

Mišična plast

Mišično plast tvorita 2 plasti: sklenjena **notranja krožna**, ki se zajeda v svetlino, in **zunanja vzdolžna**, ki tvori 3 trakove (*teniae coli*). *Taeniae coli* so v cekumu in kolonu, ni pa jih v rektumu, analnem kanalu in slepiču. Njihove kontrakcije so segmentne in peristaltične.

V mišični plasti najdemo tudi Cajalove celice.

Seroza

Zunanjo plast tvori rahlo vezivo s krvnimi in limfnimi žilami ter maščobnimi celicami, na površju pa je ploščati epitelij (mezotelij). Seroza je v debelem črevesu izbočena in v teh izboklinah so **maščobne krpice** (*appendices epiploicae*).

Funkcija debelega črevesa

V debelem črevesu se vrši **resorpcija** vode, nekaterih elektrolitov in plinov ter **izločanje blata**.

Krčenje mišične plasti je **segmentno** (skrbi za mešanje vsebine črevesa) in **peristaltično** (porine blato naprej, v danko).

POSEBNOSTI POSAMEZNIH DELOV DEBELEGA ČREVESA

SLEPIČ (*APPENDIX VERMIFORMIS*)

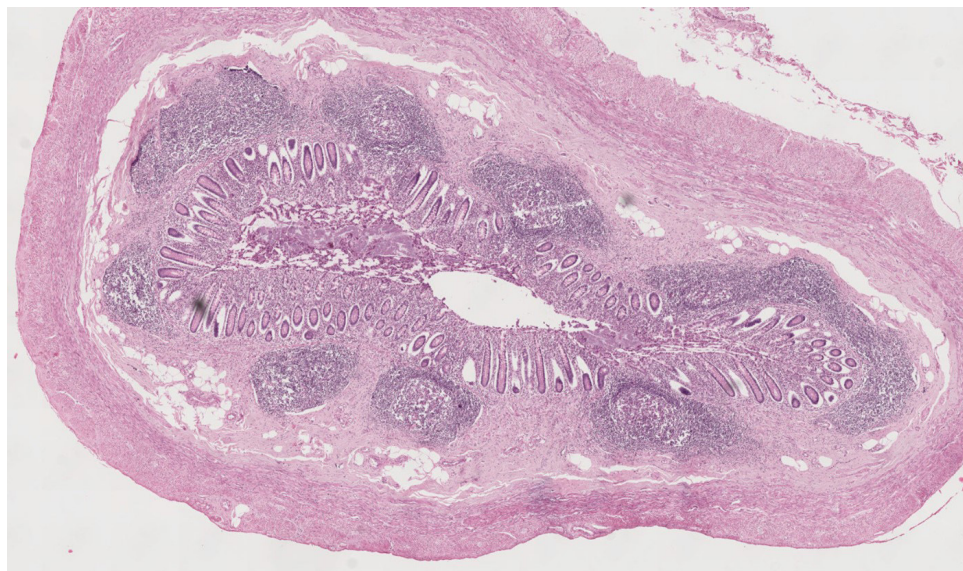
Slepič je 5–6 cm dolg podaljšek cekuma.

Histološko je **sluznica** podobna preostalemu delu debelega črevesa. Celice epiteljske plasti so iste kot v preostalem delu debelega črevesa. V lamini propriji so **številni limfatični folikli z reakcijskimi središči** ter Lieberkühnove kripte (Slika 13.18). Zaradi obilice limfatičnega tkiva je meja med sluznico in podsluznico manj očitna. Mišična plast sluznice je tanka.

V **podsluznici** slepiča je rahlo vezivo s krvnimi in limfnimi žilami in submukozni Meissnerjev živčni pletež.

Mišična plast je debela in jo tvorita **2 plasti**: notranja krožna in zunanja vzdolžna plast, vmes pa so mienterični (Auerbachov) živčni pletež in Cajalove celice.

Slepič pokriva **seroza**.



Slika 13.18. Slepič.

DANKA (*RECTUM*) IN ANALNI KANAL (*CANALIS ANALIS*)

Danka je del črevesa v medenici. Proti koncu se razširi v **ampulo**, nato pa se zoži v **analni kanal** ter konča z odprtino, imenovano **zadnjik** (*anus*) (Slika 13.19).

Sluznica danke je histološko podobna sluznici preostalega dela debelega črevesa. Sluznica nima resic, ima pa kripte. V epiteljski plasti sluznice prevladujejo enterociti, veliko pa je tudi čašic. V lamini propriji je limfatično tkivo. Mišična plast sluznice je iz gladke mišičnine (kot v vseh delih črevesa), krožno potekajoča (Slika 13.19, Slika 13.20).

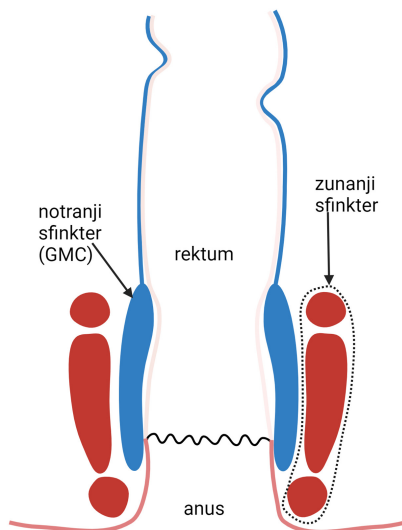
Podsluznica danke je podobna kot drugod v debelem črevesu. Posebnost sta dva venska pleteža, **notranji in zunanji hemoroidni pletež** (*plexus haemorrhoidales*).

Mišično plast analnega kanala tvorita 2 glavni skupini mišic, notranji in zunanji sfinkter. **Notranji sfinkter ali notranja zapiralka** (*m. sphincter ani internus*) je nadaljevanje notranje krožne mišične plasti danke (*muscularis propria*) (Slika 13.20).

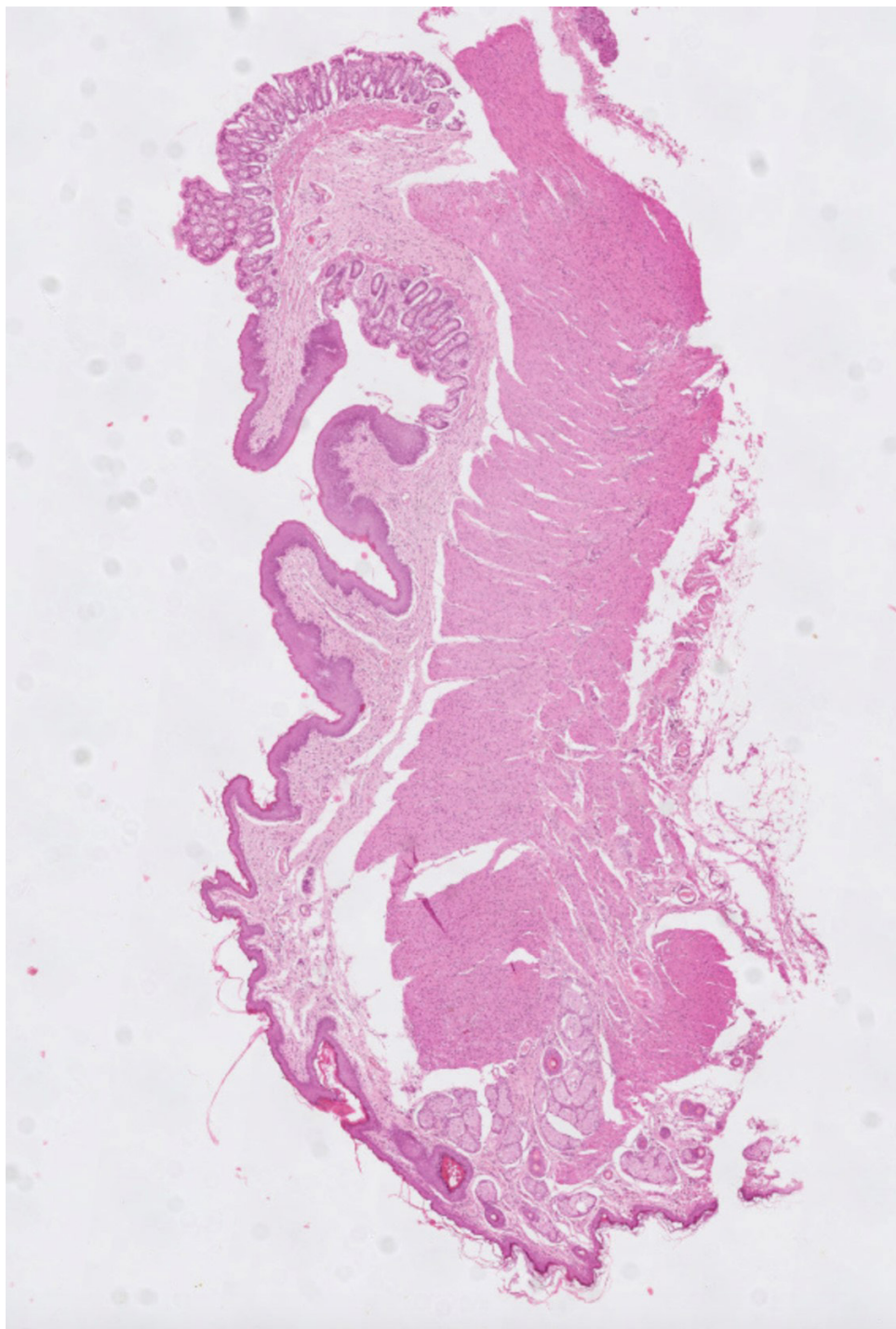
Zunanji sfinkter ali zunanja zapiralka (*m. sphincter ani externus*) je iz skeletne mišičnine, obkroža notranji sfinkter ter se nadaljuje kavdalno in se konča približno 1 cm distalno od notranjega sfinktra.

Prehod danke v anus imenujemo **anorektalni stik**, ko sluznica danke (*rectum*) preide v kožo v anusu.

Histološka posebnost sluznice anusa so **vzdolžne gube** (*columnae anales Morgagni*). Iz teh vzdolžnih gub izvira 6–12 **analnih žlez**. Analne žleze segajo do podsluznice in polovica analnih žlez prodira v notranji analni sfinkter. Epitelij analnih žlez se razlikuje glede na mesto in je lahko ploščati (na ustju žlez), prehodni (v prehodu v globino, v vratnem delu) in izo- do visokoprizmatški v globjem delu analnih žlez.



Slika 13.19. Shema danke, analnega kanala in anusa (GMC - gladke mišične celice).



Slika 13.20. Danka in analni kanal. Zgoraj na sliki vidimo enake žleze kot v preostalem delu kolona, nato sledi anorektalni stik, ko se pojavi večskladni ploščati epitelij kože. Zgoraj vidimo notranji sfinkter iz gladke mišičnine, spodaj na sliki, ob lojnicah in dlakah, pa vidimo zunanji sfinkter iz skeletne mišičnine.

Velike prebavne žleze so:

- velike žleze slinavke,
- jetra,
- trebušna slinavka.

TREBUŠNA SLINAVKA (PANCREAS)

Trebušna slinavka je organ, ki leži retroperitonealno v trebušni votlini. Pankreas ima 2 tipa izločanja, zunanje (eksokrino) in notranje (endokrino).

Trebušno slinavko pokriva tanka **vezivna ovojnica**, ki s **pretini** predeli organ na režnjiče. V parenhimu prepoznamo dokaj enostavno **eksokrini** in **endokrini del** trebušne slinavke (Slika 13.21). **Endokrini del (Langerhansove otočke)** obdaja tanka **plast veziva** (ne predstavlja prave vezivne ovojnice, ki je debelejša), ki ločuje otočke od eksokrinega dela. Langerhansovi otočki so po videzu svetlejši od eksokrinega dela in so različno veliki.

Trebušna slinavka je dobro ožiljena. V eksokrinem delu so **zvezne kapilare**, v endokrinem delu pa **fenestrirane kapilare**.

Različne celice v Langerhansovih otočkih (celice A, B, D, F ali PP) tvorijo različne hormone (inzulin, glukagon, somatostatin, pankreatične polipeptide), ki se izločajo v kri (endokrino).

V parenhimu prevladuje eksokrini del nad endokrinim delom. Eksokrini del trebušne slinavke tvorijo **serozni žlezni mešički** ali **acinusi** z **izvodili**. Trebušna slinavka je **albuminozna žleza**, ki dnevno izloči 1,5 l alkalnega pankreatičnega soka.

Žlezni mešički ali žlezni acinusi

Žlezne mešičke (acinuse) tvorijo **acinarne celice**. Acinarne celice so piramidaste oziroma izoprizmatске oblike, v bazalnem delu imajo jedra. Njihova citoplazma je bazofilna zaradi številnih organelov. Na acinarnih celicah poteka intenzivna sinteza peptidov, zato imajo veliko **zrnatega endoplazemskega retikuluma**. Prav tako imajo obilo **Golgijevega aparata**, v katerem poteka dodajanje ogljikohidratov peptidnemu delu. V acinarnih celicah poteka živahna sinteza polipeptidov oz. proteinov.

V apikalnem delu acinarnih celic so **sekrecijska (zimogena) zrnca**, ki jih prikažemo z reakcijo po PAS-u zaradi ogljikohidratnega dela v peptidih. V apikalnem delu acinarnih celic je citoplazma eozinofilna.

V acinusi ni mioepitelijskih celic.

Acinarne celice tvorijo številne **prebavne encime**, kot na primer: **proteaze** (tripsinogen, himotripsinogen, proelastaze, prokalikreinogen, prokarboksipeptidaza), **amilazo**, **lipazo**, **nukleaze** (DNAze, RNAze).

Izločanje spodbujajo:

- **holecistokinin** (spodbudi acinarne celice k tvorbi encimov),
- **sekretin** (spodbudi vode k proizvodnji vode in bikarbonatov).

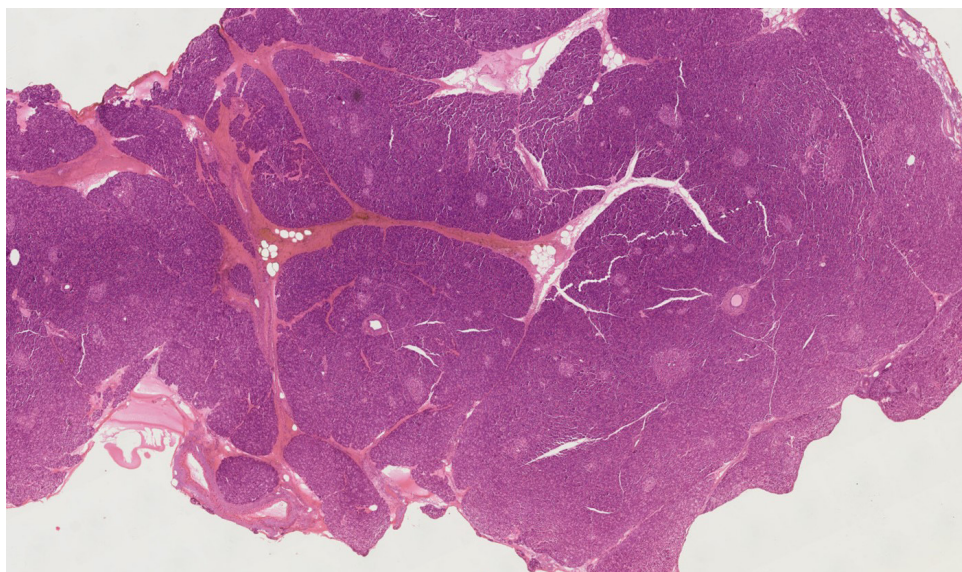
Sistem izvodil trebušne slinavke

Izvodila delimo na tista znotraj režnjičev (**intralobularni vodi**) in tista med režnjiči (**interlobularni vodi**).

Intralobularne vode tvorijo **centroacinarne celice**, **vstavki** (*angl.* intercalated ducts) in **slinjaki**. Prehod med njimi je neizrazit. Centroacinarne celice in vstavki imajo izoprizmatški epitelij, slinjaki pa visokoprizmatški epitelij. Intralobularne vode ne obdaja vezivo ali pa je tega izjemno malo.

Stena **interlobularnih vodov** je iz **visokoprizmatškega** epitelija, obdaja jo različno debela plast veziva.

Številni interlobularni vodi se izlivajo v **pankreasov vod** (*ductus pancreaticus*), ki se združi z **žolčevodom** (*ductus choledochus*) v **skupno izvodilo** (*ductus hepatopancreaticus*), ki se izliva v dvanajstnik skozi **veliko dvanajstnikovo papilo** (*papilla duodeni major*).



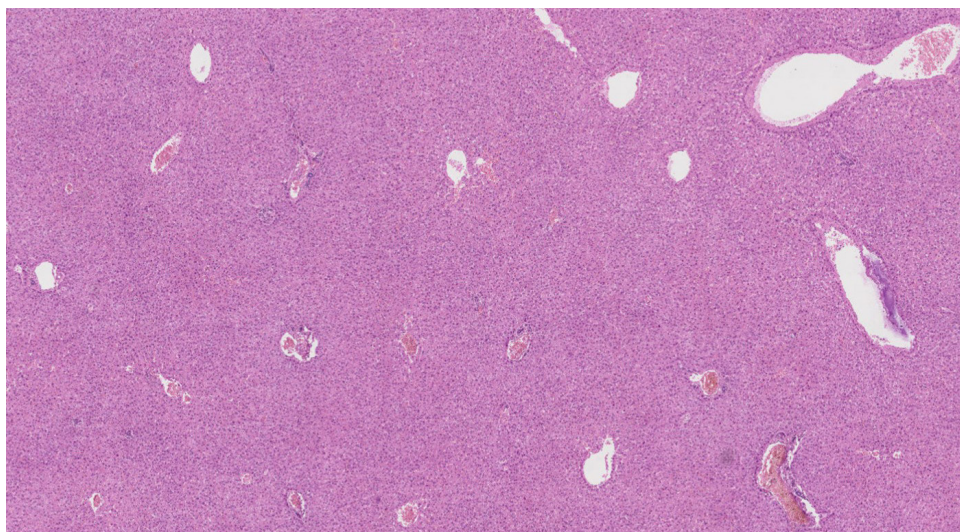
Slika 13.21. Trebušna slinavka.

KLINIČNI POMEN

Vnetje trebušne slinavke (pankreatitis) je vnetni proces v trebušni slinavki, ki ga povzročajo različni dejavniki (alkohol, žolčni kamni, ...). Ob vnetju se običajno sproščajo v kri različni encimi (npr. amilaza, lipaza). Povišane vrednosti amilaze in lipaze v krvi so v veliko pomoč pri diagnosticiranju pankreatitisa.

JETRA (HEPAR)

Jetra so žlezni organ v zgornjem delu trebušne votline. Jetra pokriva tanka **vezivna (Glissonova) ovojnica**, ki se širi v jetrni parenhim ter podpira žile in žolčne vode.



Slika 13.22. Jetra.

Na vogalih **jetrnega režnjiča** so **portalna polja**, v središču jetrnega režnjiča pa vidimo **centralno veno** (*v. centralis*) (Slika 13.22).

V portalnem polju je **jetrna triada**, ki jo tvorijo **žolčni vod**, **interlobularna arterija** (veja hepatične arterije), **interlobularna vena** (veja portalne vene) in **mezgovnica**.

Jetra imajo **dvojno žilno oskrbo**, in sicer iz portalne vene (3/4 oskrbe) in hepatične arterije (1/4 oskrbe). Portalna vena prinaša hranila iz prebavne cevi in trebušne slinavke. Hepatična arterija oskrbuje jetra z oksigenirano krvjo (tj. bogato s kisikom).

Hepatične vene (*vv. hepaticae*) vodijo vensko kri iz jeter v **spodnjo votlo veno** (*vena cava inferior*); v jetrnem poteku nimajo zaklopk.

V jetrnem parenhimu so **hepatociti** (tvorijo jetrne povezke), **žolčni kanalčki** (med hepatociti), **sinusoidi**, **Dissejev prostor** (med endotelijskimi celicami in hepatociti) (Slika 13.23).

Parenhim jeter tvorijo **jetrne celice ali hepatociti**. So **poligonalno oblikovane epiteljske celice z eozinofilno citoplazmo** (eozinofilija gre na račun številnih mitohondrijev). 75 % hepatocitov ima eno okroglo jedro, ostali so dvojedrni (poliploidni). Jedro je centralno ležeče, svetlo z malo kromatina, enim jedrcem ali z več jedrci in z redkimi mitozami. V citoplazmi s hepatociti lahko najdemo rjav pigment **lipofuscin**, ki nastane z oksidacijo lipidov v lizosomih. Lipofuscina ne najdemo v normalnih jedrih odraslih, najdemo pa ga v hepatocitih starejših oseb. V citoplazmi hepatocitov je veliko **glikogena** in **maščob**.

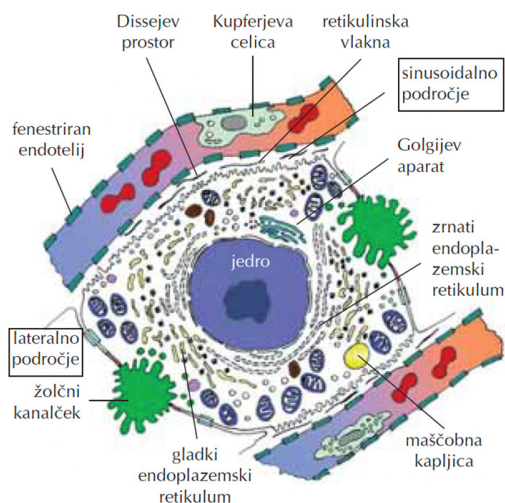
Hepatociti so urejeni v **gredice** oziroma **stebričke (trabekule)**, ki jih obdaja tanka plast veziva iz kolagena tip III. Stebričke hepatocitov obdajajo **jetrni sinusoidi**. V jetrne sinusoidne molijo **Kupferjeve celice**, ki so antigen predstavitvene celice (Slika 13.23). Kupferjeve celice odstranjujejo stare eritrocite in shranjujejo železo, vezano na feritin, ter odstranjujejo bakterije iz

portalne krvi. V jetrnih sinusoidih teče kri iz portalnih polj k **centralni veni oz. venuli** (osrednja točka klasičnega jetrnega režnjiča) (Slika 13.24). Venska kri teče nato iz centralne vene oz. venule (razlika v žilni steni med enimi in drugimi) proti **hepatični veni** (*v. hepatica*) in nato v spodnjo votlo veno.

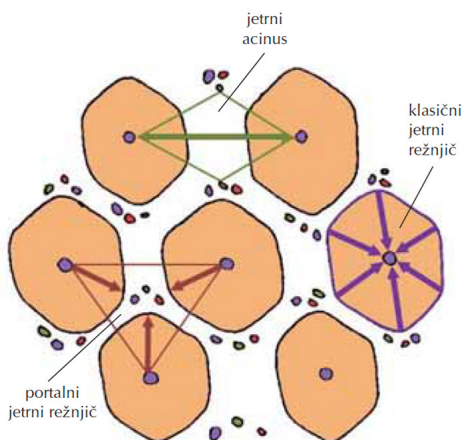
V Dissejevih prostorih so **zvezdaste celice** ali **celice Ito** in **kolagenska vlakna (tipa I, III)** ter **nemielinizirana živčna vlakna**. V Dissejev prostor štrlijo **mikrovilusi hepatocitov**.

Zvezdaste celice imajo pomembno vlogo. V maščobnih kapljicah **skladiščijo vitamin A**, tvorijo **komponente zunajceličnega matriksa oz. medceličnine** (po poškodbi jeter se pretvorijo v miofibroblaste in tvorijo kolagen tipa I, III in IV) ter **izločajo citokine** (s citokini uravnavajo aktivnost Kupfferjevih celic).

Jetra so edini organ pri človeku, ki je sposoben regeneracije.



Slika 13.23. Shematski prikaz hepatocita in njegovih mej. Meji na fenestrirani endotelij ter na sosednje hepatocite, vmes pa so žolčni kanalčki. Med endotelijem fenestriranih kapilar in hepatociti je Dissejev prostor.



Slika 13.24. Shematski prikaz treh tipov režnjičev.

Klasični jetrni režnjič

Klasični jetrni režnjič je **heksagonalne oblike** (Slika 13.24). V sredini ima veno centralis in na obrobju portalno polje. Kri teče iz portalnega polja proti centralni veni (endokrina - hepatociti izločajo snovi v kri). Presnovki in strupene snovi dosežejo najprej periferijo in nato centralni del jetrnega parenhima.

Portalni režnjič

Portalni režnjič je trikotne oblike (Slika 13.24). Omejen je s tremi ravninami, ki se stikajo v centralni veni, središče pa je v portalnem polju.

Hepatociti tvorijo žolč (eksokrina funkcija). Žolč teče proti portalnemu polju (obratno kot kri).

Tretji tip je **jetrni acinus (Rappaportov acinus)** (Slika 13.24). Je diamantne oblike, sestavljen iz jetrnega parenhima, ki se razprostira med 2 centralnima venama, stranski meji pa oblikujeta portalni polji. Jetrni acinus oskrbuje s krvjo končne veje hepatične arterije in portalne vene. Z ozirom na preskrbo s kisikom so v jetrnem acinusu hepatociti razvrščeni v 3 cone: cona I je najbližje portalnemu polju in ima najboljšo preskrbo s kisikom in hranili, cona II je vmesna cona in cona III, ki je ob centralni veni, ima najslabšo oksigenacijo in oskrbo s hranili.

Funkcije jeter

Jetra opravljajo številne funkcije. Imajo eksokrino in endokrino vlogo. Jetra imajo več kot 100 različnih funkcij, med katerimi jih največ opravijo jetrne celice (Tabela 13.2).

Dnevno izločijo 600 do 1.200 ml žolča, ki poleg vode in organskih snovi vsebuje žolčne soli (žolčne kisline), bilirubin, glukuronide (žolčni pigment), fosfolipide, lecitin, holesterol, elektrolite plazme (posebno natrijev bikarbonat in protitelesa IgA).

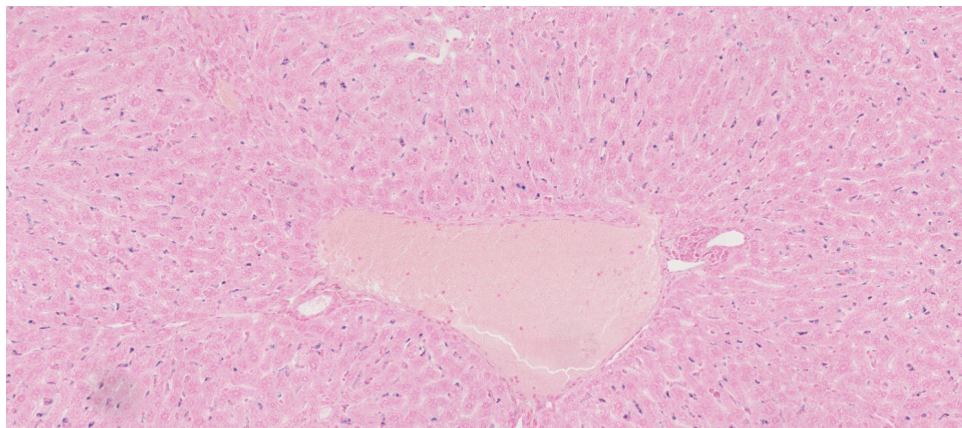
Žolčne soli predstavljajo polovico organskih sestavin žolča. Večina se jih vsrka iz tankega črevesa. Potem ko v jetra vstopijo preko vene porte, jih prevzamejo hepatociti z endocitozo. Nato preidejo v žolčne kanalčke in se ponovno sprostijo v dvanajstnik (enterohepatični obtok žolčnih kislin). 10 % se jih sintetizira na novo v zrnatem endoplazemskem retikulumu hepatocitov s konjugacijo holne kisline (presnovni stranski produkt holesterola) s taurinom (tauriholna kislina) ali glicinom (glikoholna kislina).

Bilirubin je rumeno zelen in v vodi netopen pigment, ki nastane iz hemoglobina. Vsebuje vodo, elektrolite, žolčne kisline, holesterol, fosfolipide in konjugirani bilirubin. Ko makrofagi razgradijo odmrle eritrocite v vranici in Kupfferjevih celicah jeter, se bilirubin sprošča v krvni obtok in se veže na albumine krvne plazme. To je prosti bilirubin, ki vstopi z endocitozo v hepatocite. V zrnatem endoplazemskem retikulumu hepatocita je encim glukuroniltransferaza, ki katalizira konjugacijo bilirubina z glukuronsko kislino, tako da nastane vodotopni konjugirani bilirubin.

Preko žolčnih kanalčkov se z žolčem izloča v blato, le malo pa v kri.

Tabela 13.2: Funkcije jeter oz. njihovih celic.

Funkcija	Ključna celica
Tvorba in izločanje žolča	hepatocit
Tvorba beljakovin (albumin, fibrinogen, protrombin idr. faktorji strjevanja krvi, apolipoproteini, transferin ...)	hepatocit
Pretvorba aminokislin v glukozo (glukoneogeneza)	hepatocit
Detoksificiranje strupov	hepatocit
Deaminacija aminokislin	hepatocit
Odstranjevanje amoniaka	hepatocit
Tvorba uree	hepatocit
Shranjevanje glukoze v zrnih glikogena in trigliceridov	hepatocit
Tvorba toplote	hepatocit
Shranjevanje železa, vezanega na protein feritin	hepatocit
Inaktiviranje hormonov (npr. steroidi, inzulin, glukagon, ščitnični hormoni)	hepatocit
Odstranjevanje starih eritrocitov	Kupferjeve celice
Shranjevanje vitaminov, topnih v maščobah (vitamin A, D, E, K, B12)	celice Ito
Hemopoeza	



Slika 13.25. Jetra-tripansko modrilo.

ŽOLČNIK (VESICA BILIARIS)

V žolčniku se shranjuje žolč.

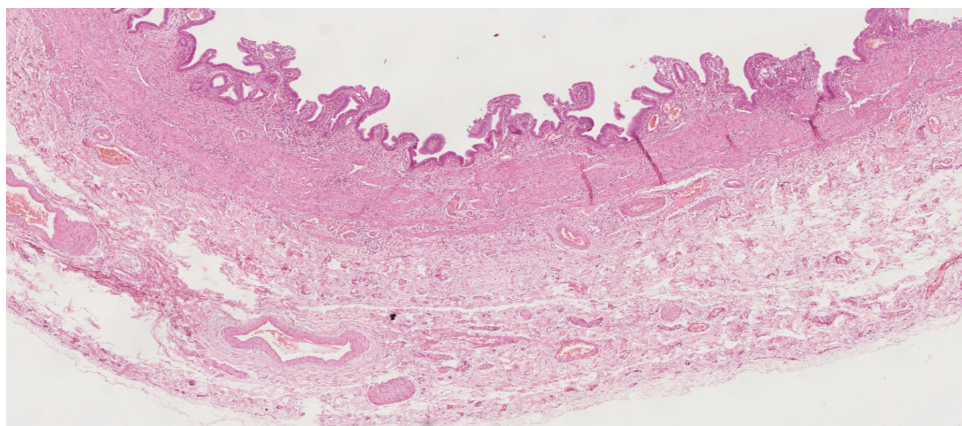
Sluznico žolčnika tvori **enoskladni visokoprizmatški epitelij in lamina proprija**. Lamino proprijo sestavlja vezivo z elastičnimi in kolagenskimi vlakni, živčna vlakna, žile, makrofagi, mastociti. Mukozne žleze najdemo samo v vratnem delu žolčnika. So v lamini propriji sluznice.

V mišični plasti so gladke mišične celice.

Zunanjo plast tvori vezivo iz elastičnih in kolagenskih vlaken (**adventicija**), ki je pokrito z mezotelijem (**seroza**) (Slika 13.26).

Histofiziologija žolčnika

Naloga žolčnika je shranjevanje, zgostitev in sproščanje žolča v dvanajstnik. Dnevno se iz jeter sprosti 800 do 1.000 ml žolča. Krčenje žolčnika je pod vplivom kompleksnih živčnih (vagus) in hormonskih mehanizmov. Pri praznjenju žolčnika igra zelo pomembno vlogo hormon holecistokinin, ki ga izločajo celice DNES iz dvanajstnika. Na krčenje žolčnika vplivajo še drugi hormoni, kot so npr. pankreatični polipeptidi, motilin in somatostatin.



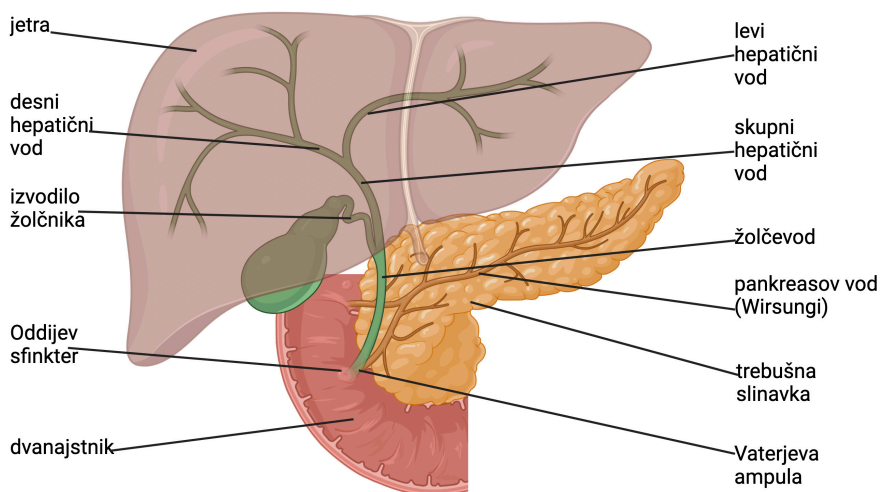
Slika 13.26. Žolčnik.

Zunajjetrna žolčna izvodila

Levi in desni hepatični vod odvajata žolč iz jetrnih lobusov. Oba hepatična voda se v porti hepatis združita v **skupni hepatični vod** (*ductus hepaticus communis*). Ta se združi z izvodilom žolčnika (*ductus cysticus*), ki ima sluznične gube iz gladke mišičnine (*valvula spiralis Heisteri*), povezuje žolčnik s spodnjim delom skupnega hepatičnega voda ter tvori **žolčevod** (*ductus choledochus*).

Vsi vodi imajo enoskladen visokoprizmatki epitelij, pod katerim je plast veziva z mukoznimi žlezami in gladko mišičnino. V distalnem delu se žolčevodu pridruži **pankreasov vod** (*ductus pancreaticus Wirsungi*). Skupaj tvorita **Vaterjevo ampulo** (*ampulla Vateri*) (Slika 13.27).

Izstop skupnega žolčevoda in voda trebušne slinavke obdajajo snopi gladke mišice, ki potekajo krožno in vzdolžno. Tvorijo **Oddijevo zapiralko**. Gladka mišičnina, ki tvori Oddijevo zapiralko, je funkcionalno ter razvojno različna od mišične stene dvanajstnika.



Slika 13.27. Žolčna izvodila.

Številni interlobularni vodi se izlivajo v **pankreasov vod** (*ductus pancreaticus Wirsungi*), ki se združi z **žolčevodom** (*ductus choledochus*) v **skupno izvodilo** (*ductus hepatopancreaticus*), ki se izliva v dvanajstnik v **veliki dvanajstnikovi papili** (*papilla duodeni major*). Pogosto ima pankreas še **pomožno izvodilo**, akcesorni pankreasov vod (*ductus pancreaticus accessorius Santorini*). Ta zbira sekret iz glave trebušne slinavke in se izliva skozi ustje v **mali dvanajstnikovi papili**, *papilla minor duodeni*, ki leži nad veliko papilo.

VIRI

1. Mills S. Histology for Pathologists. 5. izdaja. Založba Wolters Kluwer, Philadelphia, 2020.
2. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 16e izdaja. McGraw Hill; 2021.

3. Carlson B. The Human Body. Linking Structure and Function. 1. izdaja. Academic Press, 2018.

14

DIHALA

(*Apparatus respiratorius*)

Danijel Petrovič, Jernej Letonja

Dihala obsegajo **dihhalno pot (prevodno cono)** in **izmenjalno cono (respiratorno cono, sinonim respiracijsko cono)**, ki jo sestavljajo pljučni mešički–alveoli (Tabela 14.2).

- **Dihhalne poti** so cevaste strukture, ki ob delovanju prezračevalnega mehanizma ne smejo kolabirati in morajo ostati odprte. Zato imajo v steni oporo (podporo), bodisi hrustanec ali kost. V dihalno pot sodijo nosna votlina, nazofarinks, larinks, traheja, bronhi, bronhioli in terminalni bronhioli. V dihalnih poteh se zrak segreje, ovlaži in očisti.
- **Izmenjalno cono** tvorijo respiratorni bronhioli, alveolni vodi in alveoli. V pljučnih alveolih poteka izmenjava kisika in ogljikovega dioksida med zrakom in krvjo.

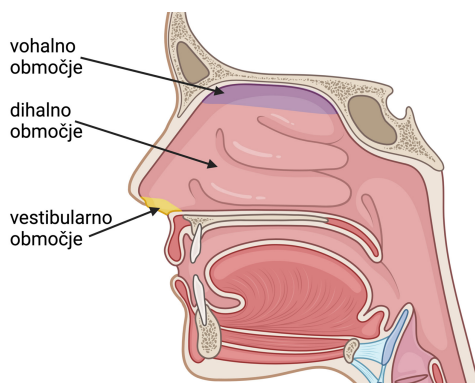
VENTILACIJSKI (PREZRAČEVALNI) MEHANIZEM

Ventilacijski mehanizem ustvarja razlike v tlakih. Razlike v tlakih omogočajo premikanje zraka pri vdihu in izdihu.

V premikanje zraka so vključeni prsni koš, trebušna prepona, medrebrne mišice, trebušne mišice, plevralna votlina in elastično vezivno tkivo pljuč. Vdih je aktiven, povzroča ga krčenje skeletnih mišic (medrebrne mišice dvignejo rebra, trebušna prepona in trebušne mišice spustijo dno prsne votline), kar poveča prsno votlino. Nastane podtlak, ki potegne zrak skozi dihalne poti v pljuča. Dihhalne poti se razširijo z zrakom, ta napihne pljuča in raztegne elastično vezivno tkivo. Izdih je pasiven. Mišice se sprostijo, elastična vlakna skrčijo pljuča in iztisnejo zrak.

NOSNA VOTLINA (CAVUM NASI)

Nosno votlino deli nosni pretin na 2 simetrični votlini. Nosna votlina ima 3 območja, pokrita z različnimi sluznicami: nosni preddvor, dihalno in vohalno območje (Slika 14.1 in Tabela 14.1).



Slika 14.1. Nosna votlina, nosni preddvor, dihalna pot in izmenjalna cona.

Nosni preddvor (vestibularno območje) je najširši del nosne votline in se nahaja tik za nosnicama (Slika 14.1). Odet je z večskladnim ploščatim poroženevajočim epitelijem in poraščen z dlakami (vibrise), ki filtrirajo velike delce iz vdihanega zraka. V vezivu pod epitelijem so žleze lojnice in znojnice. Oporo mu daje hialina hrustančevina nosnega krila in nosnega pretina. Globlje v vestibulumu se epitelij spremeni iz večskladnega ploščatega poroženevajočega v neporoženevajoči večskladni ploščati epitelij.

Dihhalno (respiratorno) območje je pokrito z večvrstnim visokoprizmatskim epitelijem z migetalkami in čašicami (respiratorni epitelij). Respiratornemu območju daje oporo hialina hrustančevina in kostnina. Iz stranskih sten se v svetlino nosne votline bočijo nosne školjke (hoane), ki delijo nosno votlino na 3 prehode (spodnji, srednji in zgornji meatus) (Slika 14.1). Oporo nosnim školjkam daje kostnina. Pod epitelijem je lamina proprija, ki vsebuje albuminomukozne žleze, številne limfocite, plazmatke, ki izločajo IgA, tkivne bazofilce (*sinonim* mastociti) ter bogat pletež krvnih žil.

Nosne školjke povečajo površino sluznice in tvorijo pregrade, ki povzročajo vrtnčenje (turbulenco) in tako upočasnjujejo pretok zraka skozi nosno votlino, kar je učinkovita pomoč pri segrevanju in navlažitvi zraka. Izmenično se vsakih 20–30 minut venski pleteži v sluznici nosnih školjk napolnijo s krvjo in se povečajo oz. otečejo. Oteklina omejuje pretok zraka in ga usmerja skozi drugo stran, kar zmanjša izsušitev sluznice. Arterije v stenah nosne votline potekajo v nasprotni smeri vdihanega zraka, kar tudi prispeva k segrevanju zraka.

V tem delu dihal se zrak najbolj segreje, čisti in vlaži.

Respiratorni epitelij leži na dobro vidni bazalni membrani. Vse celice imajo stik z bazalno membrano, a vse celice ne dosežejo vrha epitelija. Jedra epителиjskih celic so v različnih vrstah, zato ta epitelij imenujemo večvrstni visokoprizmatični epitelij. Ker je ta epitelij v dihalih, ga imenujemo respiracijski epitelij.

V respiratornem epiteliju so poleg najpogostejšega tipa epitelija (večvrstni visokoprizmatični epitelij) še visokoprizmatične migetalčne celice, čašice, krtačaste celice (*angl.* brush cells), celice difuznega nevroendokrinega sistema (DNES) ali male zrnate celice, bazalne celice; nekateri avtorji pa omenjajo še serozne celice.

- **Visokoprizmatične celice z migetalkami** so največje in najpogostejše. Na svoji apikalni površini imajo od 250 do 300 migetalk.
- **Čašice** so intraepitelijske enocelične mukozne žleze. Na površino epitelija izločajo sluz, na katero se ujamejo bakterije in delci iz vdihanega zraka. Migetalk, ki jih imajo migetalčne celice, z utripanjem premikajo sluz proti ustom in žrelu.
- **Krtačaste celice** (*angl.* brush cells) so redkeje in jih je okoli 3 %. So visokoprizmatične. Na apikalni površini imajo mikroviluse. Na bazi celice imajo holinergično sinapso s aferentnim živčnim vlaknom. Imajo kemosenzorično in imunsko vlogo. Zaznavajo grenak okus/vonj, ki sproži, da krtačaste celice izločijo acetilholin v sinaptično režo, vzdražijo aferentno živčno vlakno, ki prepreči vdih. Preko sinapse vzdražijo aferentne nevrone, ki izločajo neuropeptide (substancija P). Neuropeptidi povzročijo vazodilatacijo, izstopanje nevtrofilcev v vezivo in degranulacijo mastocitov. Zaznavajo tudi bakterije (*Pseudomonas aeruginosa*).
- **Bazalne celice** so majhne. Ležijo na bazalni lamini, vendar ne dosežejo svetline. So matične (izvirne) celice, ki so sposobne delitve in tako nadomeščajo druge vrste celic.

- **Celice DNES (male zrnate celice)** ležijo bazalno v respiracijskem epiteliju. Vsebujejo veliko majhnih zrn (nevrosekrecijska) v citoplazmi. Med vsemi celicami respiracijskega epitelija jih je okoli 3 %.

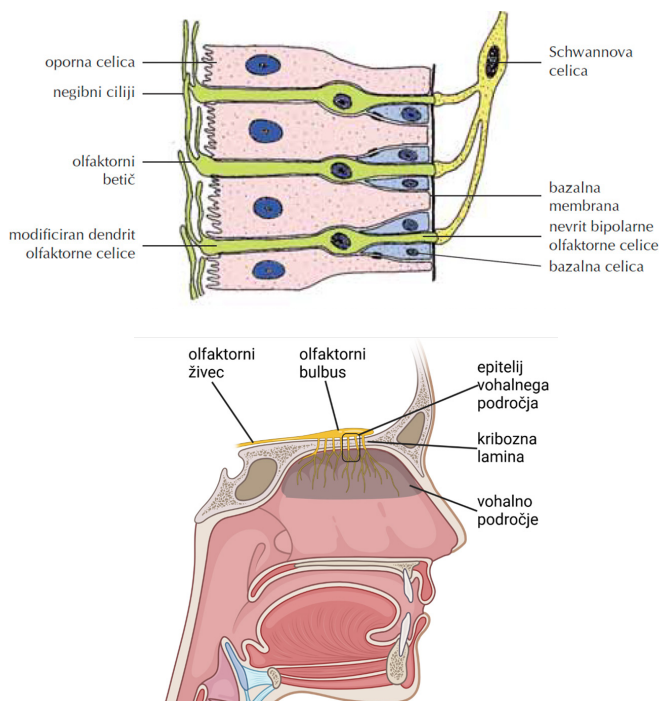
Ob dihanju celice epitelija zaznavajo tok zraka, kar povzroči relaksacijo dihalnih poti in žil v pljučih.

Vohalno območje (olfaktorno območje) pokriva zgornje školjke in streho nosne votline (Slika 14.1). Pri odraslem človeku je veliko približno 10 cm². Epitelij je večvrsten visokoprizmatški. Vsebuje vohalne nevrone, oporne celice, bazalne celice in krtačaste celice. V lamini proprijii so serozne žleze. Oporo mu daje kostnina (Slika 14.2).

- **Vohalni nevroni** so bipolarni nevroni. Na apikalnem koncu bipolarnih nevronov je dendrit z receptorji, na bazalnem koncu pa akson. Ko aksoni zapustijo vohalni epitelij, se v lamini proprijii združijo v majhne živce, ki skozi lamino kribrozo etmoidalne kosti vstopijo v možganski del lobanje in se združijo v vohalni živec. Aksoni vohalnega živca v bulbusu olfaktoriusu tvorijo sinapse s projekcijskimi nevroni traktusa olfaktoriusa, ki vodijo signale proti rinencefalonu. Apikalni (luminalni) pol vsake vohalne celice tvori dendrit, ki ima na koncu razširitev, bazalno telo (podobno gumbu), iz katere izhaja 10–20 radialno razporejenih, zelo dolgih, negibljivih migetalk (cilije). Migetalk ležijo na površini epiteljskih celic in so obdane s sluzjo. Migetalk povečajo površino z receptorji za vdihane molekule vonjav, raztopljenih v sluzi. Vezava na receptor sproži akcijski potencial.
- **Oporne celice** so visokoprizmatške z ozkim bazalnim delom celice in širokim apikalnim delom, ki ima na površini mikroviluse v površinski sluzi. V citoplazmi imajo zrnca lipofuscina. Zato je epitelij rumen. V apikalnih delih lateralnih površin so stiki, ki oporne celice vežejo z vohalnimi celicami in učvrstijo njihovo apikalno površino. **Bazalne celice** so majhne celice, okrogle ali stožčaste oblike, ki ležijo na bazalni membrani. So matične celice za oporne celice in vohalne nevrone. Vohalne nevrone nadomeščajo vsakih 1–2 meseca, podporne celice pa nadomeščajo manj pogosto.

Zato je izguba voha zaradi strupenih hlapov ali mehanske poškodbe vohalne sluznice pogosto začasna.

Pod vohalnim epitelijem je **lamina propria**, v kateri so **serozne vohalne žleze (Bowmanove žleze)**, ki izločajo sluz. V sluzi se raztopijo vonjave. V sluzi se izločajo beljakovine, kot so laktoferin, lizocim, amilaza in IgA (podobno kot serozne žleze), lipofuscin ter beljakovine, ki vežejo vonjave.

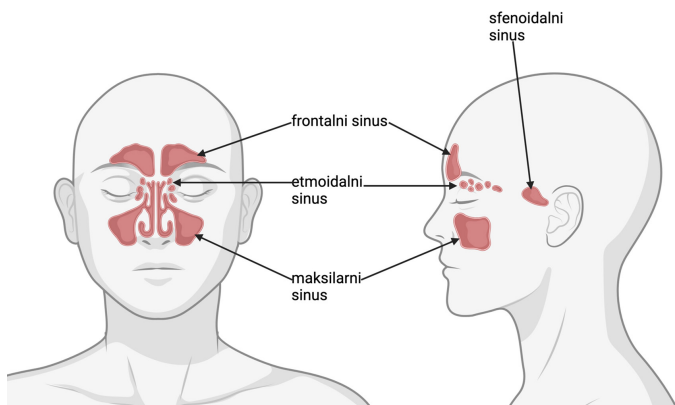


Slika 14.2. Epitelij vohalnega območja (zgoraj) in nosna votlina z vohalnim območjem (spodaj).

OBOSNE VOTLINE OZ. PARANAZALNI SINUSI

Obnosne votline so votline, ki se nahajajo v **4 kosteh**: sitki (etmoidni kosti), zagozdnic (sfenoidni kosti), čelni (frontalni) in zgornji čeljustni (maksilarni) kosti. Poimenujemo jih po kosteh, v katerih so le-te nameščene: etmoidalni sinus, sfenoidalni sinus, frontalni sinus in maksilarni sinus (Slika 14.3).

Votline obdaja nekoliko nižji **respiratorni epitelij**, kot je v nosni votlini. Pod njim je lamina proprija z mešanimi žlezami in limfatičnim tkivom. Pritrjena je na spodaj ležeči periost. Vse obnosne votline so z eno ali več manjšimi odprtini povezane z nosno votlino.



Slika 14.3. Obnosne votline – paranazalni sinusi.

ŽRELO (PHARYNX)

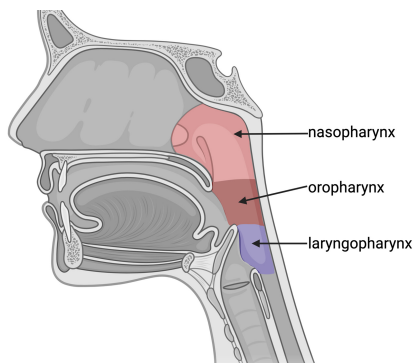
Iz nosne votline vodi pot za zrak skozi nosni del žrela v grlo. Začne se na koncu obeh nosnih votlin (na koncu zgornjega, srednjega in spodnjega meatusa, ki ga tvorijo hoane) in sega do vhoda v grlo.

Žrelo delimo na zgornji ali nosni del (*nasopharynx*), srednji ali ustni del (*oropharynx*) in spodnji ali laringealni del (*laryngopharynx*) (Slika 14.4, Tabela 14.1).

Dihalna pot žrela je enotna votlina.

- **Nosni del žrela** (*nasopharynx*) pokriva respiracijski epitelij, pod njim je lamina proprija, v kateri je neinkapsulirano limfno tkivo - **žrelnica** (*tonsilla pharyngea*), levo in desno pa je **tubarna tonzila** (*tonsilla tubaria*), ki se nahaja v bližini ušesne troblje.
- Srednji del žrela je **orofarinks** (*oropharynx*). Sluznico pokriva večskladni ploščati neporoženevajoči epitelij. Pod njim je vezivna lamina proprija z mešanimi žlezami. Meja med ustno votlino in žrelom je goltna ožina (*isthmus faucium*), kjer sta v lamini propriji nebica (*tonsilla palatina*) in jezična tonzila (*tonsilla lingualis*).
- Spodnji del je **laringofarinks** (*laryngopharynx*), ki se na spodnjem koncu nadaljuje z grlom in požiralnikom. Na površini je večskladni ploščati neporoženevajoči epitelij, pod njim je lamina proprija z mešanimi žlezami.

Lamina proprija žrela je povezana z vezivno ovojnico skeletne mišičnine žrela.



Slika 14.4. Deli žrela.

GRLO (LARYNX)

Grlo povezuje žrelo s sapnikom. Ogrodje je sestavljeno iz večjih hialinih ter manjših elastičnih hrustancev, ki skrbijo, da je dihalna pot ves čas odprta.

Poklopec je v začetnem delu grla (Slika 14.5). Preprečuje vstop hrane in pijače v dihalno pot. Na površini je večskladni ploščati neporoženevajoči epitelij. Pod njim je lamina proprija, ki je bogato infiltrirana z limfociti. Lamina proprija na lingvalni strani poklopca tvori visoke vezivne papile, toda na laringealni strani papil ni. Oporo mu daje elastična hrustančevina, ob kateri so mešane žleze.

Sluznica **grla** tvori 2 parni sluznični gubi (Slika 14.5, Tabela 14.1),

- zgornji **lažni glasilki** (*plicae ventriculares*) in
- spodnji **pravi glasilki** (*plicae vocales*),

ki razdelita grlo na 3 dele (Slika 14.5):

- **laringealni vestibulum** (*vestibulum laryngis*) (nad lažno glasilko),
- **laringealni ventrikel** (*ventriculus laryngis*) (med lažno in pravo glasilko) in
- **cavitas infraglottica** (pod pravo glasilko).

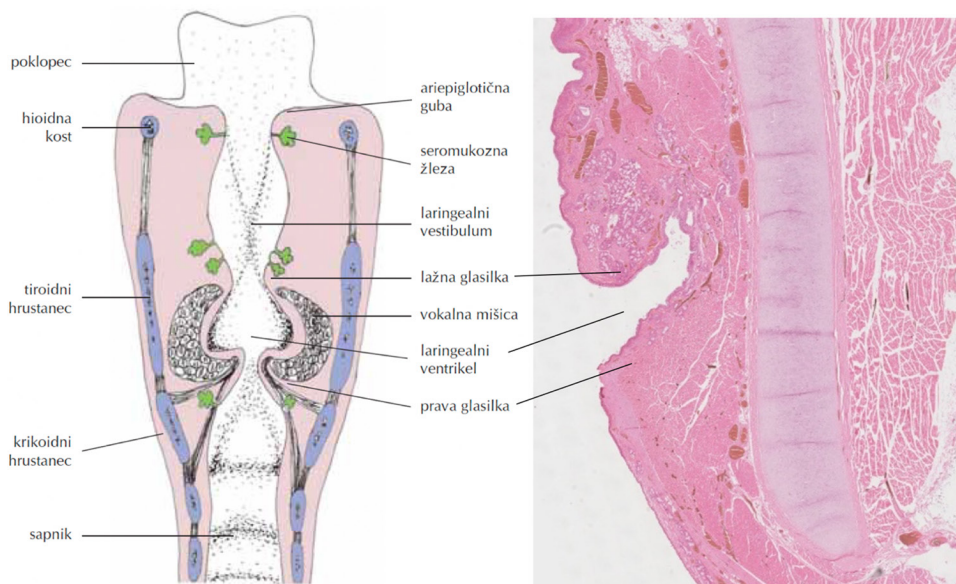
Glasilke oblikujejo zvoke. Večino grla pokriva **respiratorni epitelij**. Pod epitelijem je lamina proprija z elastičnimi vlakni, maščobnim tkivom, mešanimi žlezami, ki izločajo sluz, ter z neinkapsuliranim limfnim tkivom (**laringealna tonzila**).

Sluznico **prave glasilke** pokriva večskladni ploščati neporoženevajoči epitelij. Pod njim so elastična vlakna, ki tvorijo vokalni ligament, in skeletna vokalna mišica. V sluznici ni žlez.

Vokalni ligament in vokalna mišica spreminjata napetost glasilk skupaj z notranjo (intrinzično) skeletno mišičnino grla. To mišičje uravnava širino prostora med glasilkama (*rima glottidis*) in omogoča natančno uravnavanje vibracij njihovih prostih robov pri izdihu zraka.

Ogrodje grla je iz hialine in elastične hrustančevine. Hrustanci so med seboj povezani z ligamenti in mišicami.

Iz hialine hrustančevine so neparni tiroidni (ščitasti) in krikoidni (obročasti) ter spodnji del obeh aritenoidnih (piramidastih) hrustancev. Iz elastične hrustančevine je neparni epiglotis (poklopec), oba kuneiformna in kornikulatna hrustanca ter zgornji del obeh aritenoidnih hrustancev.



Slika 14.5. Grlo – frontalni prerez (levo), grlo s pravo in lažno glasilko (desno).

SAPNIK (TRACHEA)

Sapnik (*trachea*) vodi zrak iz grla v 2 glavni sapnici (glavna bronha).

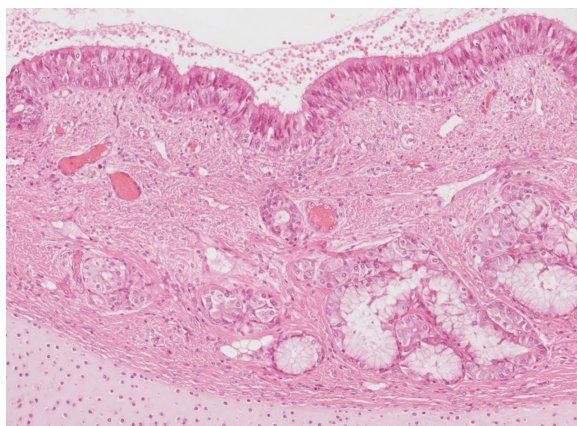
Sluznico (Slika 14.6, Slika 14.7) sapnika pokriva respiratorni epitelij. Pod epitelijem je lamina proprija iz rahlega veziva s številnimi krvnimi žilami. V njej so izvodila mešanih žlez iz podsluznice. Med sluznico in podsluznico je plast elastičnih vlaken.

Podsluznica (Slika 14.6, Slika 14.7) je iz čvrstega veziva z elastičnimi vlakni in mešanimi žlezami. Žleze izločajo sluz, v kateri so imunoglobulini A, ki povečajo obrambno sposobnost sluznice v dihalih.

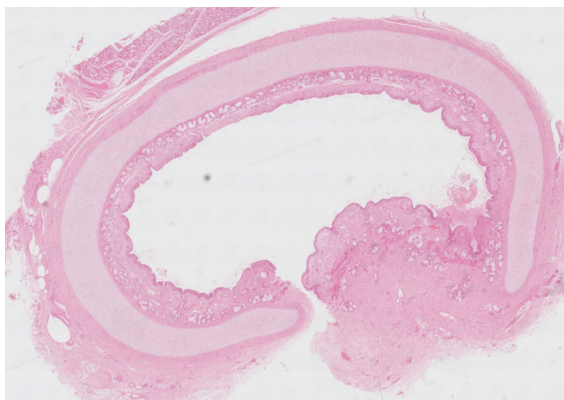
Mišično-vezivna-hrstančna ovojnica (podporna plast) (Slika 14.6, Slika 14.7) je sestavljena iz 16–20 podkvasto oblikovanih hialinih hrstančnih ploščic v obliki črke C, ki so zadaj povezani s trahealno mišico iz gladke mišičnine ter elastičnimi vlakni. Elastična vlakna in snopi gladke mišičnine (*m. trachealis*) povečajo hitrost pretoka zraka med kašljanjem, prisiljenim izdihom in govorom tako, da zožijo svetlino in povečajo pritisk zraka pod zožitvijo.

Vezivna ovojnica (adventicija) (Slika 14.6, Slika 14.7) povezuje sapnik s sosednjimi organi (Tabela 14.1).

Nekateri avtorji menijo, da je mišično-vezivno-hrstančna ovojnica del adventicije.



Slika 14.6. Sapnik (vzdolžni prerez).



Slika 14.7. Sapnik, sluznica, podsluznica, mišično-vezivna-hrstančna ovojnica, adventicija (prečni prerez).

Tabela 14.1: Zgornja dihalna pot.

Področje	Epitelij	Žleze	Podpora (mišice, skelet, hrustanec, kost)	Lastnosti in funkcija
Nosni preddvor	večskladni ploščati poroženevajoči, neporoženevajoči	lojnice in znojnice	hialina hrustančevina	vibrise in vlaga; oboje filtrirajo in vlažijo zrak
Nosna votlina	respiratorni	mešane žleze	hialina hrustančevina in kostnina	bogata ožiljenost in žleze grejejo, vlažijo in čistijo zrak
Vohalno področje	vohalni z bipolarnimi nevroni	serozne (Bowmanove) žleze	kost (etmoidalna)	zaznavajo raztopljene molekule vonja iz zraka
Nazofarinks in zadajšnji orofarinks	respiratorni in večskladni ploščati	mešane žleze	kostnina in skeletna mišičnina	prevaja zrak v grlo; žrelnica, tubarna žleza in nebnica
Grlo	respiratorni in večskladni ploščati	mukozne in majhne mešane žleze	elastična in hialina hrustančevina, ligamenti, skeletna mišičnina	fonacija; poklopec zapira vhod v dihala med požiranjem
Sapnik	respiratorni	mešane žleze: veliko mukoznih žlez, posamezne serozne	hialina hrustančevina v obliki črke C, na zadajšnjem delu gladka mišičnina	prevaja zrak v primarne bronhe

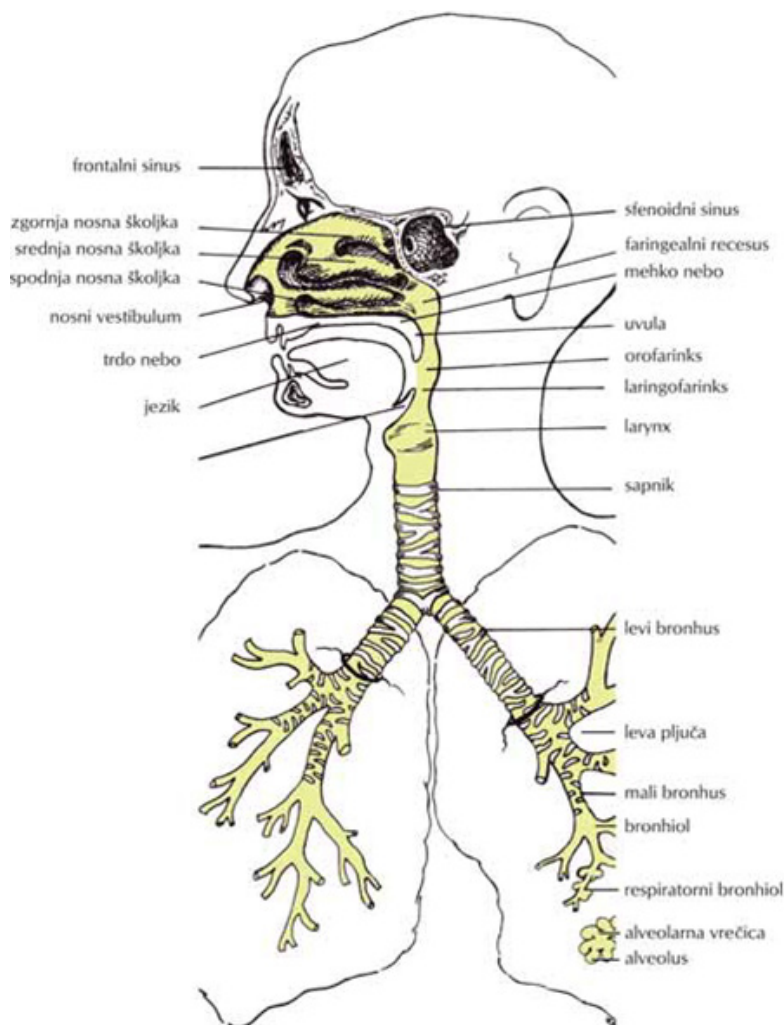
PLJUČA (PULMO)

Sapnik se v pljučih deli na bronhe (sapnice), ti pa na bronhiole. Sapnici sta zgrajeni podobno kot sapnik.

Prevodna cona pljuč

Prevodna cona pljuč je znotrajpljučna dihalna pot, ki jo sestavlja **bronhialno drevo**. Bronhialno drevo sestavljajo močno razvejane dihalne poti znotraj pljuč.

Bronhialno drevo tvorijo razvejitve dihalnih poti (Slika 14.8). Sapnik se razveji v **2 primarna bronha** (2 glavni sapnici), ki vstopita v pljučno tkivo. Primarna bronha se delita na **sekundarne (lobarne) bronhe**, sekundarni pa na terciarne (segmentne) bronhe. Terciarni bronhi se večkrat delijo (približno 15-krat), pri vsaki delitvi postane svetlina ožja.



Slika 14.8. Začetni del dihalne poti in bronhialno drevo.

Primarni bronhi

V vsako pljučno krilo vstopi 1 primarni bronh (Slika 14.8). Pokriva ga respiratorni epitelij, pod njim je lamina proprija. Na meji med sluznico in podsluznico je plast spiralno potekajoče gladke mišičnine. V podsluznici so mešane žleze. V večjih bronhih (tak je tudi primarni) meja med sluznico in podsluznico ni očitna. Pod podsluznico je oporna plast, ki jo tvorijo plošče hialine hrustančevine in vezivo.

KLINIČNI POMEN

Primarni bronh desno vstopi pod manjšim kotom kot primarni bronh levo, zato gredo vdihani tujki pogosteje v desno pljučno krilo.

Sekundarni (lobarni) bronhi

Sekundarni bronhi se odcepijo od vsakega primarnega bronha. Vsak sekundarni bronh oskrbuje 1 pljučni režnj. Ker ima desno pljučno krilo 3 režnje, levo pa samo 2, iz desnega primarnega bronha nastanejo 3 sekundarni bronhi, iz levega pa le 2. Po histološki zgradbi so podobni primarnim bronhom, le da so podporne hrustančne ploščice manjše.

Terciarni (segmentni) bronhi

Terciarni bronhi izhajajo iz sekundarnih bronhov. Vsak terciarni bronh oskrbuje 1 bronhopulmonalni segment (pljučni režnjič). Segment obdaja vezivna ovojnica. Zavzema približno 10 % pljučnega krila in ima svojo oskrbo s krvjo. To olajša kirurško resekcijo obolelega tkiva pljuč in ne vpliva na bližnje zdravo tkivo. Levo pljučno krilo sestavlja 10 segmentov, levo pa ima 8 ali 9 segmentov.

Terciarni bronhiji se večkrat razvejijo v manjše bronhe z ožjo svetlino. Te majhne veje še vedno vsebujejo v steni hrustančne ploščice in žleze.

KLINIČNI POMEN

Pljučni segment, obdan z vezivno ovojnico in lastno oskrbo s krvjo, olajša kirurško resekcijo obolelega tkiva pljuč brez vpliva na bližnje zdravo tkivo.

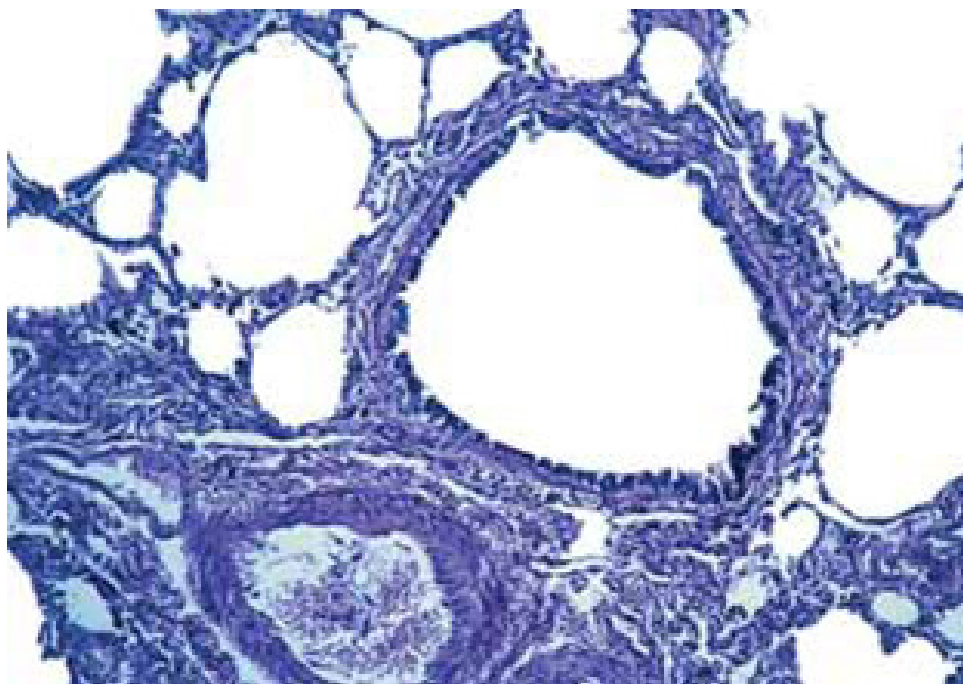
Bronhioli

Bronhioli so manjši od bronhov. V steni nimajo hrustanca in žlez. Veliki bronhioli vsebujejo še respiratorni epitelij z redkimi čašicami ali brez njih. Ko se razvejajo, se zožijo, epitelij pa se zniža od enoskladnega visokoprizmatskega do izoprizmatskega z migetalkami. Iz vsakega bronhiola nastane 5–7 **terminalnih bronhiolov** (Slika 14.9).

Večvrstni, enoskladni visokoprizmatski do izoprizmatski epitelij bronhiolov vsebuje:

- redke čašice,
- celice z migetalkami,
- krtačaste celice (kemosenzorične),
- celice DNES,
- eksokrine sekretorne celice ali Clarove celice.

Pod epitelijem je vezivna lamina proprija, bogata z elastičnimi vlakni. Pod njo so snopi spiralno potekajoče gladke mišičnine.



Slika 14.9. Prečni prerez skozi steno bronhiola.

Terminalni bronhioli

Terminalni bronhioli so najbolj distalni in končni del prevodne dihalne poti v pljučih. Epitelij v terminalnih bronhiolih je **enoskladni izoprizmatški do visokoprizmatški** (Slika 14.10). Druge značilnosti epitelijske plasti terminalnih bronhiolov so:

- čašice so redke ali jih ni,
- redke celice z migetalkami,
- krtačaste celice (kemosenzorične),
- celice DNES,
- bronhiolarne eksokrine celice ali Clarove celice (Slika 14.10).

Bronhiolarne eksokrine celice ali kijaste celice (Clarove celice, *angl.* club cells) imajo funkcijo sekrecije. Po obliki so visokoprizmatške celice s kupolasto oblikovanim apikalnim delom s sekrecijskimi zrci v citoplazmi, mitohondriji in Golgijevim aparatom ter zrci glikogena. Proizvajajo surfaktant oz. surfaktantu podobno snov, ob tem pa imajo še nekatere druge funkcije. So progenitorne celice za druge epitelijske celice v bronhiolih, sodelujejo pri uravnavanju imunskega sistema v pljučih ter pri presnavljanju strupenih snovi (v endoplazmatskem retikulumu so antiproteaze in citokrom P450).

Pod epitelijem je lamina proprija iz fibroelastičnega veziva, obdana z manjšimi snopi gladke mišičnine.



Slika 14.10. Epitelij terminalnih bronhiolov (enoskladni izoprizmatški do visokoprizmatški) s celicami Clara.

Respiratorna (izmenjalna) cona pljuč

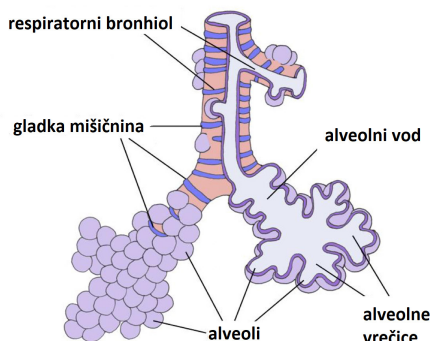
Respiratorno cono pljuč sestavljajo respiratorni bronhioli, alveolni vodi, alveolne vrečice in alveoli (mešički) (Slika 14.11).

Respiratorni bronhioli

Respiratorni bronhioli (Slika 14.11) so histološko podobni terminalnim bronhiolom, le da je epitelij izoprizmatški. Iz njihove stene se bočijo alveoli, v katerih se izmenjujejo plini. Število alveolov se v distalni smeri večja. V epiteliju so celice z migetalkami in celicami Clara, epitelij v alveolih pa je enoskladen in ploščat.

Alveolni vod, atrij, vrečica in pljučni mešički (alveoli)

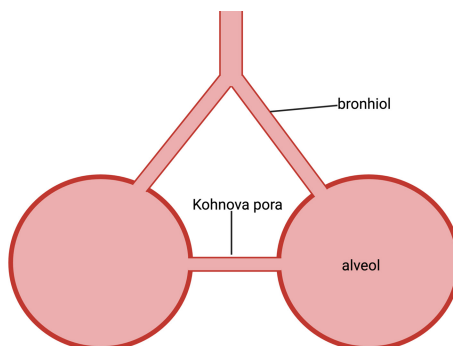
Respiratorni bronhioli se cepijo v **alveolne vode**. Na koncu vsakega voda je **atrij** (širše preddverje), iz katerega se odpira več **alveolnih vrečic**. Alveolna vrečica je slepi žepek, sestavljen iz 2 ali več pljučnih mešičkov (**alveolov**) (Slika 14.11). Stena med alveoli je **medalveolni pretin**. Vhod v vsak alveol omejuje gladka mišična celica, vložena v vezivna vlakna s kolagenom tipa III (retikulinska vlakna). Ta tkiva delujejo kot sfinkter, ki uravnava premer alveolne odprtine. Okolico alveolnih vodov obdajajo elastična vlakna, ki ščitijo steno alveolov pri dihanju.



Slika 14.11. Respiratorna cona pljuč.

Pljučni mešički (alveoli)

Alveoli so obdani s ploščatimi (pnevmociti tipa I) in izoprizmatškimi epitelijskimi celicami (pnevmociti tipa II). Skozi njihovo tanko steno se izmenjujeta kisik in ogljikov dioksid med krvjo v kapilari in zrakom v svetlini mešička. V pljučih odraslega človeka je okoli 300 milijonov alveolov, njihova celotna površina je 75 m^2 . Alveoli so ponekod povezani skozi okenca s premerom $2\text{--}13 \text{ }\mu\text{m}$, imenovana **alveolne ali Kohnove pore** (Slika 14.12). Pomembne so za izenačenje tlaka v alveolah in omogočajo kolateralno kroženje zraka, ko so bronhioli zaprti.



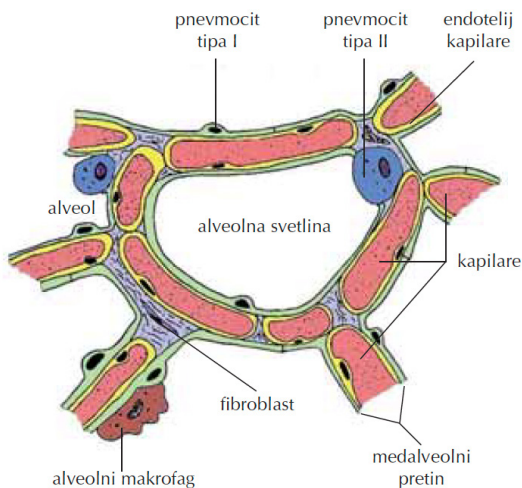
Slika 14.12. Alveolne ali Kohnove pore.

Med sosednjimi alveoli je medalveolni pretin, v katerem je medalveolna kapilara kontinuiranega tipa. Je končna vejica pljučne arterije, ki prinaša v pljuča deoksigenirano kri. Po oksigenaciji se kri iz kapilar drenira v pljučne vene. Vezivna vlakna v pretinu so sestavljena iz kolagena tipa III in iz elastičnih vlaken.

Alveolne pripone so povezave med alveolnimi stenami in zunanjimi stenami nerespiratornih bronhiolov in omogočajo, da alveoli in bronhioli ostanejo odprti.

Alveolne epitelijske celice

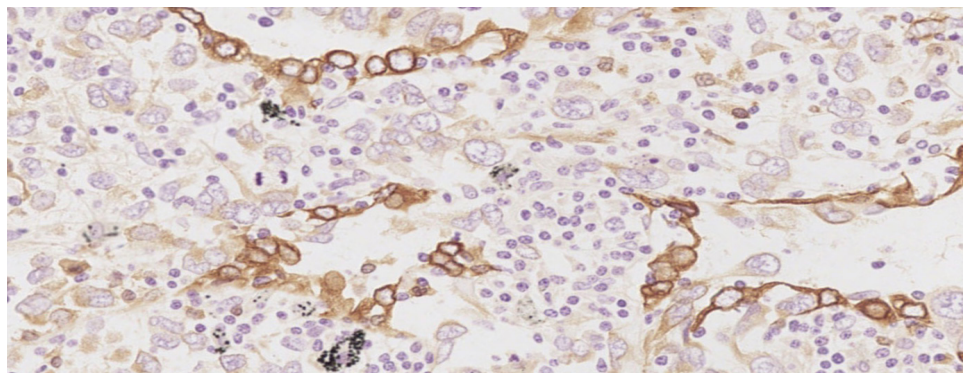
Alveolne epitelijske celice (pnevmociti tipa I in pnevmociti tipa II) ležijo na bazalni membrani, ki se v velikem delu prilega bazalni membrani endotelijske celice v kapilari (Slika 14.13).



Slika 14.13. Stena alveolov, alveolni pretin.

Pnevmonociti tipa I (Slika 14.13, Slika 14.14) zavzemajo 90–95 % površine pljučnih mešičkov. So sploščene, temne celice z majhnim ovalnim jedrom. Celice so povezane med seboj s tesnimi stiki in dezmosomi. Pnevmonociti tipa I omogočajo hitro izmenjavo plinov in preprečujejo izgubo tekočine.

Pnevmonociti tipa II (Slika 14.13, Slika 14.14) zavzemajo samo 5–10 % površine alveolnega epitelia. Pnevmonociti tipa II so povezani s pnevmociti tipa I s tesnimi stiki. Celice so izoprizmatске z okroglim centralno ležečim jedrom s svetlo eozinofilno citoplazmo. Na površini so mikrovilusi, obdani s surfaktantom (Slika 14.14).



Slika 14.14. Pnevmonociti tipa I (ploščati epitelij) in pnevmociti tipa II (izoprizmatски epitelij), imunohistokemično barvanje za prikaz citokeratinov.

Sestavine surfaktanta nastanejo na zrnatem endoplazemskem retikulumu, se modificirajo v Golgijevem aparatu, kjer nastanejo multivezikularna telesca z lipoproteini in lamelna telesca s fosfolipidi. Lamelna telesca se zlijejo z lipoproteinskimi mešički v surfaktant. Surfaktant se sprošča z eksocitozo v svetlino alveolov kot tubulni mielin. V svetlini razpade v lipidni in proteinski del. Lipidi so v vrhnji fosfolipidni enomolekulni plasti, ki meji na zrak v mešičkih. Proteini pa vstopijo v vodno plast, ki leži med fosfolipidno enomolekulno plastjo in med površino pnevmocita tipa II (Slika 14.14). Surfaktant zmanjšuje površinsko napetost mešičkov in preprečuje njihovo

zlepljenje. Odvečni surfaktant fagocitirajo alveolni makrofagi in pnevmociti tipa II (recikliranje surfaktanta). Pnevmoцити tipa II imajo regenerativno vlogo in obnavljajo alveolni epitelij. Z mitotično delitvijo nastajajo bodisi pnevmociti tipa I ali pnevmociti tipa II.

Alveolni makrofagi

Alveolni makrofagi (Slika 14.13) so monociti, ki so prišli v pljuča iz krvi. Njihova vloga je fagocitoza prašnih delcev in bakterij, čiščenje okolja in aktiviranje levkocitov v obrambi proti povzročiteljem vnetja v pljučih. V pljučih so:

- med pnevmociti tipa I,
- v vezivu medalveolnih pretinov in
- v svetlini alveolov.

Makrofagi, polni prašnih delcev, potujejo:

- v žrelo, kjer jih pogoltnemo, izpljuvamo ali izsmrkamo,
- iz svetline alveolov ponovno v intersticij in
- iz njega po mezigovnicah v področne bezgavke.

Poleg alveolnih makrofagov so v pljučih tudi intersticijske dendritične celice.

Medalveolni pretin (septum)

Medalveolarni pretin je struktura med dvema sosednjima alveoloma (Slika 14.13). V njih so alveolarne pore (Slika 14.13). Medalveolarni pretin sestavljajo:

- zvezna (kontinuirana, sklenjena) kapilara;
- vezivo s kolagenskimi vlakni tipa III, elastičnimi vlakni, makrofagi, fibroblasti, miofibroblasti, tkivni bazofilci in posamezni limfociti;
- alveolni epitelij na obeh površinah pretina.

Krvno-zračna pregrada

Krvno-zračna pregrada je področje stene mešička, kjer se izmenjujeta kisik in ogljikov dioksid.

Tvorijo jo:

- površinski surfaktant;
- pnevmociti tipa I;
- bazalne membrane iz združenih bazalnih lamin pnevmocita tipa I in endotelijske celice;
- endotelijske celice zveznih kapilar.

Endotelijske celice kapilar so presnovno aktivne. Sodelujejo pri imunskem odgovoru pljuč. Izločajo prokoagulacijske in antikoagulacijske faktorje, sintetizirajo prostaglandine in spreminjajo angiotenzin I v angiotenzin II. Tako so endotelijske celice udeležene v procesu strjevanja krvi in uravnavanju višine krvnega tlaka.

Tabela 14.2: Prevodna (znotrajpljučna dihalna pot) in respiratorna cona pljuč.

Področje	Epitelij	Podpora (mišičnina in hrustančevina)	Lastnosti in vloga
Bronhiji	respiratorni	dobro vidni snopi spiralno potekajoče gladke mišičnine, ploščice iz hialine hrustančevine	prevajanje zraka globlje v pljuča, pomembni pri bronhokonstrikciji in bronhodilataciji
Bronhioli	enoskadni izoprizmatški do visokoprizmatški epitelij z migetalkami, celice Clara	dobro vidna krožno potekajoča gladka mišičnina, ni hrustanca	prevajanje zraka, pomembni pri bronhokonstrikciji in bronhodilataciji
Terminalni bronhioli	enoskladni izoprizmatški epitelij z migetalkami, celice Clara	tanka, nepopolna krožna plast gladke mišičnine, ni hrustančevine	prevajanje zraka v respiratorni del pljuč, celice Clara z zaščitno in podmazovalno vlogo
Respiratorni bronhioli	enoskladni izoprizmatški epitelij z migetalkami, celice Clara, redki alveoli	redka mišična vlakna, večinoma okoli odprtini v alveole	prevajanje zraka, malo izmenjavanja plinov, celice Clara z zaščitno in podmazovalno vlogo
Alveolni vodi in vrečice	enoskladni izoprizmatški epitelij med alveoli	gladka mišičnina okoli odprtini v alveole	prevajanje zraka, velika izmenjava plinov
Alveoli	pnevmociti tipa I in tipa II	ni mišičnine in hrustanca (mrežje elastičnih in retikulinskih vlaken), alveolne pripone na bronchiole	izmenjava plinov, (pnevmociti I), surfaktant (pnevmociti II), alveolni makrofagi

Žilna oskrba pljuč

Pljuča imajo dvojni krvni obtok: sistemski in pljučni. **Sistemski obtok** predstavljajo bronhialne arterije in vene. **Pljučni obtok** sestavljajo pljučne arterije, mikrocirkulacija in pljučne vene. Tlak v pljučnem obtoku je znatno nižji kot v sistemskem obtoku. **Bronhialne arterije** v steni bronhov so izpostavljene enakim tlakom kot ostale arterije sistema obtoka.

Pljučne arterije so arterije elastičnega tipa. Na prehodu bronhov v bronhiole preidejo pljučne arterije iz arterij elastičnega tipa (v tuniki mediji imajo številne elastične lamele) v arterije mišičnega tipa. V tem delu arterij imajo arterije notranjo in zunanjo elastično lamelo. Pljučne vene imajo le eno plast elastičnih lamel na meji med medijo in adventicijo.

Limfno tkivo

V pljučih je bogato limfno tkivo. Limfno tkivo obdaja bronhialno drevo (*angl.* bronchus-associated lymphoid tissue, BALT), poleg tega pa je limfno tkivo tudi v plevri.

POPRSNIKA (PLEVRA)

Poprsnica je serozna mrena, ki odeva prsno votlino. Ločimo obstensko poprsnico (**parietalna plevra**), ki pokriva notranjo površino stene prsne votline in popljučnico (**visceralna plevra**), ki odeva zunanost pljuč. Poprsnica je iz enoskladnega ploščatega epitelija (mezotelij) in nekaj veziva (elastična in kolagenska vlakna). Mezotelij izloča serozno tekočino v pleuralno votlino.

Visceralno plevro oskrbujejo s krvjo bronhialne arterije, parietalno plevro oskrbujejo s krvjo interkostalne arterije.

KLINIČNI POMEN

Kašelj omogoča čiščenje izločkov in tujkov iz dihalnih poti. Produktivni kašelj je kašelj, pri katerem se izkašljuje sluz ali gnoj, in sicer za razliko od kašlja brez sluzi, ki je suhi kašelj.

Cianoza je modrikasta barva kože in vidnih sluznic, ki nastane zaradi prisotnosti prevelikih količin deoksigeniranega hemoglobina v kapilarni krvi na telesni površini.

Hipoksija je pomanjkanje kisika v tkivih.

Kronični bronhitis je bolezen s povečanim nastajanjem sluzi v bronhijih in kroničnim kašljem.

Pljučni emfizem nastane, ko se pljučni mešički in alveolni vodi nenormalno razširijo, ker stene med pljučnimi mešički razpadajo.

Kronična obstruktivna pljučna bolezen nastane zaradi vnetnega dogajanja predvsem na ravni malih dihalnih poti in poleg njih ležečega pljučnega parenhima, in sicer ponavadi zaradi vplivov cigaretne dima ali podobnih dražljivcev. Zaradi vnetja bronhiolov in propadanja alveolov (emfizem) se zmanjša število alveolnih pripon. Posledica je zožanje svetline bronhiolov, kar poveča upore v dihalnih poteh.

Astma označuje po vseh pljučih razporejena nedokončna zožitev dihalnih poti, ki nastane zaradi krčenja gladkih mišic in edema bronhov in bronhiolov, povečanega izločanja sluzi in motene funkcije celic z migetalkami v respiratornem epiteliju.

Pljučnica je akutno vnetje pljučnega tkiva.

Pljučni edem je zadrževanje tekočine v pljučnih mešičkih in v intersticiju med alveoli.

VIRI

1. Mills S. Histology for Pathologists. 5. izdaja. Wolters Kluwer, Philadelphia, 2020.
2. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 16. izdaja. McGraw Hill; 2021.
3. Carlson B. The Human Body. Linking Structure and Function. 1. izdaja. Academic Press, 2018.

15

SEČILA
(*Organa urinaria*)

Danijel Petrovič

Sečila tvorijo parni ledvici in sistem izvodil. Sistem izvodil sestavljajo ledvična meha z velikimi in malimi ledvičnimi čašicami, sečevoda, sečni mehur in sečnica.

Sečila uravnavajo ravnovesje tekočin in elektrolitov, izločajo presnovke (npr. sečnina), ohranjajo kislinско-bazno ravnovesje, uravnavajo krvni tlak in presnavljanje različnih hormonov ter biološko aktivnih spojin (renin, prostaglandini, vitamin D, medulolipin I, eritropoetin).

LEDVICA (REN)

Ledvici ležita retroperitonealno v ledveni loži, obdani z maščevjem in vezivom. Ležita v višini od 12. prsnega vretenca do 3. ledvenega vretenca (desna ledvica leži malo nižje kot leva). Vsaka ledvica tehta 125–170 g pri moških in 115–155 g pri ženskah. Ledvica je dolga 11–12 cm, široka 5–7,5 cm in debela 2,5–3 cm. Leva ledvica je običajno malo večja kot desna.

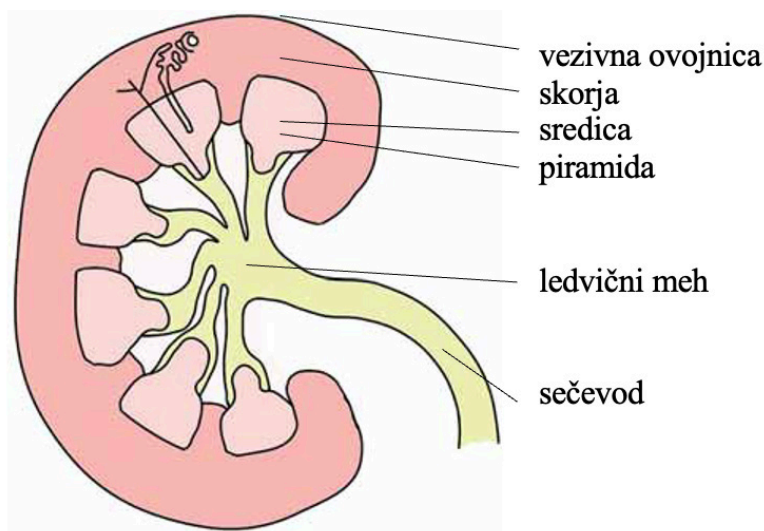
Ledvico obdaja ovojnica iz čvrstega veziva (*capsula fibrosa*). Makroskopsko ločimo na prerezu ledvic 2 dela: temnejši zunanji pas – skorjo in svetlejši notranji pas – sredico.

Ledvična skorja (*cortex renis*) izpolnjuje 70 % prostornine ledvic, sredica pa 30 % prostornine ledvic (zunanja sredica 27 %, notranja sredica 3 %). Skorja je debela 1 cm in se med piramidami ugreza v globino.

Sredico (*medulla*) tvori 8 do 18 **piramid** (povprečje 14); baza piramide je vzporedna s površino ledvic, vrh piramide pa je usmerjen proti ledvičnemu mehu in tvori papilo. Vanjo se izliva 20 do 70 končnih delov zbiralca, skozi katera se izloča urin v ledvični meh (Slika 15.1).

Zgradba ledvic

Ledvico razdelimo na režnje. **Ledvični reženj** tvori piramida in pripadajoči parenhim skorje. V ledvični skorji prepoznamo 2 strukturi: kortikalni labirint in medularne žarke. Kortikalni labirint tvori parenhim, ki obdaja medularni žarek. **Kortikalni labirint** sestavljajo ledvična telesca (glomeruli in Bowmanova kapsula), proksimalni in distalni zviti tubuli (*sinonima* proksimalne in distalne zvite cevke), Henlejeva zanka, začetni del zbiralca, interlobularne žile in mrežje kapilar. V **medularnih žarkih**, ki so del skorje, so zbiralca, ravni del proksimalnih tubulov in ascendentni široki del Henlejeve zanke. Medularni žarki vstopijo v ledvično sredico. **Ledvične stebre** (*columnae renales*) tvori skorja, ki se zajeda med piramide.



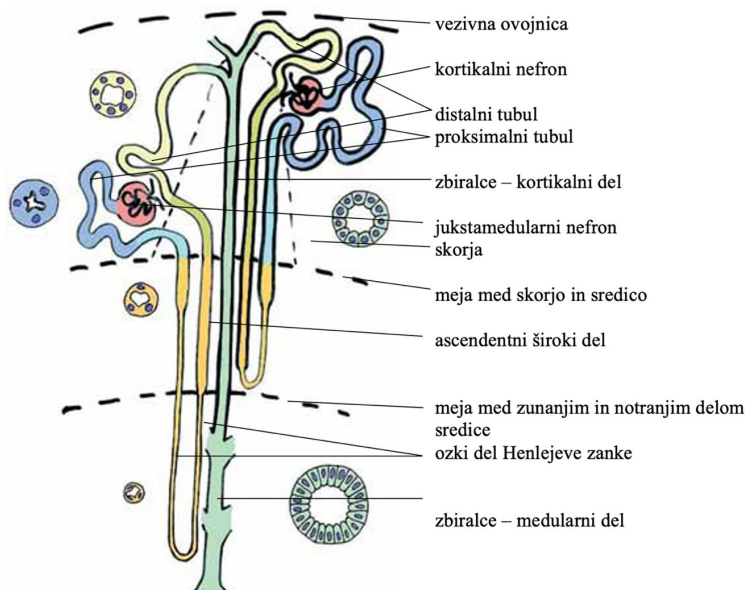
Slika 15.1. Shematska zgradba ledvic.

Ledvici tvorita parenhim in intersticij. Parenhim tvorijo **uriniferni tubuli**, ki jih sestavljajo nefroni in zbiralca (Slika 15.2). V vsaki ledvici je približno 1 milijon nefronov (od 270.000 do 2 milijona).

Nefrone tvorijo ledvična telesca, ki so sestavljena iz **kapilarnega klobčiča** (*glomerulus*) in Bowmanove kapsule, ter ledvični tubuli (cevke). **Bowmanovo kapsulo** sestavljajo **visceralni (podociti)** in **parietalni list** ter **Bowmanov prostor**, ki je med obema listoma Bowmanove kapsule.

Ledvična telesca so v skorji in imajo premer 0,2 mm. Ledvična telesca imajo **žilni pol** (*arteriola afferens, arteriola efferens*) in **urinski pol** (Slika 15.3), od koder izvira proksimalni zviti tubul. V predelu urinskega pola se parietalni list Bowmanove kapsule (ploščati epitelij) nadaljuje v epitelij proksimalnih zvitih tubulov, Bowmanov prostor pa v svetlino proksimalnih zvitih tubulov. Do žilnega pola poteka *arteriola afferens*, iz njega pa gre *arteriola efferens*. Kapilare v ledvičnem telescu tvorijo kapilarni klobčič (**glomerulus**). V kapilarnem klobčiču so **mezangijske celice**, ki tvorijo matriks ter opravljajo številne funkcije. Najpomembnejša vloga glomerula je ultrafiltracija primarnega urina. Dnevno se filtrira 180 l primarnega urina.

Glede na umestitev ledvičnih telesc delimo nefrone na kortikalne (ležijo v skorji) in jukstamedularne (ležijo v skorji blizu sredice) (Slika 15.2). **Kortikalni nefroni** imajo kratko Henlejevo zanko in segajo do zunanega dela piramid. **Jukstamedularni nefroni** imajo dolgo Henlejevo zanko ter segajo do notranjega dela piramid; jukstamedularni nefroni so ključnega pomena pri koncentriranju urina.



Slika 15.2. Sestava urinifernega tubula in tipi nefronov glede na položaj ledvičnega telesca (kortikalni in juktamedularni).

Filtracija skozi ledvična telesca

Skozi ledvična telesca se filtrira 125 ml plazme v minuti (180 l ultrafiltrata dnevno). Pri filtraciji sodelujejo fenestriran (preluknjan) endotelij kapilar, glomerulna bazalna membrana in podociti.

V **endoteliju kapilar** so okenca (*fenestra*) s premerom 70–100 nm, ki perforirajo citoplazmo. **Glomerulna bazalna membrana** je ena redkih dvojnih membran, ki jo tvorita bazalna membrana endotelija in podocitov. Glomerulna bazalna membrana je debela 300 nm in je PAS-pozitivna. Tvorijo jo **lamina denza** (*lamina denza*) pretežno iz kolagena tipa IV (**fizikalni filter**) in zunanji ter notranji del lamine rare (*lamina rara externa*, *lamina rara interna*) iz laminina, fibronektina in polianionov kot npr. proteoglikan heparan-sulfat (zadržuje negativno nabite ione in deluje kot **kemični filter**). V glomerulni bazalni membrani se ujamejo makromolekule. **Glomerulne mezangijske celice** fagocitirajo debris, ki se nabere v bazalni lamini. **Podociti ali glomerulne visceralne epitelijske celice** imajo prstaste podaljške – **nožice podocitov (pedikli)**, med nožicami je **tanka diafragma**. Pedikli vsebujejo mikrofilamente (aktin, miozin, α -aktinin), ne pa vimentina (protein intermediarnih filamentov) in tubulina (protein mikrotubulov). Podociti tvorijo **visceralni list Bowmanove kapsule**. Med visceralnim in parietalnim listom Bowmanove kapsule je **Bowmanov prostor**.

Mezangij tvorijo mezangijske celice in matriks. Razlikujemo glomerulni in zunajglomerulni mezangij; zunajglomerulni mezangij je del juktaglomerulnega aparata. **Mezangijske celice** vsebujejo aktin, miozin, α -aktinin. Mezangij je PAS-pozitiven, prikažemo pa ga tudi s srebrenjem in imunohistokemično z barvanjem na gladkomišični aktin. Mezangij opravlja številne funkcije. Skrbi za strukturno podporo glomerulov, ima sposobnost fagocitoze (na ta način čisti glomerulne bazalne membrane), tvori interlevkin 1, PDGF (rastni dejavnik, ki izvira iz trombocitov) in ima tudi sposobnost krčenja (mezangijske celice se podobno kot juktaglomerulne celice razvijejo iz predhodnikov gladkih mišic).

Glomerulna filtracija je zapleten proces. Za normalno delovanje glomerulne filtracije je pomembno dobro delovanje vseh 3 enot, ki so vpletene v proces glomerulne filtracije: **endotelij kapilar, glomerulna bazalna membrana, podociti** s podaljški in tanko diafragmo. Vendar te 3 enote ne delujejo neodvisno druga od druge, ampak so povezane druga z drugo v funkcionalno enoto. Izjemno pomembno vlogo za normalno delovanje glomerulne filtracije imajo različne sestavine (beljakovine, glikoproteini idr.) vseh 3 enot.

KLINIČNI POMEN

Pomemben preboj pri razumevanju vloge podocitov je pomenilo odkritje beljakovine **nefrina**. Nefrin kodira gen *NPHS1*. Nefrin, transmembranska adhezijska beljakovina, ki se nahaja v diafragmi, je povezan z drugimi beljakovinami v kompleks. Posledica mutacije v genu, ki kodira nefrin (gen *NPHS1*), je odsotnost nefrina in izguba membrane. Zato se poveča izločanje beljakovin v urinu (**nefrotski sindrom**). Nefrotski sindrom je lahko posledica patološkega dogajanja katere koli strukture v glomerulih, ki sodeluje pri glomerulni filtraciji (kapilare, glomerulna bazalna membrana, podociti).

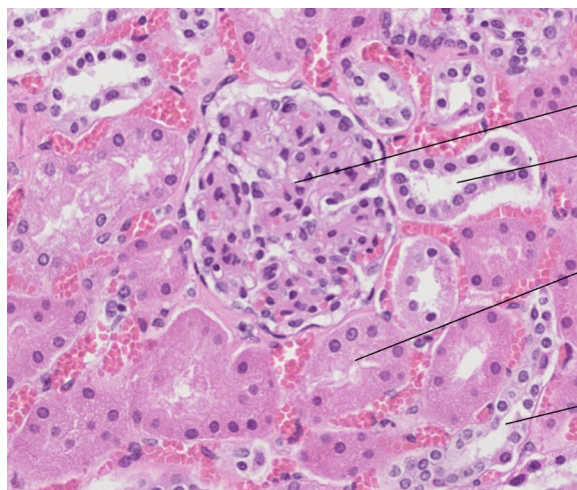
Ledvične tubuli (cevke)

Ledvični tubuli so sestavljeni iz proksimalnih tubulov (zvitih in ravnih), Henlejeve zanke in distalnih tubulov (zvitih in ravnih).

Proksimalni tubuli (cevke)

V proksimalnih tubulih se reabsorbira 60–80 % primarnega ultrafiltrata (približno 150 l na dan); ključno vlogo pri reabsorpciji (aktivni prenos) ima encim natrijeva-kalijeva ATP-aza. Proksimalne cevke so dolge 14 mm in imajo premer 60 µm. Delijo se na proksimalne zvite tubule in proksimalne ravne tubule. Svetlina proksimalnih tubulov je **zvezdasta** (Slika 15.3). Epitelij proksimalnih tubulov je izo- do visokoprizmatški, jedro leži centralno, citoplazma pa je eozinofilna. Epitelij ima apikalno dolge mikroviluse (1 µm dolgi, PAS-pozitivni), ki tvorijo na površju **ščetkast obrobek** (*angl.* brush border). Celice imajo bazalno številne mitohondrije, ki so vir energije (za reabsorpcijo).

Glede na ultrastrukturne razlike med epitelijskimi celicami proksimalnih cevč ločimo 3 segmente: S1 (dve tretjini zvitih cevč), S2 (zadnja tretjina zvitih cevč in začetek ravnega dela) in S3 (preostanek ravnega dela). Od segmenta S1 preko S2 do segmenta S3 so vse nižji mikrovilusi. Zmanjšuje se število mitohondrijev in organelov in zmanjšuje se stopnja reabsorpcije.



Slika 15.3. Skorja ledvice z ledvičnim telescem, proksimalnimi in distalnimi tubuli.

Henlejeva zanka

Henlejeva zanka leži v sredici, manjši del pa tudi v skorji. Henlejevo zanko delimo morfološko na 2 različna dela: ozki in široki del (Slika 15.2).

Proksimalni tubul preide na sredini zunanjšega dela sredice ostro v **ozki del Henlejeve zanke**. Dolžina ozkega dela Henlejeve zanke je različna (odvisna od tipa nefronov); premer je 15–20 μm . Na prečnem prerezu je ozki del Henlejeve zanke podoben kapilaram oziroma venulam.

Ozki del Henlejeve zanke delimo na **descendentni ozki del Henlejeve zanke** (prepusten za vodo) in na **ascendentni ozki del Henlejeve zanke** (ni prepusten za vodo). Epitelij descendentnega ozkega dela in ascendentnega ozkega dela Henlejeve zanke je ploščat, visok od 1–2 μm , jedra pa se bočijo v svetlino. Glede na ultrastrukturne razlike med epitelijskimi celicami ozkega dela Henlejeve zanke ločimo pri človeku 2 tipa epitelijske celice.

V ozkem delu Henlejeve zanke ni aktivnega prenosa, ampak le difuzija. Ozki del Henlejeve zanke ima pomembno vlogo pri koncentriranju urina.

Nekoč so k Henlejevi zanki prištevali še ascendentni široki del (*angl.* thick ascending limb).

Distalni tubuli (cevke)

Distalni tubuli se delijo na 2 dela: ravni del – **ascendentni široki del tubulov** (*angl.* thick ascending limb) in na **distalne zvite tubule** (Slika 15.2, Slika 15.3).

Ascendentni široki del Henlejeve zanke delimo na **medularni** in **kortikalni segment**. Epitelij ascendentnega širokega dela Henlejeve zanke je izoprizmatični, manj eozinofilni kot epitelij v proksimalnih cevkah (manj organelov) in nima ščetkaste obrobke.

Ascendentni široki del Henlejeve zanke preide distalneje od makule denze v **distalni zviti tubul**. Svetlina distalnih zvityh tubulov je **okrogla** in širša kot v Henlejevi zanki. Epitelijske celice so podobne epitelijskim celicam v ascendentnem širokem delu. Epitelijske celice so nižje kot v proksimalnih tubulih (še vedno izoprizmatične), mikrovilusi so redki, na površini ni ščetkaste obrobke, bazalno so redki mitohondriji. Citoplazma epitelijske celice distalnih tubulov je manj eozinofilna.

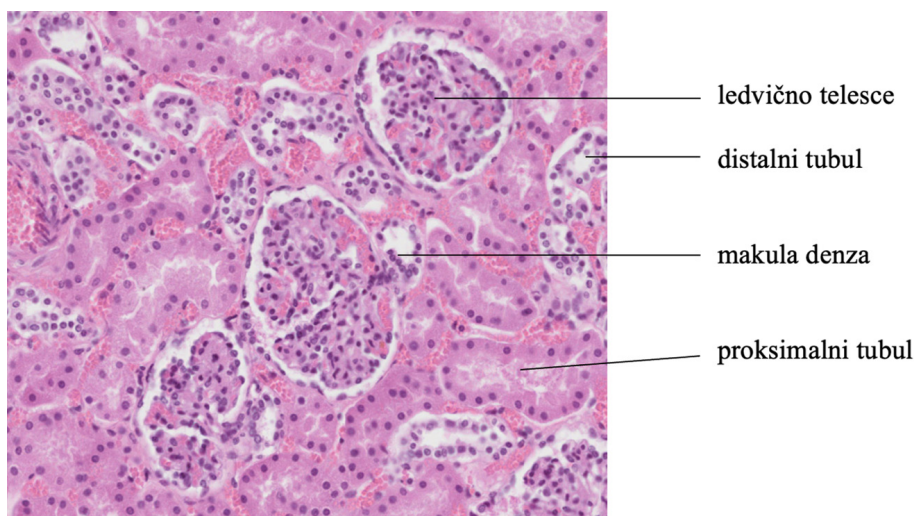
kot citoplazma epitelija v proksimalnih tubulih, med celicami pa je **neostra meja**. Na prečnem prerezu distalnih tubulov vidimo več jeder kot na prečnem prerezu proksimalnih tubulov. Epitelijske celice distalnih tubulov se spremenijo v območju žilnega pola, kjer postanejo višje (izodovisokoprizmatske) ter se imenujejo **makula denza** (makula denza je del **jukstaglomerulnega aparata**). V distalnih tubulih poteka od aldosterona odvisna reabsorpcija natrija in bikarbonata ter izločanje kalija in vodika.

Epitelij v ascendentnem širokem delu je nepropusten za vodo. V njem poteka aktivna reabsorbcija natrijevega klorida.

KLINIČNI POMEN

Na ascendentni široki del Henlejeve zanke učinkujejo **diuretiki zanke**, kot npr. furozemid. Diuretiki zanke delujejo na Na/K/2Cl kotransporter, ki je na apikalni membrani epitelija ascendentnega širokega dela.

Na distalne zvite tubule zanke učinkujejo **tiazidni diuretiki**, kot je npr. hidroklortiazid. Tiazidni diuretiki delujejo na prenos NaCl.



Slika 15.4. Skorja ledvice z ledvičnim telescem, proksimalnimi in distalnimi tubuli ter makulo denzo.

Zbiralca

Zbiralca se delijo v 3 dele: **kortikalni** (v skorji), **medularni** (v sredici) in **papilarni** (na konici papile) (Slika 15.2, Slika 15.3 in Slika 15.4). Skozi konico papile se izliva 20–70 zbiralc. Ta del se imenuje **area cribrosa**, zbiralce v tem končnem delu pa imenujemo **Belinijev vod**. Dolžina zbiralca je 20 mm, premer do 200 μm . Zbiralca imajo okroglo svetlino. Epitelij zbiralc je po obliki izoprizmatski (v skorji) do visokoprizmatski (v papili). Med celicami je **ostra meja**. Celice imajo okroglo centralno ležeče jedro. Na površini celice ni ščetkastega obrobka. Ločimo 2 tipa celic, **glavne (svetle)** in **interkalarne (temne)** celice, ki pa jih svetlobnomikroskopsko v HE preparatih težko ločimo. Med celicami zbiralc prevladujejo glavne celice (60–70 %), interkalarnih celic pa je manj (30–40 %). **Glavne celice** imajo manj organelov, zato je njihova citoplazma svetla. Glavne

celice vplivajo na izločanje vodika. **Interkalarne celice** so vrinjene med glavne celice. Citoplazma interkalarnih celic je temnejša kot pri glavnih zaradi večjega števila organelov; prevladujejo številni mitohondriji.

Zbiralca imajo pomembno vlogo pri koncentriranju urina. Na prepustnost epitelija vpliva **antidiuretični hormon (ADH)**. Pod njegovim vplivom se poveča prepustnost epitelija zbiralc za vodo in sečnino v sredici (zlasti v notranjem delu sredice). ADH deluje preko akvaporinskih kanalov na apikalni površini epitelija zbiralc v notranjem delu sredice.

NASTANEK URINA

Pri nastanku urina (seča) so udeleženi 3 procesi: ultrafiltracija, sekrecija in reabsorpcija (aktivna in pasivna).

Dnevno se filtrira 180 l plazme (125 ml/min). Tako nastane **primarni ultrafiltrat** (primarni urin). Nekaj plazme se izloči (sekrecija) skozi sistem cevč (tubulov in zbiralc). Večina primarnega ultrafiltrata se reabsorbira (178 l na dan). Končno nastane 1,5–2 l urina dnevno, ki se izloči.

Koncentriranje urina

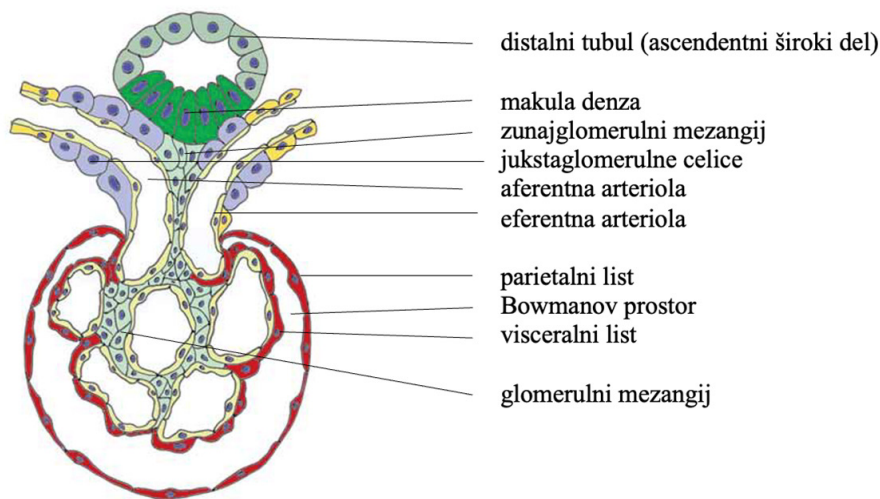
Urin se koncentrira od skorje proti sredici. Zlasti pomembno vlogo pri koncentriranju urina imata Henlejeva zanka in zbiralca. Najpomembnejši dejavnik pri koncentriranju urina je **hipertoničnost sredice**, saj je v sredici 4-krat večja osmolarnost kot v skorji. Pomembni dejavniki, ki omogočajo koncentriranje urina (in hipertoničnost sredice), so izločanje ADH v nevrohipofizi (ADH vpliva na prepustnost epitelija zbiralc), aktivni prenos natrijevega klorida iz cevč v sredico (skozi distalni ravni del) in majhen pretok skozi žile (*vasa recta*) v sredici (le 5 % krvi teče skozi sredico, medtem ko 95 % krvi teče skozi skorjo).

Jukstaglomerulni aparat

Jukstaglomerulni aparat (Slika 15.5) leži ob žilnem polu ledvičnega telesca. Je najpomembnejša strukturna enota **renin-angiotenzinskega sistema**. Tvorijo ga makula denza, jukstaglomerulne celice in zunajglomerulni mezangij (Slika 15.4, Slika 15.5). **Makula denza** je skupek specializiranih epiteljskih celic v distalnih tubulih ob hilusu ledvičnega telesca. Celice makule denze so po obliki izo- do visokoprizmatske in zaznavajo koncentracijo natrija v primarnem urinu.

V celicah makule denze so dokazali dušikov oksid in prostaglandine, ki naj bi bili odgovorni za signalizacijo med celicami makule denze in jukstaglomerulnimi celicami v aferentnih arteriolah.

Jukstaglomerulne celice so specializirane gladke mišične celice, ki so večinoma v aferentnih arteriolah, najdemo pa jih tudi v eferentnih arteriolah (imunohistokemično so jih dokazali). Proizvajajo in izločajo hormona **renin**. Renin cepi angiotenzinogen v angiotenzin I, angiotenzinska konvertaza pa cepi angiotenzin I v **angiotenzin II**; angiotenzinska konvertaza je v pljučih. V jukstaglomerulnih celicah so miofilamenti, endoplazemski retikulum, Golgijev aparat in številna zrnca. **Zunajglomerulni mezangij**, ki je nadaljevanje **glomerulnega mezangija**, leži med aferentno in eferentno arteriolo ter je v stiku z bazalno stranjo makule denze. Jukstaglomerulni aparat ima pomembno vlogo pri uravnavanju krvnega tlaka preko renin-angiotenzinskega sistema.



Slika 15.5. Shematska zgradba jukstaglomerulnega aparata.

Ledvični intersticij

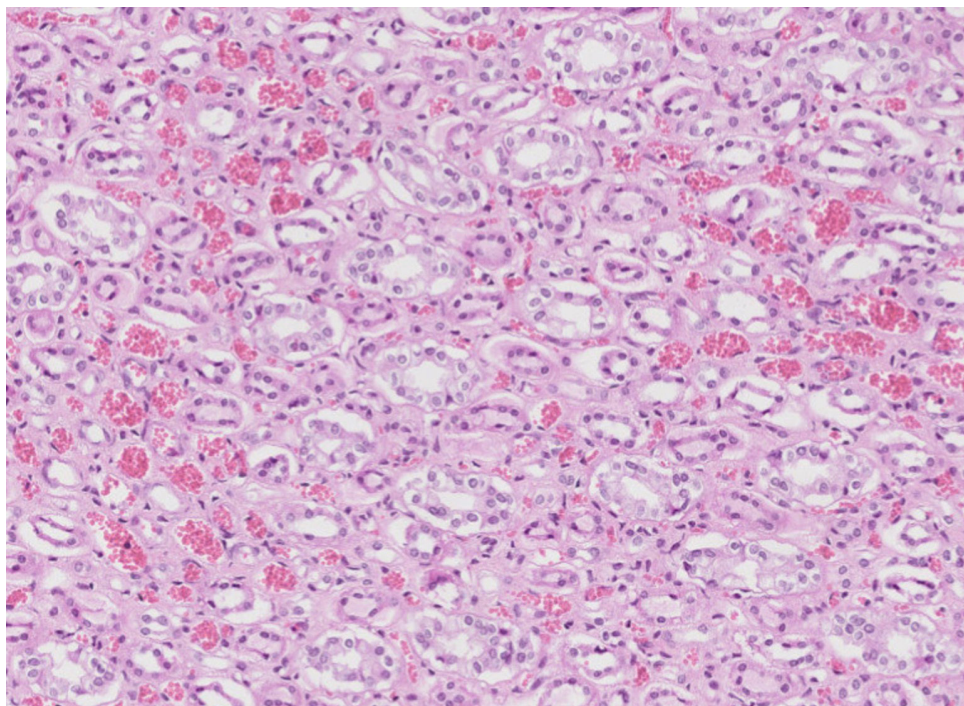
Ledvični intersticij obdaja nefrone, zbiralca, krvne in limfne žile. Predstavlja 5–20 % (povprečno 12 %) prostornine v skorji, 10–20 % prostornine v zunanjem delu sredice in 30–40 % v končnem delu sredice. Ledvični intersticij v skorji sestavljajo različne vrste celic ter medceličnina oz. zunajcelični matriks. Medceličnino tvorijo različni tipi kolagena, fibronektin ter osnovna substanca iz glukozaminoglikanov.

Celice v ledvičnem intersticiju so fibroblasti, periciti, makrofagi, dendritične celice, redko pa najdemo limfocite. Posebnost sta 2 tipa celic. V skorji najdemo **kortikalne fibroblaste**, ki imajo podolgovata jedra, v citoplazmi pa aktinske filamente in endoplazemski retikulum. Te celice izražajo ekto-5-nukleotidazo (5-NT). Fibroblasti (5-NT pozitivni) iz notranjega dela skorje proizvajajo **eritropoetin** (EPO). V ledvici so še **renomedularne intersticijske celice**, ki v citoplazmi vsebujejo trigliceride. Njihova funkcija naj bi bila zniževanje krvnega tlaka, predvsem na račun tvorbe medulolipina. Te celice izražajo ciklooksigenazo.

LEDVIČNO ŽILJE IN PRETOK SKOZI LEDVICA

Skozi ledvice teče 25 % srčnega minutnega volumna; 95 % krvi teče skozi skorjo in 5 % skozi sredico (Slika 15.6). Do ledvičnega hilusa teče ledvična arterija (*a. renalis*), ki se razdeli v segmentne arterije, te pa v **interlobarne arterije** (*aa. interlobares*). Interlobarne arterije tečejo med ledvičnimi piramidami proti ledvični skorji. Na meji med sredico in skorjo preidejo v *aa. arcuatae*, ki potekajo vzdolž baz piramid vzporedno s površino ledvice. Iz njih se odcepijo **interlobularne arterije** (*aa. interlobulares*), ki potekajo radiarno proti površini ledvice. Iz interlobularnih arterij izvira večina **aferentnih arteriol** (*arteriolae afferentes*), aferentne arteriole pa oskrbujejo glomerule, kjer se prepletajo kapilare. Iz glomerulov izvirajo **eferentne arteriole** (*arteriolae efferentes*), ki tvorijo prepleten postglomerulni mikroobtok okoli proksimalnih in distalnih tubulov – **peritubularno kapilarno mrežje**. Eferentne arteriole, ki izvirajo iz glomerulov jukstamedularnih nefronov, tvorijo drobne žile s tanko steno (*vasa recta*). Descendentni del teh žil teče proti sredici (ima

neprekinjen endotelij – zvezne kapilare), proti vrhu papile se obrne, ascendentni del žile pa teče proti kortikomedulni meji (ima fenestriran endotelij – fenestrirane kapilare). Pretok krvi skozi žile, imenovane *vasa recta*, je majhen. Igrajo pomembno vlogo pri ohranjanju visoke osmolarnosti sredice glede na skorjo. Te žile se izlivajo v **interlobulne vene**, te pa v **arkuatne vene** (*vv. arcuatae*), **interlobarne vene** (*vv. interlobares*) in končno v **ledvično veno** (*v. renalis*).



Slika 15.6. Žilna oskrba sredice.

LIMFNO ŽILJE

Limfne žile ledvic so v ledvični skorji v rahlem vezivu ob arterijah, medtem ko jih v sredici ni. Izvirajo iz majhnih žil ob interlobulnih arterijah ter se praznijo v arkuatne in interlobarne limfne žile ter v večje limfne žile v ledvičnem hilusu; interlobarne limfne žile in večje limfne žile v ledvičnem hilusu imajo zaklopke.

ŽIVČNA OSKRBA LEDVIC

Ledvici oživčujejo **nemielinizirana živčna vlakna** (simpatikus), ki obdajajo **ledvično arterijo** (*a. renalis*) v obliki živčnega pleteža; živčna vlakna izvirajo predvsem iz **celiakalnega pleksusa** (*plexus celiacus*). Živčna vlakna spremljajo arterije in arteriole v ledvični skorji in zunanem delu sredice. Ekstrinzična oskrba z živci za normalno delovanje ledvic ni nujna, saj npr. presajena ledvica, v kateri so živčna vlakna prerezana, deluje normalno.

ENDOKRINA IN PRESNOVNA FUNKCIJA LEDVIC

V ledvicah se tvorijo in presnavljajo različni hormoni oz. različne biološko aktivne spojine. V ledvicah se vrši proizvodnja **renina** (cepi angiotenzinogen v angiotenzin I), **medulolipina**, **prostaglandinov** in **eritropoetina** (spodbuja eritropoezo), medtem ko se tukaj **vitamin D** pretvori v aktivnejšo obliko (hidroksilacija 25-hidroksi-vitamina D v 1,25 dihidroksi vitamin D).

SISTEM IZVODIL

Sistem izvodil sestoji iz ledvičnega meha z velikimi in malimi ledvičnimi čašicami, sečevoda, sečnega mehurja in sečnice. Sistem izvodil (ledvični meh z velikimi in malimi ledvičnimi čašicami, sečevod, sečni mehur) sestavljajo 3 plasti: **sluznica** iz prehodnega epitelija (urotelija) in lamine proprije sluznice (v njej je tudi *lamina muscularis mucosae*), **mišična plast** (*muscularis propria*) in **adventicija**.

Zgornja površina sečnega mehurja je v stiku s parietalnim peritonejem. Torej jo pokriva **seroza**, preostali deli so v retroperitoneju obdani z maščevjem.

Prehodni epitelij (urotelij)

Prehodni epitelij (urotelij) ovija ledvični meh, sečevoda in sečni mehur. Tako se imenuje zato, ker epitelij prehaja od večskladnega ploščatega epitelija do večvrstnega visokoprizmatskega epitelija.

Epitelijske celice urotelija lahko razdelimo v 3 tipe glede na lego: površinske celice, vmesne celice in bazalne celice. **Površinske celice** so v stiku s sečem. Imenujemo jih **dežnikaste celice**, saj kot dežnik pokrivajo manjše vmesne celice. Dežnikaste celice so lahko eno- ali dvojedrne in imajo eozinofilno citoplazmo. V razpetem mehurju se močno sploščijo in so komaj vidne. Apikalna površina dežnikastih celic je asimetrično odebeljena na račun dodanih molekul v sloju, ki je obrnjen navzven. Razlike v stopnji zadebelitve zunanjega sloja prispeva k asimetričnosti membrane (**asimetrična biološka membrana**, *angl.* asymmetric unit membrane). Debelina membrane dežnikastih celic je 12 nm namesto 7 nm, kot je običajno v vseh drugih membranah v celicah telesa. Asimetrično biološko membrano gradijo lehe (nad 75 % površine apikalne membrane) in jo prekinjajo interlehe, kjer je razvita običajna simetrična dvoslojna membrana. Dežnikastim celicam sledi nekaj plasti **vmesnih celic** (v skrčenem mehurju do 5 plasti). **Bazalne celice**, ki so očitne le v skrčenem mehurju, so po obliki izoprizmatske celice.

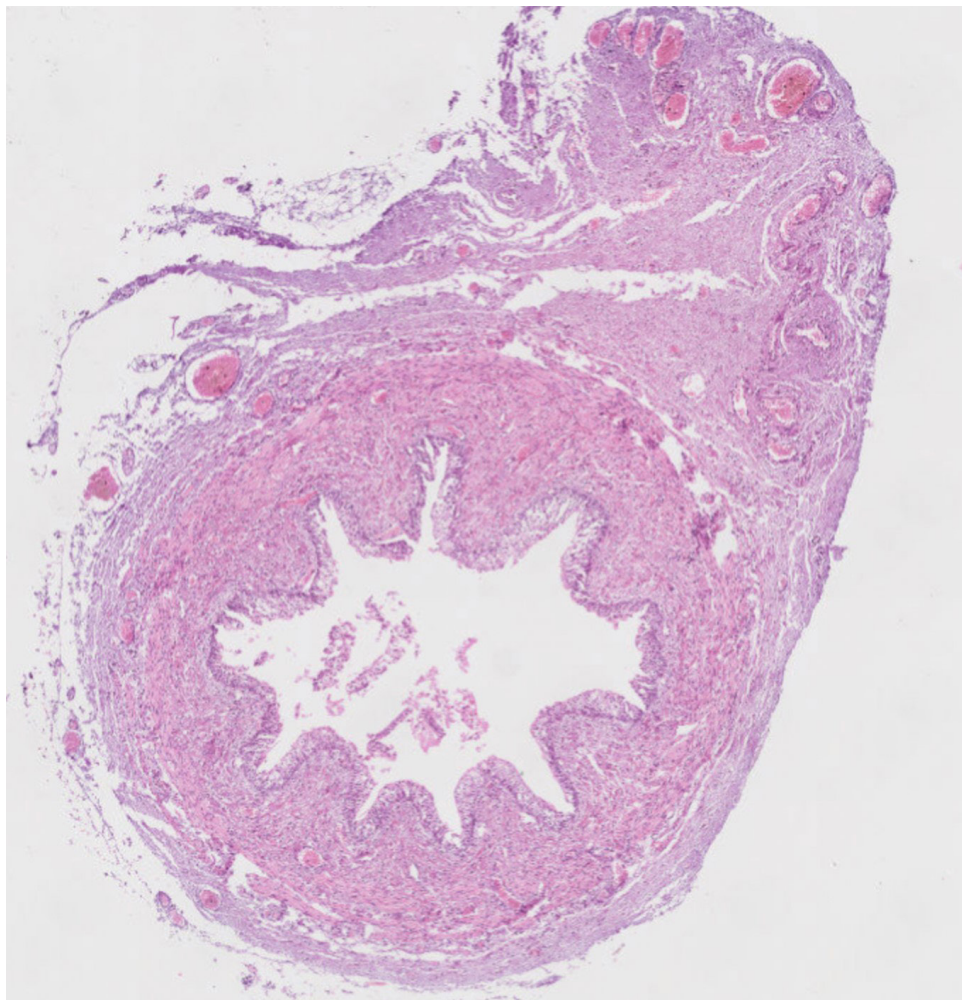
Lamina propria sluznice (*lamina propria mucosae*) leži med bazalno lamino urotelija in mišično plastjo (*muscularis propria*). V lamini propriji sluznice so številne žile (arterije, vene, limfne žile), živčni končiči, čvrsto vezivo (v globljih plasteh sečnega mehurja je rahlo vezivo), posamezna elastična vlakna in posamezne gladke mišične celice, ki tvorijo nepopolno oblikovano *muscularis mucosae*. Slednje (gladke mišične celice) ponavadi niso povezane z mišično plastjo (*muscularis propria*).

Mišična plast (*muscularis propria*)

Mišična plast je iz **3 plasti gladkih mišičnih celic**; iz notranje in zunanje vzdolžno potekajoče plasti in centralne krožno potekajoče plasti. V resnici so te **3 plasti očitne le v področju vratu mehurja**, medtem ko se v **drugih predelih sečnega mehurja** te **3 plasti prepletajo**. V **sečevodu** je mišična plast debela distalno, medtem ko ima **proksimalni del le 2 plasti, notranjo vzdolžno potekajočo in zunanjo krožno potekajočo**. V **ledvičnem mehu** je mišična plast tanka in brez očitnega poteka mišičnih vlaken.

SEČEVOD

Sečevoda sta dolga 30 cm in potekata od ledvičnega meha do sečnega mehurja navpično navzdol in medialno po sprednji površini mišice *m. psoas*. Sečevoda ležita deloma v trebuhu (retroperitonealno), deloma pa v pelvisu. Na prečnem prerezu ima sečevod **zvezdasto svetlino** (Slika 15.7).



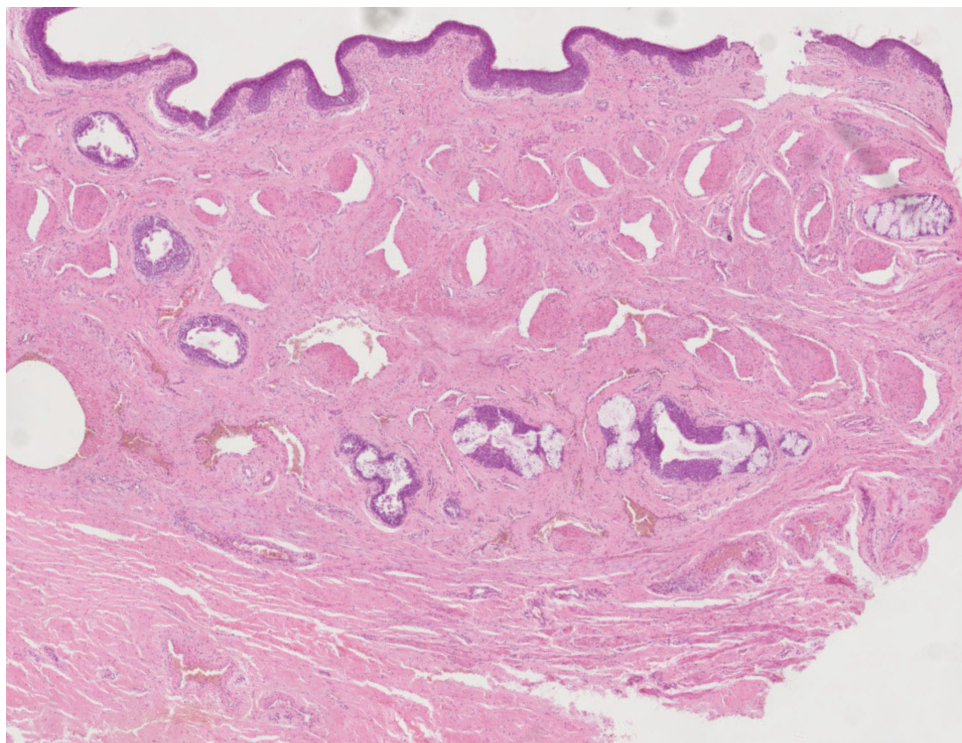
Slika 15.7. Sečevod.

SEČNI MEHUR (VESICA URINARIA)

Steno sečnega mehurja sestavljajo 3 plasti: sluznica, mišična plast in adventicija oz. seroza nad zgornjo površino sečnega mehurja. V skrčenem mehurju je do 7 plasti epitelija, v razpetem (dilatiran) pa 2 do 3 plasti.

MOŠKA SEČNICA (URETHRA MASCULINA)

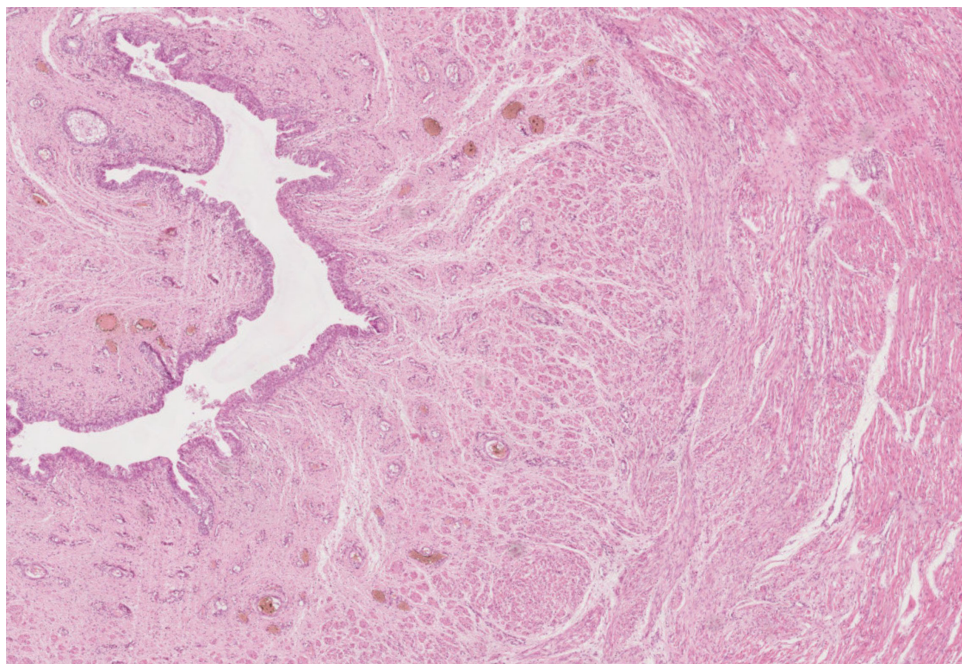
Sluznico tega predela tvori epitelij in lamina propria (Slika 15.8). Epitelij je različen glede na mesto prereza, od prehodnega proksimalno (*pars prostatica*) do večskladnega visokoprizmatskega na sredini sečnice (*pars membranacea et pars spongiosa*) in večskladnega ploščatega epitelija distalno (*fossa navicularis et glans penis*). V sluznici so posamezne **lakune** in **Litrejeve in Cowperjeve mukozne ureterne žleze** (*glandulae urethrales Littrei et Cowperi*).



Slika 15.8. Moška sečnica.

ŽENSKA SEČNICA (URETHRA FEMININA)

Sečnica ima na prečnem prerezu **zvezdasto svetlino** (Slika 15.9). Sluznico tvorita epitelij in lamina proprija. Epitelij je različen glede na mesto prereza, od prehodnega proksimalno, do večvrstnega visokoprizmatskega na sredini sečnice in večskladnega ploščatega epitelija distalno. Podobno kot pri moški uretri v sluznici vidimo posamezne **lakune** in **mukozne uretralne žleze**. Mišična plast sečnice ima **2 plasti mišičnine**, notranja poteka predvsem vzdolžno, in zunanjo, predvsem krožno.



Slika 15.9. Ženska sečnica.

VIRI

1. Mills S. Histology for Pathologists. 5. izdaja. Založba Wolters Kluwer, Philadelphia, 2020.
2. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas, 17. izdaja. McGraw Hill; 2024.
3. Carlson B. The Human Body. Linking Structure and Function. 1. izdaja. Academic Press, 2018.

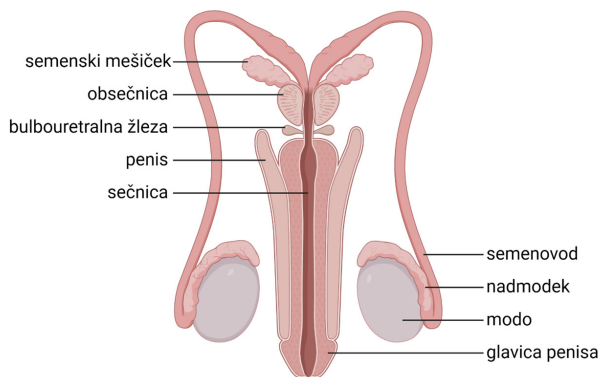
16

MOŠKA SPOLOVILA

(*Organa genitalia masculina*)

Ines Cilenšek

Moška spolovila sestavljajo: moda, semenska (spolna) izvodila (ravne cevke, mrežje cevk in odvodne cevke moda, nadmodkov vod, semenovod, ejakulatorni vod in del sečnice), pomožne spolne žleze (semenska mešička, obsečnica, bulbouretralni žlezi) in spolni ud (Slika 16.1).



Slika 16.1. Moška spolovila.

Moda so parni organ, ki ima ključno vlogo v reproduktivnem in hormonskem sistemu moškega. V njih poteka nastajanje semenčic (spermijev) ter sinteza spolnih hormonov, pomembnih za ohranjanje reproduktivne sposobnosti. Semenčice, ki nastajajo v modih, zorijo in se shranjujejo v nadmodku (epididimisu). Med ejakulacijo se prenesejo skozi semenovod (*ductus deferens*) v sečnico (uretro). Med prehodom se pomešajo z izločki semenskih mešičkov, prostate in bulbouretralnih žlez, kar tvori semensko tekočino. Ta zagotavlja energijo, nevtralizira kislo okolje in omogoča optimalno gibljivost semenčic. Penis nato omogoča prenos semenske tekočine v ženska rodila, kar je bistveno za oploditev.

MODO (TESTIS)

Modi ležita zunaj telesne votline v ohlapni kožni vreči, imenovani skrotum (sinonim mošnja ali modnik). Povprečna teža vsakega moda je 15–19 g, desno modo je običajno nekoliko težje od levega (približno 10 %). Zaradi svoje lege sta izpostavljeni temperaturi, ki je približno 2–3 °C nižja od telesne, kar je ključnega pomena za uspešno spermatogenezo.

Razvoj in spuščanje mod

Razvoj mod se začne med 5. in 6. tednom prenatalnega razvoja, ko se zarodkova moda oblikujejo ob zadnji trebušni steni, retroperitonealno, v bližini ledvic. Med nadaljnjim razvojem se moda po dimeljskem kanalu spuščajo proti mošnji, ki jo dosežejo navadno še pred rojstvom.

KLINIČNI POMEN

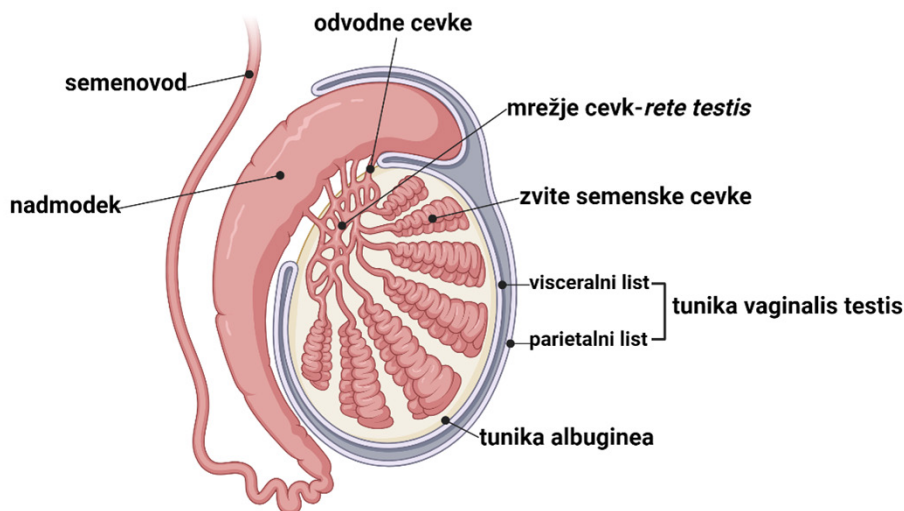
Kriptorhizem, stanje, pri katerem se moda ne spustijo v mošnjo, lahko povzroči motnje v nastajanju semenčic, saj je za optimalno spermatogenezo potrebna temperatura, ki je nižja od telesne.

Processus vaginalis peritonei, tunica vaginalis testis

Med embrionalnim razvojem se potrebušnica (peritonej) izboči v obliki peritonealne vrečice (*processus vaginalis peritonei*), ki spremlja modo ob njegovem spuščanju skozi ingvinalni kanal v skrotum. Po končanem spuščanju se spodnji del processus vaginalis preoblikuje v **tuniko vaginalis testis** (*tunica vaginalis testis*), serozno ovojnico, ki obdaja modo. Tunika je sestavljena iz 2 plasti: **visceralnega lista** (**epiorhij**), ki neposredno pokriva modo, in **parietalnega lista** (**periorhij**), ki obdaja notranjo površino skrotuma (Slika 16.2). Preostali del processus vaginalis, ki povezuje trebušno votlino z mošnjo, se običajno zaraste (obliterira), s čimer se prepreči neposredna komunikacija med tema dvema votlinama.

KLINIČNI POMEN

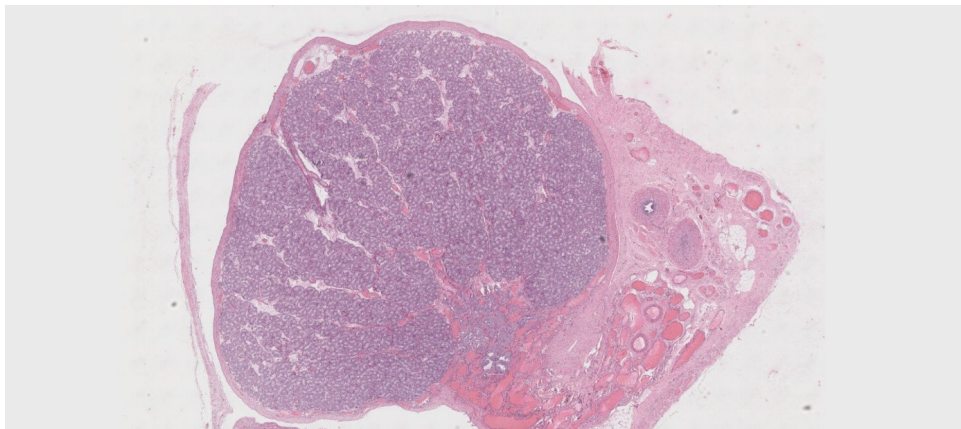
Če do te obliteracije ne pride, lahko ostane odprta pot, kar poveča tveganje za nastanek posredne dimeljske kile ali hidrokele.



Slika 16.2. Modo, nadmodek, tunika vaginalis, tunika albuginea in semenska izvodila.

Tunica albuginea

Pod visceralnim listom vaginalne tunike moda leži vezivna ovojnica moda iz čvrstega neurejenega veziva, imenovana **tunica albuginea** (Slika 16.3). Notranji del te ovojnice, **tunica vasculosa**, je iz rahlega veziva, ki vsebuje krvne in limfne žile. Iz ovojnice se v notranjost moda širijo vezivni pretini, ki razdelijo modo na približno 250 režnjev (lobulov). Pretini so nepopolni, kar omogoča povezavo med posameznimi režnji. Na hrbtni (dorzalni) strani moda je **tunica albuginea** zadebeljena in tvori **mediastinum testis**. V mediastinumu se nahajajo krvne žile, limfne žile (mezgovnice), živčna vlakna in mreža izvodil – **rete testis** (Slika 16.3).



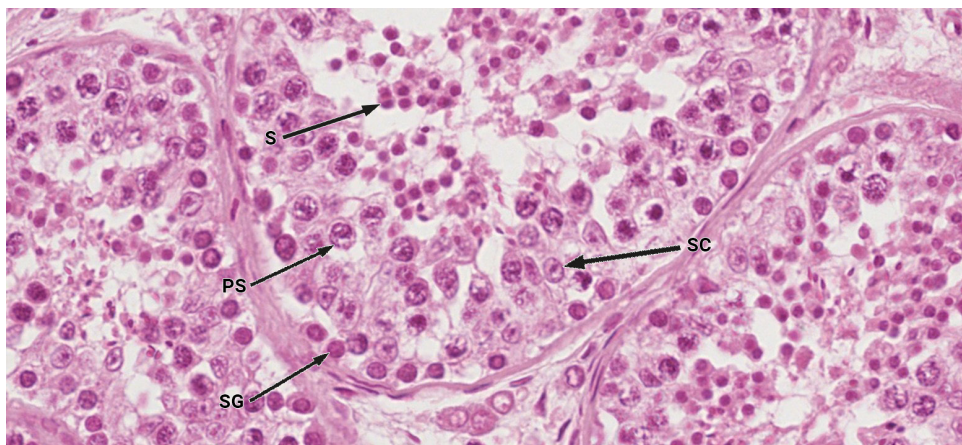
Slika 16.3. Modo, na površini je *tunica albuginea*. Parenhim s zviti semenskimi cevkami. Barvanje s HE.

Tubuli seminiferi contorti

Znotraj režnjev se nahajajo **zvite semenske cevke** (*tubuli seminiferi contorti*) (Slika 16.4). Okoli njih je rahlo vezivno tkivo (intersticij) bogat s kapilarami in endokrinimi intersticijskimi celicami – **Leydigove celice**, ki so odgovorne za sintezo testosterona.

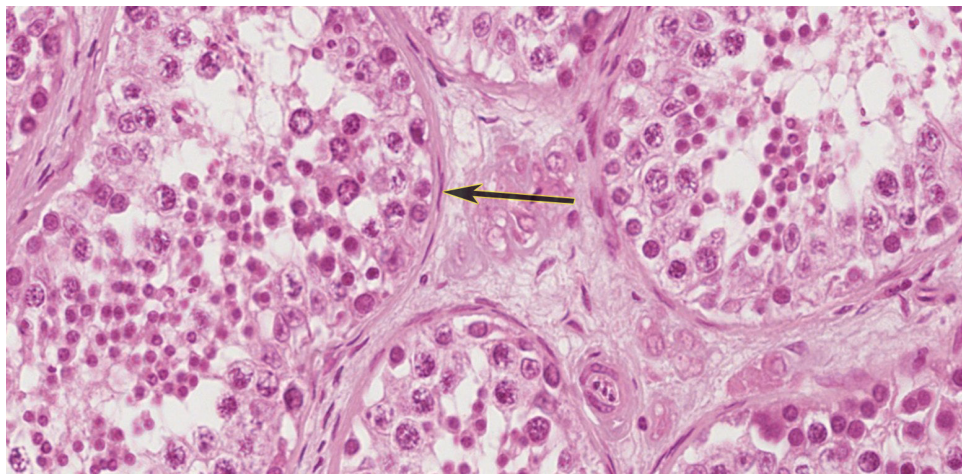
V vsakem režnju se nahajajo 1–4 zvite semenske cevke (*tubuli seminiferi contorti*), kjer poteka spermatogeneza. Te cevke so dolge 30–80 cm in imajo premer 180 μm ($\pm 30 \mu\text{m}$). Skupna dolžina zviti semenski cevk v enem modu znaša 300–980 m (povprečno 540 m), kar zagotavlja veliko površino za tvorbo semenčic.

Zvite semenske cevke so sestavljene iz večskladnega semenskega epitelija, ki ga sestavljata 2 glavni vrsti celic: **zarodne celice** in **Sertolijeve celice** (Slika 16.4). Zarodne celice so razporejene v 4–8 skladov med bazalno membrano in svetlino cevke. Te celice se delijo in diferencirajo skozi različne stopnje spermatogeneze, ki vključujejo mitotsko delitev, mejozo in proces spermiogeneze, kjer se iz okroglih spermatid oblikujejo zrele semenčice. Sertolijeve celice so oporne celice, ki se raztezajo od bazalne membrane do svetline cevke. Njihova vloga je podpora razvijajočim se semenčicam, fagocitoza odvečnih celičnih struktur in izločanje androgen vezavnega proteina (*angl.* Androgen binding protein, ABP), ki omogoča vzdrževanje visoke koncentracije testosterona v cevkah.



Slika 16.4. Prečno prerezana zvita semenska cevka z zarodnim epitelijem. (SG–spermatogonij; S–spermatida; PS–primarni spermatocit, SC–Sertolijeva celica). Barvanje s HE.

Zvite semenske cevke obdaja **tunica propria** (Slika 16.5), ki jo sestavlja bazalna membrana, obdana z več plastmi vretenastih celic (*angl.* spindle cells) in mioidnih celic. Med njimi se nahajajo kolagenska vlakna tipa I in elastična vlakna. Mioidne celice vsebujejo aktinske filamente, ki omogočajo kontraktilne premike, ki olajšajo sproščanje semenčic v svetlino cevke. Bazalna membrana ločuje semenski epitelij od vezivnega tkiva tunike proprie in zagotavlja strukturno podporo.

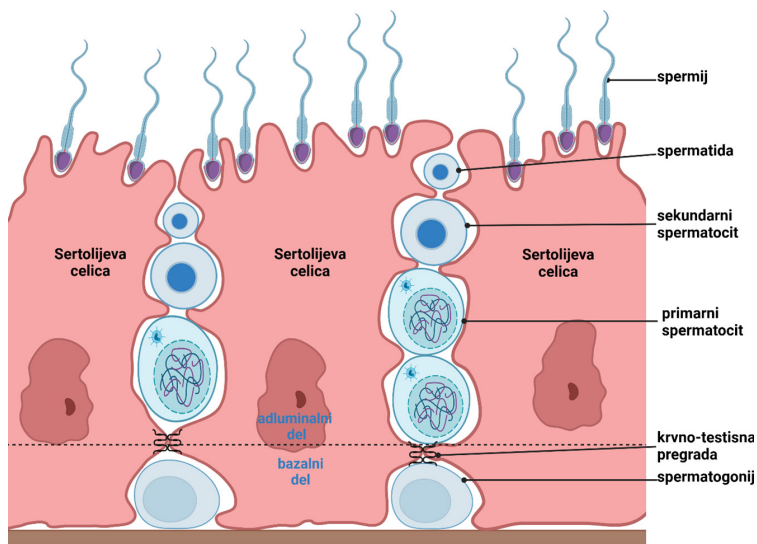


Slika 16.5. Zvite semenske cevke moda, *tunica propria* (puščica). Barvanje s HE.

Na poti proti mediastinumu testisa se zvite semenske cevke zravnajo in preidejo v **ravne cevke** (*tubuli seminiferi recti*). Ravne cevke se nato združujejo v **mrežo cevk** (*rete testis*), ki se nahaja v mediastinumu. Iz mreže cevk izhaja 10–20 **odvodnih cevk** (*ductuli efferentes*), ki povezujejo rete testis z **nadmodkovim vodom** (*ductus epididymidis*), kjer semenčice dozori in se shranjujejo (Slika 16.2).

Sertolijeve celice

Sertolijeve celice so podolgovate celice z izrazitimi apikalnimi in lateralnimi citoplazmatskimi podaljški, ki obdajajo zarodne celice in zapolnjujejo prostor med njimi. Segajo skozi celotno višino semenskega epitelija, in sicer od bazalne membrane do svetline semenske cevke (Slika 16.4, Slika 16.6). Citoplazma je eozinofilna in drobnozrnata. Vsebuje obilico gladkega in nekaj zrnatega endoplazemskega retikuluma, mitohondrije, Golgijev aparat, lizosome, lipidne vakuole, glikogenska zrna. V citoplazmi so včasih prisotne kristaloidne strukture, znane kot Charcot–Böttcherjevi kristali. Jedro je okroglo oz. ovalno nepravilno oblikovano z nagubano jedrno membrano. Njegova vzdolžna os je usmerjena pravokotno na bazalno membrano. V notranjosti jedra se nahaja izrazito, okroglo jedrce. Sertolijeve celice so med seboj povezane s presledkovnimi stiki, ki omogočajo neposredno celično komunikacijo. Presledkovni stiki omogočajo izmenjavo ionov, majhnih molekul in signalnih molekul med celicami, kar je bistvenega pomena za usklajeno delovanje Sertolijevih celic in koordinacijo ciklusa zarodnega epitelija. To je ključnega pomena za nemoten potek spermatogeneze. V času pubertete se v neposredni bližini bazalne membrane zviti semenskih cevk, Sertolijeve celice med seboj povežejo s tesnimi stiki (*zonula occludens*), ki tvorijo krvno–testisno pregrado. Ta pregrada deli semenski epitelij na **bazalni** in **adluminalni del** (Slika 16.6). V bazalnem delu, kjer imajo dostop do hranil iz kapilar v okolici cevk, se nahajajo spermatogoniji.



Slika 16.6. Zarodni epitelij, Sertolijeva celica, krvno–testisna pregrada.

Med spermatogenezo potomci spermatogonijev postopoma prehajajo iz bazalnega v adluminalni del semenskega epitelijskega. Krvno–testisna pregrada ločuje genetsko različne in s tem imunogene haploidne zarodne celice (spermatociti, spermatide in spermiji) od imunskega sistema odraslega moškega. Poleg tega krvno–testisna pregrada varuje zarodne celice pred škodljivimi snovmi iz krvnega obtoka.

Fetalne in prepubertetne Sertolijeve celice se po videzu in funkciji bistveno razlikujejo od Sertolijevih celic pri odraslih. Njihova jedra so ovalna in ozka, brez invaginacij jedrne membrane, z manj izrazitim jedrcem. Sertolijeve celice odraslih izražajo receptorje za androgene, izgubijo pa sposobnost izražanja anti-Müllerjevega hormona, kar jih funkcionalno loči od njihovih predhodnic.

Po puberteti se Sertolijeve celice ne delijo več, njihovo število pa je ključnega pomena, saj lahko podpirajo le omejeno število zarodnih celic. Na končno število Sertolijevih celic vplivajo genetski, hormonski in okoljski dejavniki. Pri zdravem odraslem moškem približno 10 % jeder na prečnem prerezu zvite semenske cevke pripada Sertolijevim celicam.

Funkcija Sertolijevih celic

Sertolijeve celice opravljajo več ključnih funkcij, ki so nujne za pravilno delovanje testisov in normalno spermatogenezo:

- Zagotavljajo strukturno oporo razvijajočim se zarodnim celicam in jih oskrbujejo s hranili. Poleg tega sintetizirajo in izločajo testisni transferin, ki omogoča prenos železa, kar je bistvenega pomena za razvoj semenčic.
- Fagocitirajo ostanke citoplazme, ki nastanejo med spermiogenezo.
- Tesni stiki med Sertolijevimi celicami preprečujejo vdor škodljivih snovi in omogočajo imunološko zaščito zarodnih celic.
- Izločajo tekočino, bogato s fruktozo, ki služi kot hranilni medij za semenčice.

- Sintetizirajo in izločajo androgen vezavni protein (*angl.* androgen-binding protein, ABP), ki veže androgene hormone in s tem omogoča vzdrževanje visoke koncentracije testosterona v semenskih cevkah, kar je nujno za normalno spermatogenezo.
- Sintetizirajo in izločajo inhibin, ki deluje po mehanizmu negativne povratne zanke, saj zavira izločanje folikel stimulirajočega hormona (FSH) iz adenohipofize. Na ta način sodeluje pri uravnavanju spermatogeneze.
- Sintetizirajo in izločajo anti-Müllerjev hormon (AMH). Med embriogenezo izločajo AMH (glikoprotein), ki preprečuje razvoj ženskih spolnih organov, kot je maternica, pri genetsko moškem spolu.
- Omogočajo encimsko pretvorbo testosterona v estradiol, kar ima pomembno vlogo pri lokalnem uravnavanju spermatogeneze.

INTERSTICIJ

V rahlem vezivu med semenskimi cevkami so vezivne celice (fibroblasti, tkivni bazofilci, makrofagi), intersticijske-Leydigove celice, krvne žile, mezigovnice in živci. Kapilare so fenestrirane in omogočajo prehod večjih delcev v intersticij (makromolekul, beljakovin).

Leydigove celice

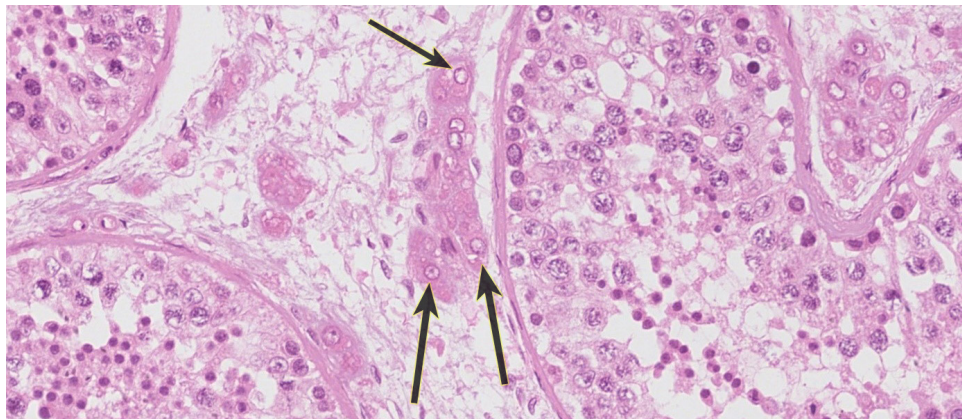
Leydigove celice (*sinonim* intersticijske celice) se prvič pojavijo približno v 7. embrionalnem tednu, kar predstavlja prvo fazo trifaznega vzorca njihovega razvoja. Njihovo število hitro narašča in doseže vrh med 14. in 20. embrionalnim tednom. Na začetku so celice vretenaste oblike in imajo skromno količino citoplazme, vendar do 20. tedna postanejo značilne Leydigove celice z okroglo obliko jedra in obilno eozinofilno citoplazmo. Te celice zapolnijo intersticij testisov in so odgovorne za sintezo testosterona, ki je ključnega pomena za razvoj moških spolnih organov.

Po rojstvu se Leydigove celice začasno reaktivirajo v t. i. "mini puberteti", ki nastopi v prvih mesecih življenja zaradi porasta gonadotropinov (LH in FSH). V tem obdobju sintetizirajo več testosterona, kar omogoči nadaljnji razvoj moških spolovil. Mini puberteta se zaključi v nekaj mesecih, nato pa nastopi regresija Leydigovih celic tako, da jih ob koncu prvega leta življenja ostane le malo.

V otroštvu so Leydigove celice večinoma neaktivne, prisotne pa so nediferencirane progenitorne celice. Med puberteto se le-te reaktivirajo in diferencirajo v odrasle Leydigove celice. Ta proces stimulira zvišanje ravni LH, kar vodi v znatno povečanje sinteze testosterona. Testosteron omogoča spermatogenezo, razvoj sekundarnih spolnih znakov in rast.

V odraslem obdobju Leydigove celice dosežejo polno funkcionalnost in vzdržujejo stabilno raven testosterona. V starosti število Leydigovih celic in njihova funkcionalnost postopoma upadeta zaradi zmanjšane občutljivosti na LH in staranja celic.

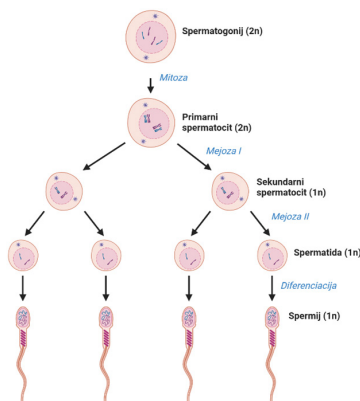
Leydigove celice (Slika 16.7) imajo morfološke značilnosti celic, ki tvorijo steroidne hormone. So poligonalne oblike z eozinofilno zrnčasto citoplazmo, v kateri so številni mitohondriji tubularnega tipa, Golgijev kompleks ter lipidne kapljice. V odraslem obdobju so v citoplazmi posamezne kristaloidne strukture (Reinkejevi kristali) in rjavkasta zrnca lipofuscina. Jedro je okroglo z malo kromatina in 1–2 jedrcema. S histokemijskimi in biokemijskimi metodami so v Leydigovih celicah prikazali številne encime: kot npr. lipaze, esteraze, oksidativne encime in steroidne dehidrogenaze. Skoraj vsi encimi, ki sodelujejo pri nastajanju testosterona, so v gladkem endoplazemskem retikulumu. Samo encim, ki cepi stranske verige holesterola, je v mitohondrijih.



Slika 16.7. Leydigove ali intersticijske celice (puščice). Barvanje s HE.

SPERMATOGENEZA

Celotni proces, pri katerem iz nezrelih germinativnih celic – spermatogonijev nastanejo zrele semenčice (spermiji), se imenuje spermatogeneza. Spermatogeneza se začne s spolno zrelostjo in traja do pozne starosti. Spermij iz spermatogonija nastaja 64–70 dni. Razlikujemo 3 faze spermatogeneze: spermatocitogeneza, mejoza in spermiogeneza. Med **spermatocitogenezo** se delijo najmlajše celice – spermatogoniji. Iz njih nastajajo nove generacije celic, ki se imenujejo spermatociti I. reda ali primarni spermatociti. **Mejoza** je faza spermatogeneze, v kateri se v 2 zaporednih redukcijskih (mejotičnih) delitvah spermatocitov reducira število kromosomov in količina deoksiribonukleinske kisline (DNK) v celici na polovico. Rezultat mejotičnih delitev je nastanek haploidnih celic – spermatid s polovičnim številom kromosomov in polovično količino DNK. **Spermiogeneza** je faza spermatogeneze, v kateri se spermatide, ne da bi se delile, preoblikujejo v zrele semenčice (spermije) (Slika 16.8).



Slika 16.8. Spermatogeneza.

Spermatocitogeneza

Najmlajše celice ob bazalni membrani semenskih cevk so spermatogoniji. To so okrogle celice z okroglim ali ovalnim jedrom. V citoplazmi imajo majhen Golgijev aparat, proste ribosome

in okroglaste mitohondrije. Po puberteti se po morfologiji jeder v zvutih semenskih cevkah ločijo 3 tipi spermatogonijev: **tip A – temni spermatogoniji** z ovalnim temnim jedrom, gostim kromatinom in z jedrci v bližini jedrne membrane; **tip A – svetli spermatogoniji**, podobni temnim, le da imajo svetlejšo barvo jedra zaradi razpršenega kromatina; **tip B spermatogoniji**, ki se ločijo od celic tipa A po okroglih jedrih, grobem kromatinu lokaliziranem ob jedrni membrani in po centralni umeščenosti jedrc. Tip A – temni spermatogoniji so matične celice. Z njihovo mitotično delitvijo nastajajo bodisi matični temni spermatogoniji A bodisi svetli spermatogoniji tipa A. Z mitotično delitvijo svetlih spermatogonijev tipa A nastajajo spermatogoniji tipa B, ki ostanejo med seboj povezani s citoplazemskimi mostički. Z mitozo nastanejo iz teh celic večje celice – spermatociti I. reda ali primarni spermatociti. To so največje celice v semenskih cevkah. Svojo delitev nadaljujejo s procesom prve redukcijske delitve ali mejoze I. Kromatin v velikem jedru ima v različnih fazah mejoze zelo različen videz. V citoplazmi imajo spermatociti I. reda malo mitohondrijev, toda številne proste ribosome. Med razvojem se spermatociti I. reda oddaljijo od bazalne membrane in matičnih spermatogonijev ter se premaknejo bližje svetlini zvutih semenskih cevk. Njihov razvoj poteka nekaj dni, zato predstavljajo najštevilnejše celice v histoloških rezinah testisa. Z nastankom spermatocitov I. reda se zaključi proces spermatocitogeneze.

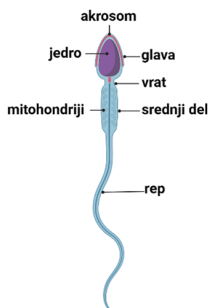
Mejoza (redukcijska ali zoritvena delitev)

Mejoza je delitev, značilna za spolne celice. Takoj po nastanku spermatociti I. reda vstopijo v profazo prve mejotične delitve. V tej fazi pride do izmenjave oz. rekombinacije nekaterih homolognih odsekov na kromosomih v procesu prekrivanja. S tem je omogočena večja genetska variabilnost potomcev. Na začetku profaze prve mejotične delitve imajo spermatociti še diploidno število (tj. 46) kromosomov. V diploidnem setu kromosomov je 22 parov avtosomov (oz. 44 kromosomov) in 1 par heterosomov (spolna kromosoma). V metafazi prve redukcijske delitve, za razliko od metafaze mitoze, ne pride do t. i. vzdolžne delitve kromosoma na kromatidi, pač pa se v par povezana homologna kromosoma (po obliki in velikosti enaka, eden izvira od matere, drugi od očeta) le razmakneta tako, da pride eden od homolognega kromosomskega para v eno novo nastalo celico, drugi pa v drugo novo nastalo celico. Vsak kromosom je sestavljen iz 2 kromatid. Nastali celici imenujemo spermatociti II. reda ali sekundarni spermatociti. Spermatocit II. reda ima polovično število kromosomov, 22 avtosomov in 1 spolni kromosom (22+X ali 22+Y). Redukcijo kromosomov spremlja tudi zmanjšanje količine DNK. Spermatocite II. reda je težko najti v tkivni rezini, ker takoj po nastanku zapadejo profazi druge mejotične delitve. Druga mejotična delitev poteka enako kot mitotična delitev. Vsak kromosom se razdeli v 2 kromatidi, ki gresta vsaka v eno od novo nastalih celic. V novo nastalih jedrih teh celic je haploidno število (tj. 23) kromosomov iz ene kromatide. Rezultat druge mejotične delitve so celice – spermatide s 23 kromosomi. Spermatide so za polovico manjše od spermatocitov I. reda. Mlade celice so ovalne ali okrogle oblike s svetlim okroglim ali ovalnim jedrom. Iz 1 diploidne celice s 46 kromosomi so z mejozama nastale 4 haploidne celice s 23 kromosomi in s polovično količino DNK. Po oploditvi se diploidno število kromosomov in količina DNK obnovita.

Spermiogeneza

Spermiogeneza je proces, v katerem se spermatida brez nadaljnjih delitev preoblikuje v zrelo semenčico (Slika 16.9). Med preobrazbo se jedrni kromatin v glavi bodoče semenčice zgosti, okroglo jedro pa se preoblikuje v vretenasto obliko. Na sprednjem delu nastajajoče semenčice se razvije akrosomska kapa. Iz zadnjega dela začne izraščati rep, medtem ko se mitohondriji razporedijo okoli srednjega dela repa, kjer zagotavljajo energijo za gibanje. Odvečna citoplazma spermatide se odstrani, zrela semenčica pa se sprosti v svetlino zvutih semenskih cevk.

Proces spermiogeneze poteka skozi 4 faze: Golgijevo fazo, fazo akrosomske kape, akrosomsko fazo in fazo zorenja, ki omogočajo popolno preoblikovanje spermatide v funkcionalno semenčico.



Slika 16.9. Shema spermija.

HISTOFIZIOLOGIJA TESTISA

Spermatogeneza poteka pri temperaturi nižji od 37 °C. V skrotumu je temperatura ustrezna, saj znaša 35°C. Kontrolirajo jo številni mehanizmi kot npr.: a) bogat venski (pampiniformni) pletež okrog testikularne arterije omogoča protitočno izmenjavo toplote, pomembne za ohranitev nizke temperature; b) številne znojnice v koži mošnje pomagajo pri vzdrževanju potrebne temperature; c) kontrakcija kremasterne mišice v semenskem povescu omogoča pravilno lego testisov v mošnji.

Za normalno funkcijo moda so najpomembnejši hormonski vplivi adenohipofiznih hormonov. LH vpliva na Leydigove celice v intersticiju, FSH na Sertolijeve v semenskih cevkah. FSH učinkuje na adenilat ciklazo in cAMP (ciklični adenzin monofosfat), ki omogoča sintezo ABP. Ta protein se, vezan s testosteronom, izloči v svetlino semenskih cevk in v njih sodeluje pri uravnavanju spermatogeneze. Moški spolni hormoni povratno zavirajo izločanje gonadotropin sproščujočih hormonov v hipotalamusu.

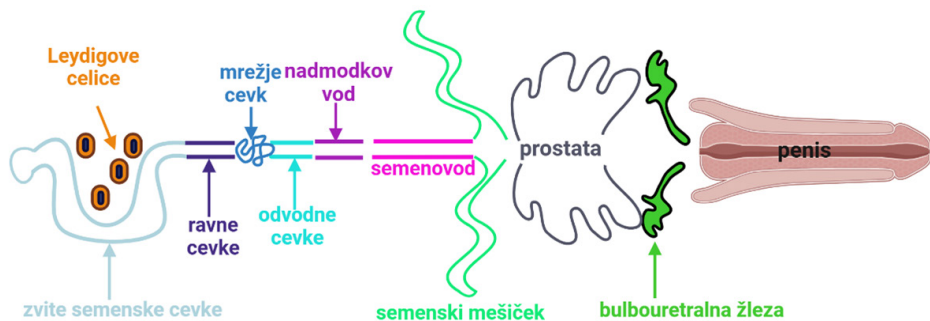
SEMENSKA IZVODILA (Slika 16.10)

V testisu (intratestikularno) so:

- ravne cevke (*tubuli recti*),
- mrežje cevk (*rete testis*),
- odvodne cevke (*ductuli efferentes*).

Izven testisa (ekstratestikularno):

- nadmodkov vod (*ductus epididymidis*),
- semenovod (*ductus deferens*),
- ejakulatorni vod (*ductus ejaculatorius*).



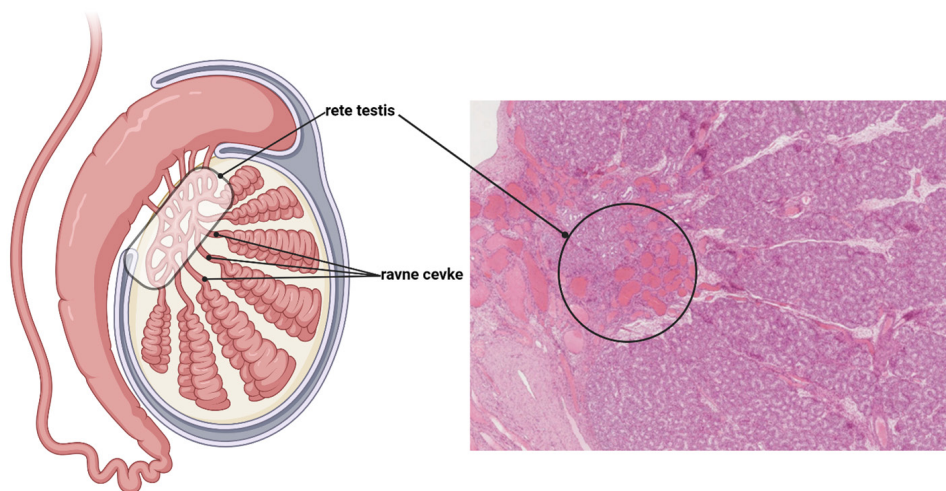
Slika 16.10. Shema semenskih izvodil.

Ravne semenske cevke

Ravne semenske cevke (*tubuli seminiferi recti*) so kratke cevke (0,5–1 mm dolge), odete v začetnem delu s Sertolijevimi celicami in v nadaljevanju z enoskladnim izoprizmatskim epitelijem. Med celicami so tesni stiki. Ozka svetlina cevk preprečuje vračanje semenske tekočine iz ravnih semenskih cev v zвите semenske cevke. Ravne cevke prehajajo v mrežje cev (Slika 16.11).

Mrežje cev

Cevke se v tem odseku semenskih izvodil prepletajo, med seboj povezujejo in tvorijo mrežje cev (*rete testis*). Odete so z enoskladnim izoprizmatskim epitelijem, ki je podoben epiteliju ravnih cev. Celice epitelija imajo apikalno mikroviluse. Cevke so v mediastinumu moda obdane z večjo količino dobro ožiljenega veziva (Slika 16.11).



Slika 16.11. Modo, ravne cevke, mrežje cev (*rete testis*). Barvanje s HE.

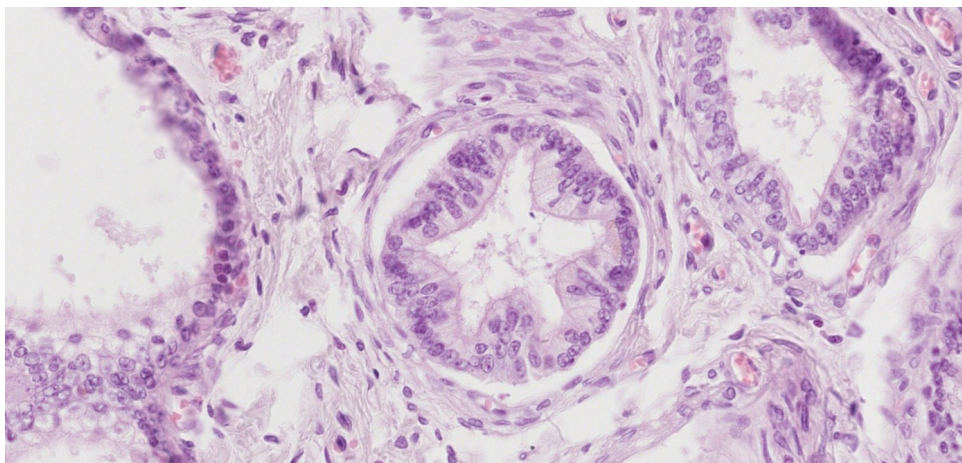
Odvodne cevke moda

Mrežje cev (*rete testis*) se nadaljuje v 10–20 odvodnih cev (*ductuli efferentes testis*), ki izstopajo na zgornjem delu mediastinuma moda, preдреjo tuniko albugineo in vstopijo v nadmodkov vod

(*ductus epididymidis*), ki se nahaja v glavi nadmodka (*epididymis*). Odvodne cevke so pokrite z epitelijem iz visokoprizmatskih celic z migetalkami in iz izoprizmatskih (bazalnih) celic.

Bazalne celice imajo številne mikroviluse, lizosomske strukture, pinocitotske vezikle in druge organele, ki so povezani s procesi endocitoze. Zaradi razlik v višini epiteljskih celic ima svetlina cevk na prerezu nepravilno, zvezdasto obliko (Slika 16.12). Epitelij odvodnih cevk leži na bazalni membrani, ki jo obdaja plast krožno razporejenih gladkih mišičnih celic.

Bazalne celice odvodnih cevk z mikrovili vsrkavajo večino tekočine, ki jo proizvajajo moda, s čimer zmanjšajo njeno prostornino in omogočijo koncentracijo semenčic za nadaljnji prenos po semenskih izvodilih. Migetalka na visokoprizmatskih celicah utripljejo v smeri nadmodkovega voda in, skupaj s peristaltičnimi krčenji gladkega mišičja, prenašajo v tem delu izvodil še vedno negibljive semenčice naprej po semenskih izvodilih.



Slika 16.12. Odvodna cevka moda. Barvanje s HE.

Nadmodek, *sinonim* obmodek (*epididymis*)

Nadmodek je polmesečasto oblikovana struktura, ki leži ob zgornji in zadnji strani moda (Slika 16.2). Dolg je približno 7,5 cm in sestavljen iz odvodnih cevk, nadmodkovega voda ter spremljajočih žil, gladkih mišic in vezivne ovojnice. **Nadmodkov vod** je izjemno zavita cev, dolga med 4 in 6 metrov. Nadmodek je razdeljen na 3 dele: glavo, telo in rep. Odvodne cevke v glavi nadmodka prehajajo v nadmodkov vod, ki se nato nadaljuje skozi telo in rep. Na novo proizvedene semenčice iz mod vstopijo v nadmodek, kjer se skladiščijo in postopoma dozoriijo med potovanjem skozi nadmodkov vod. V tem procesu, ki je odvisen od androgenov, pridobijo gibljivost in sposobnost oploditve jajčne celice.

Nadmodkov vod

Epitelij

Za nadmodkov vod je značilen večvrstni epitelij. Na prerezu je svetlina nadmodkovega voda zaradi enakomerne višine epitelija pravilno ovalna ali okrogla (Slika 16.13). Epitelij sestavljata 2 glavni vrsti celic:

- **Glavne celice** so visokoprizmatske celice, katerih višina variira – v glavi nadmodka

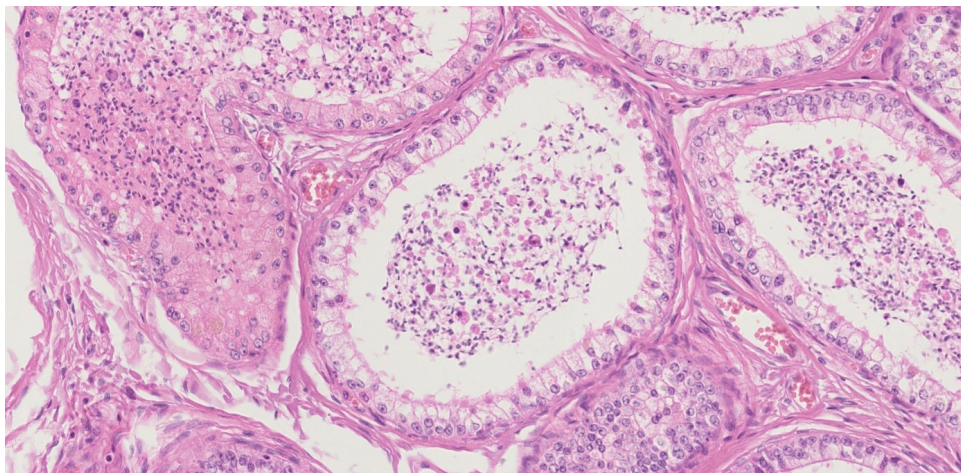
dosežejo približno 80 μm , medtem ko so v repu nižje, okoli 40 μm . Na njihovi apikalni površini se nahajajo dolgi spremenjeni mikrovili, imenovani stereociliji, katerih dolžina se postopoma zmanjšuje od približno 10 μm v glavi do 1 μm v repu. Te celice so bogate z gladkim in zrnatim endoplazemskim retikulumom, lizosomi, podolgovatimi mitohondriji in Golgijevim kompleksom. Izločajo kompleksne ogljikove hidrate in glicerofosfolipide, ki zavira kapacitacijo semenčic – tj. proces, ki pripravlja semenčice za oploditev. Poleg tega izločajo glikoproteine (npr. P34H), ki se vežejo na plazemsko membrano semenčic. Epitelij nadmodka ima ključno vlogo pri fagocitozi in prebavi rezidualnih teles – ostankov citoplazemskih mostičkov, ki so med dozorevanjem povezovali zarodne celice.

- **Bazalne celice** so majhne, okrogle celice, ki ležijo vzdolž bazalne membrane. Te celice delujejo kot matične celice epitelija nadmodka.

V epiteliju nadmodka se poleg teh celic pogosto nahajajo migrirajoči limfociti, svetle celice (*angl.* clear cells), visoke ozke celice ali celice bogate z mitohondriji v apikalnem delu (*angl.* tall slender or apical cells rich in mitochondria).

Mišični plašč

Nadmodkov vod obdaja krožno potekajoča plast gladke mišičnine. V repu nadmodkovega voda se z notranje in zunanje strani pojavi še vzdolžno potekajoča plast gladke mišičnine. Te plasti se nadaljujejo v troslojni mišični plašč semenovoda (*ductus deferens*). Gladka mišičnina pomaga premikati semensko tekočino.



Slika 16.13. Nadmodkov vod. Barvanje s HE.

Semenovod

Semenovod (*ductus deferens, vas deferens*) je cevasta struktura, ki se začne pri repu nadmodka in meri približno 40 cm v dolžino. Distalni del, dolg 4–7 cm, se razširi v ampulo, ki se združi z izvodilom semenskih mešičkov in nadaljuje kot ejakulatorni vod. Končuje se v prostatičnem delu uretre.

Stena semenovoda je iz sluznice, mišične plasti in vezivne adventicije (Slika 16.14).

Sluznica

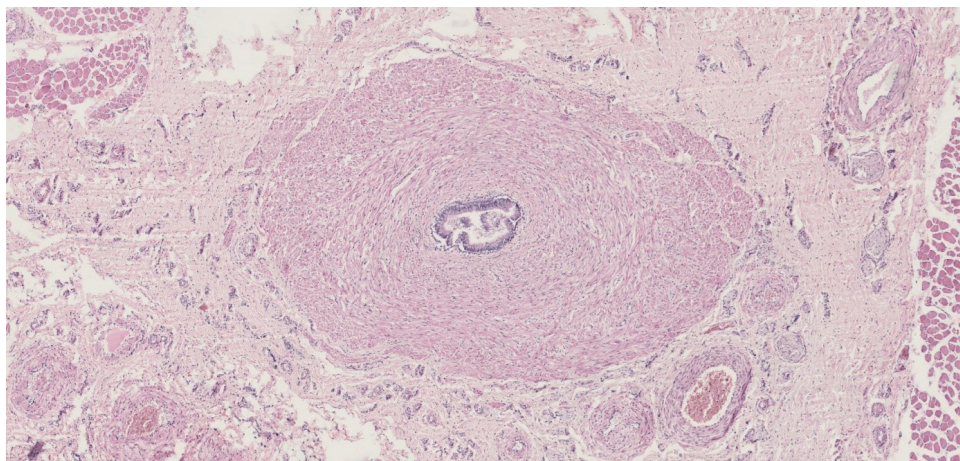
Epitelij je večvrstni visokoprizmatški, v svetlobnem mikroskopu ločimo visokoprizmatške in bazalne celice. Ultrastrukturno pa ločimo 4 vrste celic: glavne celice, klinaste celice (*angl.* peg or pencil cells), celice bogate z mitohondriji in bazalne celice. Na apikalni površini visokoprizmatških celic so stereociliji. Ti so krajši in bolj redki v ampuli. V epiteliju je obilica ribosomov in mitohondrijev. Toda v primerjavi z nadmodkovim vodom je manj zrnatega endoplazemskega retikuluma, lizosomov in Golgijevega kompleksa, kar kaže, da je semenovod manj sekrecijsko in fagocitno dejaven v primerjavi z nadmodkom. Pod epitelijem je vezivna *lamina propria*. V njej so številna elastična vlakna in bogat kapilarni pletež. Sluznica semenovoda je nagubana, verjetno zaradi kontrakcije mišične plasti med fiksacijo tkivne rezine. V ampuli semenovoda je sluznica močno nagubana. Gube sluznice so visoke, tanke in razvejičene. Zato ima svetlina na prečnem prerezu izgled labirinta (Slika 16.15).

Mišična plast

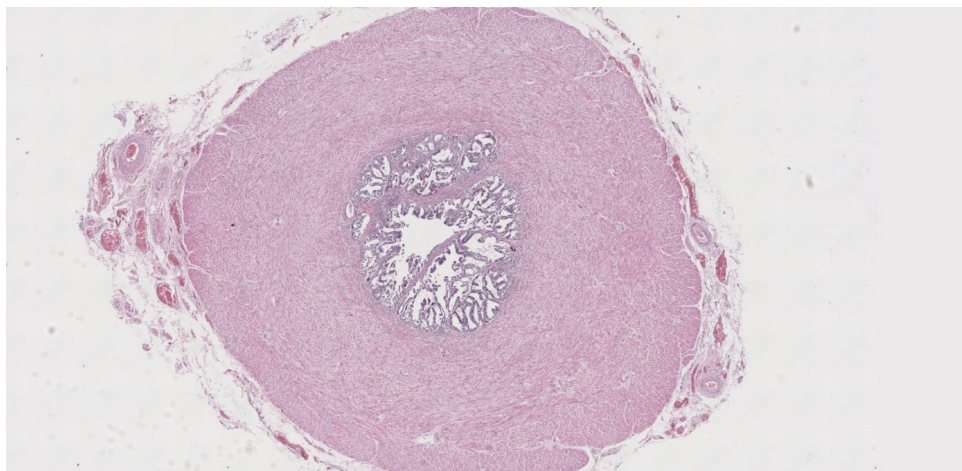
Gladke mišične celice v notranji in zunanji plasti potekajo vzdolžno, v srednji plasti pa krožno. Med mišičnimi celicami so številna vlakna avtonomnega živčevja. Skoraj vsako mišično vlakno ima svojo živčno mišično povezavo. S tem si lahko razložimo hitro in močno krčenje semenovoda med ejakulacijo. V ampuli semenovoda je mišična plast tanjša. V bližini ejakulatornega voda zunanja in notranja vzdolžna plast izgineta.

Adventicija

V adventiciji so vezivne celice, elastična in kolagenska vlakna, krvne žile in mezoepitelicne celice.



Slika 16.14. Semenovod, prečni prerez. Barvano s HE.



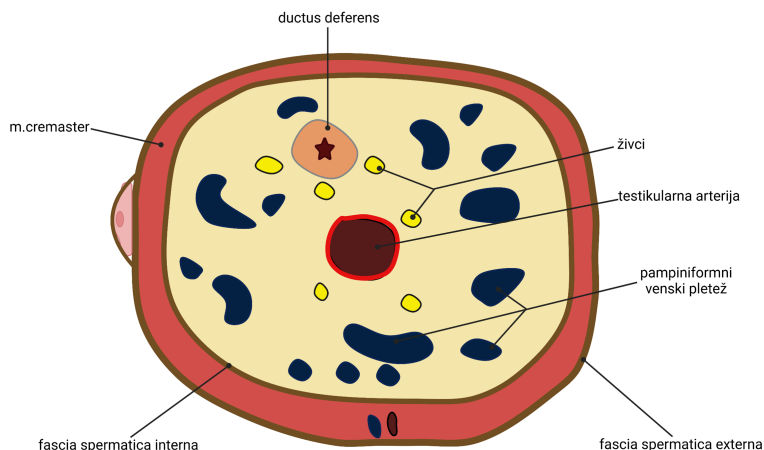
Slika 16.15. Ampula semenovoda, prečni prerez. Barvanje s HE.

Ejakulatorni vod

Ejakulatorni vod (*ductus ejaculatorius*) je kratka cev, ki nastane z združitvijo izvodila semenskega mešička in ampule semenovoda. Vsak ejakulatorni vod je dolg približno 1,5 cm in poteka skozi prostato, pri čemer prehaja skozi njeno centralno cono. Oba ejakulatorna voda se odpirata v prostatični del sečnice. Sluznica je po zgradbi podobna tisti v ampuli semenovoda, pri čemer je epitelij večvrsten in visokoprizmatški. Zunanji del ejakulatornih vodov je obdan s tanko mišično plastjo, ki se postopoma tanjša, ko voda prehajata skozi prostato.

SEMENSKO POVESMO (*funiculus spermaticus, chorda spermatica*)

Semenovod skupaj s testikularno arterijo in veno, živci, pampiniformnim venskim pletežem, mezgovnicami moda, vzdolžnimi snopi skeletne mišice (*m. cremaster*) in ovojnicami moda (fascije trebušnih mišic) tvori semensko povesmo (*funiculus spermaticus, chorda spermatica*). Semensko povesmo prehaja skozi dimeljski kanal do njegove notranje odprtine, kjer se njegove sestavine razidejo. Sam semenovod pa poteka naprej do obsečnice (Slika 16.16).



Slika 16.16. Semensko povesmo (prečni prerez, shema).

POMOŽNE SPOLNE ŽLEZE

Pomožne spolne žleze so:

- **semenski mešiček, sinonim semenjak** (*vesicula seminalis*);
- **obsečnica, prostata;**
- **bulbouretralna žleza, Cowperjeva žleza** (*glandula bulbourethralis*).

Semenski mešiček

Semenski mešiček je parni cevasti organ, ki se nahaja posteroinferiornno (zadaj in spodaj) od sečnega mehurja. Pri odraslih moških vsak semenski mešiček meri približno 5 cm v dolžino in 1,5–2 cm v debelino. Gre za močno zavito cevasto strukturo, ki doseže dolžino 10–15 cm, če ga popolnoma razvijemo. Semenski mešiček ima kratko izvodilo, ki se združi z ampulo semenovoda in tvori ejakulatorni vod.

Stena semenskega mešička je iz sluznice, mišične plasti in na zunanji površini iz tanke vezivne kapsule. Sluznica je močno nagubana (Slika 16.17). V otroštvu so sluznične gube razmeroma preproste in plitke, v reproduktivnih letih pa postanejo izrazito kompleksne, sestavljene iz številnih primarnih, sekundarnih in terciarnih gub, ki dajejo svetlini videz labirinta. Epitelij je večvrstni visokoprizmatški, sestavljen iz visokoprizmatških in bazalnih celic. Bazalne celice so manjše, z okroglo oblikovanimi jedri, in se nahajajo bližje bazalni membrani. Delujejo kot zarodne celice, kar pomeni, da so odgovorne za regeneriranje visokoprizmatških celic. Visokoprizmatške celice imajo elektronskomikroskopske značilnosti celic, ki izločajo oz. sintetizirajo proteine. V citoplazmi je veliko zrnatega endoplazemskega retikuluma, Golgijev aparat s številnimi presekrejskimi zrci, sekrecijska zrnca v apikalnem delu celic, posamezni lizosomi. Jedra so ovalna, celice pa imajo na apikalni površini mikrovile. V citoplazmi celic se nahaja lipofuscin, ki se na histoloških preparatih, barvanih s hematoksilinom in eozinom (HE), kaže kot rjavi pigment.

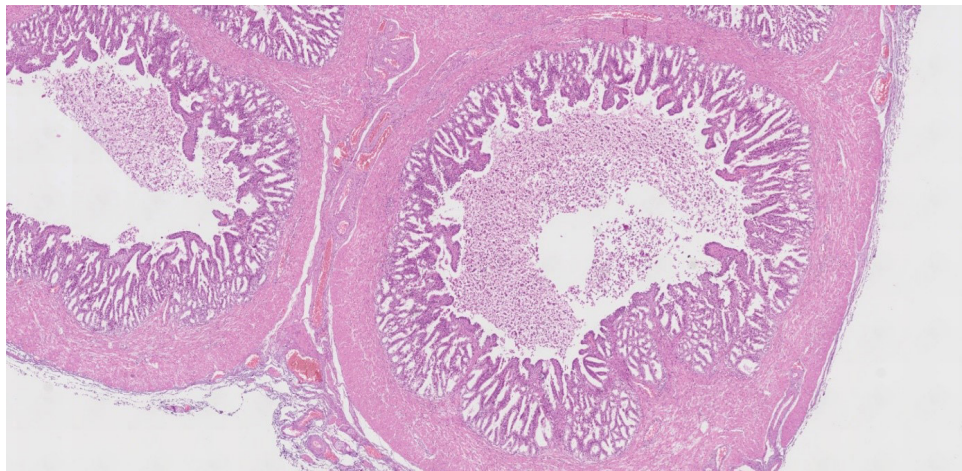
Pri odraslih so v semenskih mešičkih, ampuli semenovoda in ejakulatornih vodih pogosto prisotne t. i. celice velikanke (angl. monstrous epithelial cells). Te celice imajo velika, hiperkromatska in nepravilno oblikovana jedra ter jih je mogoče zmotno identificirati kot maligne celice pri aspiracijski biopsiji. Prisotnost lipofuscina v citoplazmi teh celic lahko pomaga določiti njihov izvor.

Testosteron je ključnega pomena za vzdrževanje višine epitelijskega. Brez testosterona epitelij atrofira. Po dodatku testosterona se atrofija popravi.

Lamina propria je iz ožiljenega rahlega veziva s številnimi elastičnimi vlakni. Mišična plast je iz tankega notranjega krožnega in zunanjega vzdolž potekajočega gladkega mišičja.

Izloček semenskih mešičkov je viskozen in predstavlja približno 70 % semenske tekočine ejakulata. Alkalna tekočina pomaga nevtralizirati kisli pH nožnice. Vsebuje citronsko kislino, aminokislino, prostaglandine in različne proteine, fruktozo in druge sladkorje ter laktotransferin.

Laktotransferin je eden od antigenov, ki prekrivajo semenčice, prav tako pa je vključen v vezavo in prenos žleza.



Slika 16.17. Semenski mešiček, prečni prerez. Barvanje s HE.

Prostata

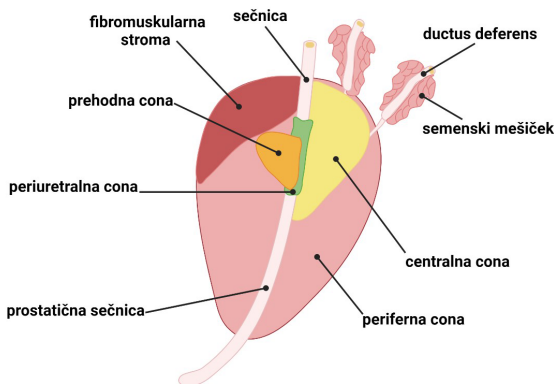
Prostata je največja pomožna spolna žleza moškega reprodukcijskega sistema. Je neparna tubulo-alveolna žleza v velikosti kostanja. Je stožčaste oblike, leži tik pod mehurjem in obdaja sečnico ter distalna konca ejakulatornih vodov. Baza se dotika spodnje površine sečnega mehurja, sprednji del pa je obrnjen k simfizi. Pri odraslih moških prostata tehta približno 20 g in je sestavljena iz 30–50 tubulo-alveolnih žlez v vezivnomišični stromi. Žlezo obdaja fibroelastična ovojnica, ki vsebuje tudi gladko mišičje. Le-ta pošilja v notranjost pretine, ki razdelijo žlezo v režnje. Žleze v prostati so mukozne, submukozne in glavne (Slika 16.18). Razvrščene so okrog uretre v obliki 3 koncentričnih pasov. Mukozne žleze so majhne periuretralne žleze, ki izločajo svoj izloček neposredno v uretro. Submukozne žleze so številnejše in izločajo svoj izloček s kratkimi izvodili v ureterne sinuse, ki so na posterolateralni steni ob ureternem grebenu uretre. Glavne žleze se izlivajo v uretro z dolgimi izvodili. Izvodila posameznih žlez se lahko združujejo in iztekajo v sečnico, ki poteka skozi središče prostate. Parenhim prostate je razdeljen na štiri anatomsko in klinično ločene cone.

Centralna cona: obdaja ejakulatorne vode, ko prehajajo skozi prostato. Ta cona predstavlja približno 25 % žleznega tkiva prostate. Sestavljena je večinoma iz submukoznih žlez. Celice centralne cone imajo rahlo bazofilno citoplazmo in večja jedra.

Periferna cona: obsega 70 % žleznega tkiva prostate. Obdaja centralno cono in zavzema posteriorni (zadnji) in lateralni (stranski) del prostate. Sestavljena je večinoma iz glavnih žlez. Večina rakavih bolezni prostate izvira iz periferne cone. Ta cona je otipljiva med digitalnim rektalnim pregledom.

Prehodna cona: obkroža prostatični del sečnice. Predstavlja približno 5 % žleznega tkiva prostate. Sestavljena je večinoma iz mukoznih žlez. Pri večini starejših moških je prehodna cona znatno povečana zaradi **benigne hiperplazije prostate**.

Periuretralna cona: vsebuje mukozne in submukozne žleze.



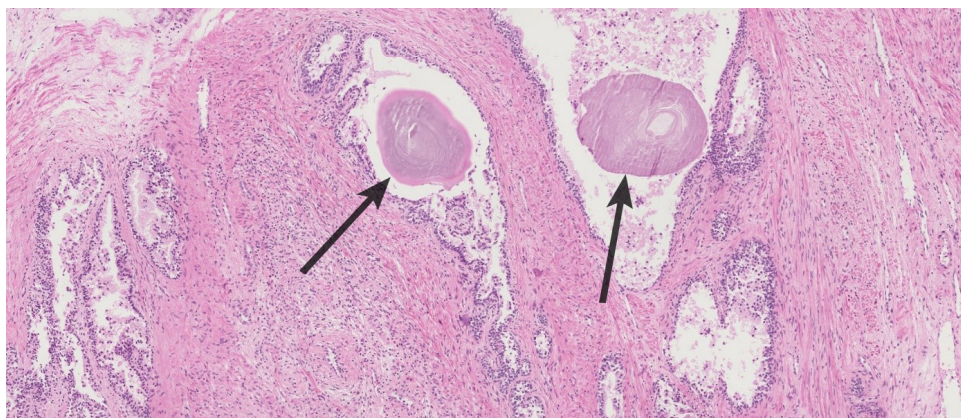
Slika 16.18. Shema obsečnice.

Epitelij v žlezah je enoskladni visokoprizmatški, lahko pa tudi enoskladni izoprizmatški oz. enoskladni ploščati, občasno pa večvrstni visokoprizmatški. V svetlini žlez je mogoče najti majhna, okrogla do 2 mm velika telesa, sestavljena iz glikoproteinov. To so *corpora amylacea* ali **prostatični kamenčki** (Slika 16.19). Pogosto so zaapneli. Njihovo število se s starostjo poveča. Njihov pomen ni znan.

Žlezni epitelij prostate je pod vplivom spolnih hormonov, kot so testosteron in nadledvični androgeni. Ti hormoni vstopajo v sekrecijske celice žleznega epitelija, kjer jih encim 5α -reduktaza pretvori v dihidrotestosteron (DHT). DHT je približno 30-krat močnejši od testosterona in ima odločilno vlogo pri vzdrževanju funkcije žleznega epitelija.

Prostata izloča specifične snovi, med drugim prostatično kislno fosfatazo (PAP), citronsko kislino, amilazo, proteolitične encime in za prostato specifični antigen (PSA). Prostatni izloček je alkalen, mlečne barve in ima značilen vonj. PSA, ki deluje kot serinska proteaza, po ejakulaciji utekočini semensko tekočino, kar omogoča gibljivost semenčic.

Poleg svoje funkcije v semenski tekočini je PSA pomemben označevalec pri kliničnem diagnosticiranju. Povišane ravni PSA v krvi se uporabljajo kot označevalec za napredovanje raka prostate, čeprav so lahko povišane tudi pri benigni hiperplaziji prostate in prostatitisu.



Slika 16.19. Prostatični kamenček. Barvanje s HE.

Bulbouretralni žlezi

Bulbouretralni (Cowperjevi) žlezi sta majhni, parni tubuloalveolarni žlezi, velikosti graha (3–5 mm), ki se nahajata ob membranskem delu sečnice. Skeletna in gladka mišična vlakna razdelijo žlezi v režnje. Žleze pokriva enoskladni izoprizmatški epitelij, katerega delovanje je odvisno od testosterona.

Izloček žlezni celic je vodenkasta sluz, ki vsebuje sladkorje, predvsem galaktozo, in nekaj sialične kisline. Ta izloček služi kot zaščita in mazivo za sečnico, saj zmanjšuje trenje med ejakulacijo.

SPOLNI UD (PENIS, *PHALUS*)

Je podolgovat organ, sestavljen je iz 3 valjev erektilnega (brecilnega) tkiva – erektilnih teles in uretre. Pokrit je s kožo, ki na končnem delu spolnega uda tvori prepogljivo duplikaturo – prepucij. 2 erektilni telesi (*corpora cavernosa penis*) ležita v hrbtnem delu spolnega uda. Tretje telo je umeščeno ventralno in obdaja uretro. Imenuje se *corpus cavernosum urethrae* ali *corpus spongiosum penis*. Začenja se s čebulasto zadebelitvijo – bulbusom in se na koncu spolnega uda ponovno razširi v glavico (*glans penis*) (Slika 16.20). Vsako brecilno telo pokriva vezivna ovojnica (*tunica albuginea*). Vsa 3 obdaja fascija penisa. V fasciji med brecili je žleb, v katerem potekata arterija in vena dorzalis penis. Kavernozi telesi sta iz nepravilno oblikovanih venskih prostorov (*cavernae*), odetih z nefenestriranim endotelijem. Med venskimi prostori so vezivne trabekule in posamezne gladke mišične celice. Venski prostori se proti obodu erektilnih teles manjšajo. Dokler je penis v ohlapnem stanju, so prazni, med nabrekanjem se napolnijo s krvjo. Spongiozno telo je tudi sestavljeno iz venskih prostorov, ki so enakomerno široki in bolj pravilne oblike. V vezivnih trabekulah spongioznega telesa je več elastike in manj gladke mišičnine kot v kavernozi telesih (Slika 16.21).

Prepucij je prepogljiva kožna guba, z vezivnimi in gladkimi mišičnimi vlakni v notranjosti. V sestavi kožne gube so tudi žleze lojnice (Tysonove žleze). Prepucij pokriva površino glavice penisa. Uretra je v spolnem udu odeta zvečine z večvrstnim epitelijem, ki v glansu postane večskladen ploščat. V vezivu uretre so mukozne Littrejeve žleze, ki izločajo sluz v svetlino uretre.

Ožiljenost penisa

Arterijska preskrba izvira iz interne pudendalne arterije, iz katere izhajajo globoke arterije penisa in dorzalne arterije penisa. Globoke arterije penisa se razvejijo v nutritivne arterije in arterije helicine. Slednje imajo v steni longitudinalne gube iz gladke mišičnine, ki lahko zapre svetlino žile. Nutritivne arterije prinašajo kisik in hrano za vezivne trabekule.

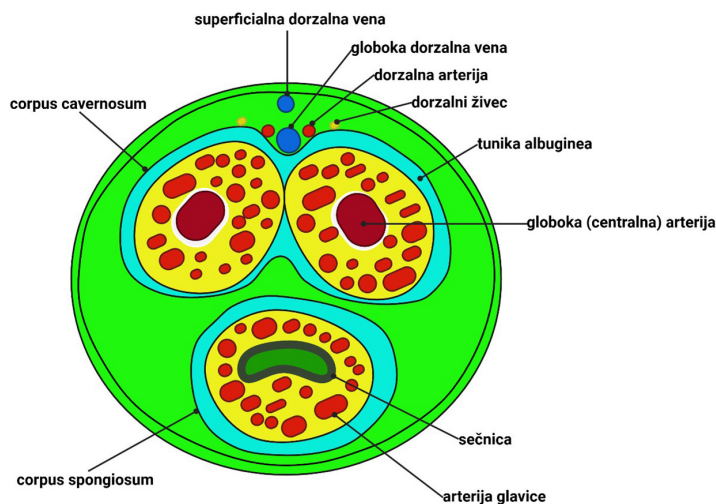
Arterije helicine se odpirajo v kavernoze prostore erektilnega tkiva. Med arterijami helicinami in globoko dorzalno veno so arteriovenske anastomoze. Ves čas, dokler je spolni ud v ohlapnem stanju, teče kri skozi arteriovenske anastomoze mimo kavernozi prostorov. Dorzalne arterije penisa prehranjujejo glans in prepucij. Venska kri se zbira v površinski in globoki dorzalni veni ter v kavernozi in uretralnih venah.

Do nabrekanja oz. napetosti (erekcije) penisa pride zaradi povečanega krvnega pretoka, ki je pod nadzorom avtonomnega živčnega sistema. Le-tega lahko aktivirajo taktilni in psihični dražljaji. Vzdraženo parasimpatično živčevje vpliva na zaporo arteriovenskih anastomoz in na dilatacijo helicinah arterij. Kri se iz dilatiranih helicinah arterij usmeri naravnost v kavernoze prostore erektilnih teles, ki nabrekajo. Zaradi povečanega dotoka krvi in pritiska povečanih brecilnih

teles na okolico se zmanjša odtok krvi v venah. To izzove še nadaljnje nabrekanje spolnega uda. Po ejakulaciji se parasimpatična aktivnost zmanjša, arteriovenske anastomoze se odprejo, kri iz kavern brecilnih teles odteče v vene, kar omogoči ponovno vrnitev spolnega uda v ohlapno stanje.



Slika 16.20. Histološka slika prečnega prereza glavičice moškega spolnega uda. Barvanje s HE.



Slika 16.21. Shema prečnega prereza moškega spolnega uda.

SEME (SPERMA)

Seme je tekočina, ki se izloči iz spolnega uda pri izbrizganju – ejakulaciji. V njej so zrele semenčice, odluščen epitelij genitalnih vodov in semenska tekočina, ki nastaja v pomožnih spolnih žlezah. V enem ejakulatu je normalno 1,5–7 ml viskozne rahlo alkalne semenske tekočine. Po merilih Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) se semenska tekočina šteje za normalno, če ejakulat vsebuje vsaj 39 milijonov semenčic, z najmanj 16 milijoni semenčic na mililiter, od katerih je vsaj 42 % gibljivih in 4 % morfološko normalnih. Vrednosti pod temi mejami sicer ne izključujejo možnosti oploditve, vendar zmanjšujejo njeno verjetnost.

VIRI

1. Mescher, A. L. (2024) Junqueira's basic histology: Text and atlas, seventeenth edition. 17th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education.
2. Mills, S. (2019) Histology for pathologists. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins.
3. Pawlina, P. (2020) Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology 8th ed.

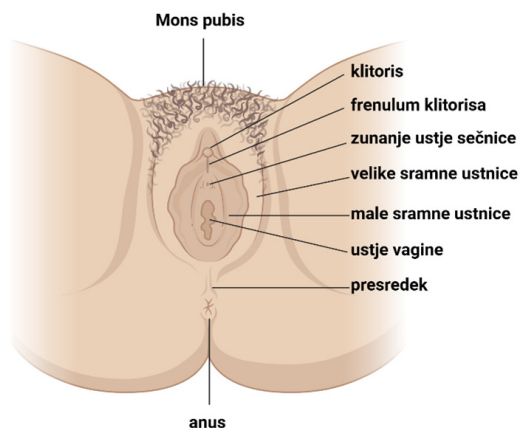
17

ŽENSKA SPOLOVILA

(*Organa genitalia feminina*)

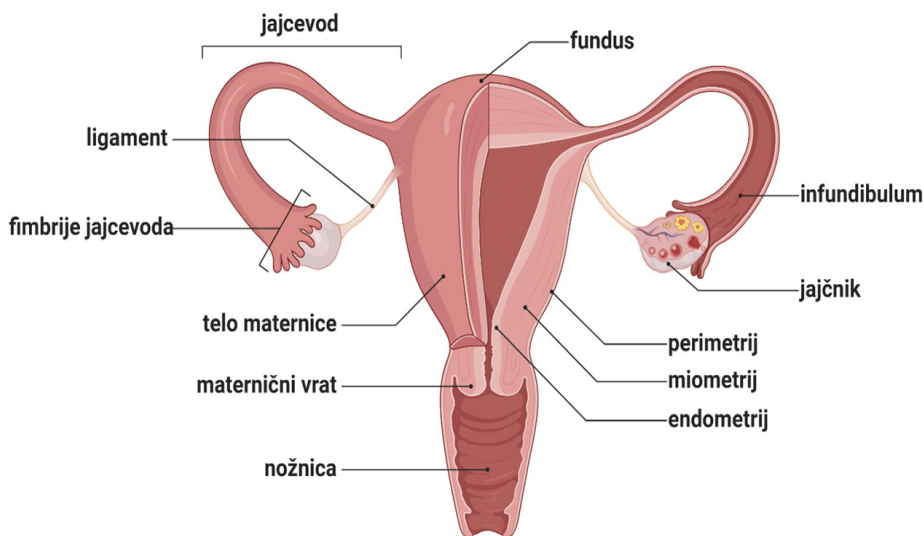
Ines Čilenšek

Zunanja ženska spolovila sestavljata ščegetavček in vulva, ki obsega nadsramje (sinonim mons pubis, Venerin griček), male in velike sramne ustnice, nožnični preddvor, bulbus nožničnega preddvora in žleze, ki se izlivajo v nožnični preddvor (Slika 17.1).



Slika 17.1. Zunanja ženska spolovila.

K notranjim ženskim spolovilom uvrščamo nožnico, maternico, jajceveda in jajčnika (Slika 17.2). Ženska spolovila tvorijo jajčeca, sprejemajo semenčice, omogočajo stabilno notranje okolje za oploditev in ugnezditev zarodka ter pravilen razvoj ploda do poroda in rojstvo novorojenčka.



Slika 17.2. Notranja ženska spolovila.

OBDOBJA V ŽIVLJENJU ŽENSKE

Predpuberteta je obdobje telesnega in osebnostnega razvoja pred začetkom pubertete, ko so reproduktivni organi še vedno v razvoju.

Puberteta je obdobje od pojava prvih spolnih znakov do dosežene zmožnosti za reprodukcijo. V tem obdobju se začnejo razvijati sekundarni spolni znaki, kot so prsi, širitev bokov in rast sramnih in pazdušnih dlak. Med 8. in 14. letom starosti nastopi prva menstruacija, ki ji rečemo menarha.

Reproduktivno obdobje nastopi po puberteti. V tem obdobju ima ženska periodične fiziološke krvavitve iz maternice (menstruacije), ki odlikavajo možnost zanositve. Ta faza traja do klimakterija (menopavze), ki običajno nastopi med 45. in 55. letom starosti.

Premenopavza je prehodno obdobje pred dokončnim prenehanjem menstruacije. Traja lahko nekaj let in vključuje simptome, kot so neredni menstruacijski cikli, vročinski oblivi, nočno potenje in spremembe razpoloženja.

Menopavza nastopi, ko ženska 12 mesecev nepretrgoma ni imela menstruacije, in označuje konec njene naravne sposobnosti za reprodukcijo. Spremembe, ki se dogajajo v tem času, so posledica upada hormonov estrogena in progesterona.

Pomenopavza je obdobje po menopavzi, ko se raven hormonov stabilizira. Ženska spolovila počasi atrofirajo. V tem obdobju se lahko zaradi dolgotrajnega pomanjkanja estrogena poveča tveganje za določene zdravstvene težave, kot so osteoporoza in srčno-žilne bolezni.

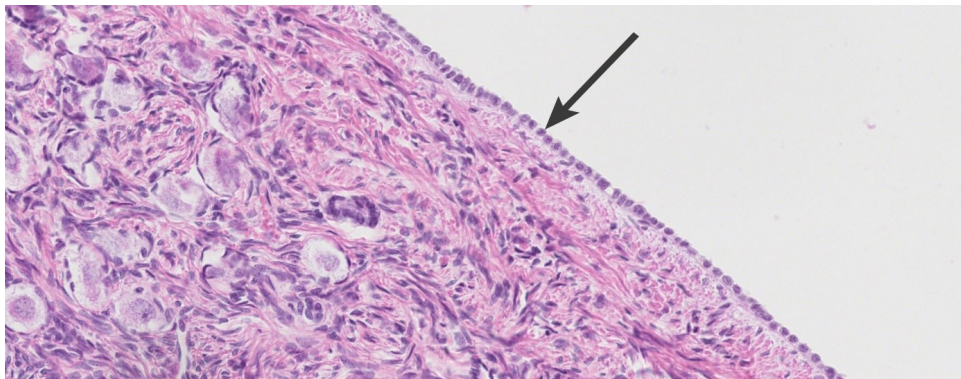
JAJČNIK (OVARIVM)

Jajčnik je parni organ v mali medenici. Pri ženskah, ki še niso rodile (nuliparah), ima jajčnik obliko mandlja in meri v dolžino približno 4 cm, v širino 3 cm in v debelino 2 cm. Pred puberteto je površina jajčnika gladka, v reproduktivnem obdobju pa postaja zaradi ponavljajočih se ovulacij vedno bolj reliefna in brazgotinasta. Po menopavzi se jajčnik skrči na četrtno velikosti.

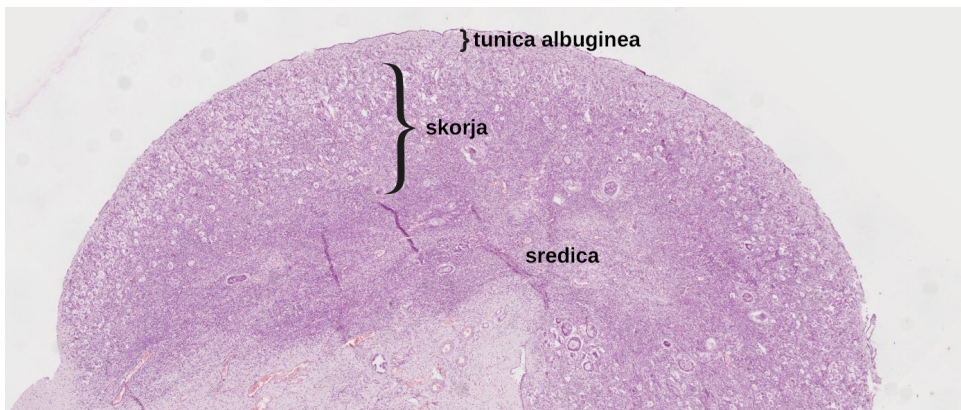
Jajčnik opravlja 2 funkciji:

- gametogeneza (oogeneza),
- steroidogeneza (tvorba estrogena in progesterona):
 - Estrogen pri ženski uravnava rast in razvoj ter delovanje spolnih organov, odgovoren je za razvoj in ohranitev sekundarnih spolnih znakov;
 - Progesteron igra pomembno vlogo pri pripravi maternice na sprejem oplojene jajčne celice in pri vzdrževanju nosečnosti.

Na površini jajčnika je enoskladni izoprizmatški epitelij, poimenovan **klični epitelij** (Slika 17.3). Pod njim se nahaja plast iz neurejenega čvrstega veziva – *tunica albuginea*. Jajčnik je iz skorje (*cortex ovarii*), v kateri najdemo jajčne folikle v različnih fazah zorenja, in sredice (*medulla ovarii*) iz rahlega veziva s krvnimi in limfnimi žilami, ki vstopijo v jajčnik skozi hilus (Slika 17.4).

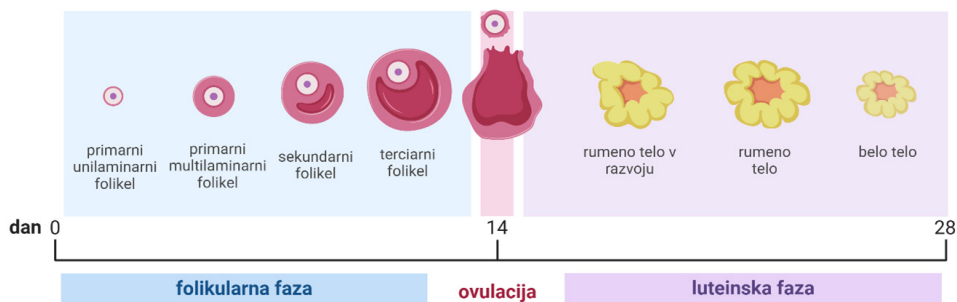


Slika 17.3. Jajčnik, klični epitelij (puščica). Barvanje s HE.



Slika 17.4. Jajčnik, tunika albuginea, skorja s folikli, sredica. Barvanje s HE.

Stroma jajčnika je zgrajena iz dobro ožiljenega veziva in iz vretenastih stromalnih celic, podobnih fibroblastom. V reproduktivnem obdobju hormon adenohipofize, poimenovan folikel stimulirajoči hormon (FSH), spodbuja razvoj jajčnih foliklov in tvorbo estrogena. Med vsakim menstruacijskim ciklusom, ki običajno traja 28 dni, FSH stimulira razvoj 30–40 primordialnih foliklov, od katerih eden postane dominanten in dokončno dozori. Folikli dozorevajo v prvi polovici mesečnega ciklusa, imenovani **folikularna faza**, ki se konča s sprostitvijo jajčne celice – **ovulacijo**. Iz zrelega folikla se po ovulaciji v jajčniku razvije rumeno telo (*corpus luteum*), s tem pa nastopi **luteinska faza**. Če ne pride do oploditve, se luteinska faza konča z menstruacijo, iz rumenega telesa pa se razvije belo telo (*corpus albicans*) (Slika 17.5).



Slika 17.5. Jajčnik, folikularna faza, ovulacija, luteinska faza.

OOGENEZA IN FOLIKULOGENEZA

Prvi mesec embrionalnega življenja migrirajo primordiale klične celice ali gonociti iz rumenjakega mehurčka v razvijajoče se gonade. Gonociti se nato diferencirajo v **oogonije**. V 12. do 15. tednu embrionalnega življenja se začne redukcijska delitev ali mejoza, med katero se oogoniji spremenijo v **primarne oocite**. Primarni oocit ima premer 25 μm , jedro z enakomerno kromatinsko strukturo in dobro vidnim jedrcem. Svoj razvoj zaustavi v profazi prve mejotske delitve. Obda se s ploščatimi opornimi celicami – **folikularnimi celicami**. Bazalna membrana ločuje folikularne celice od strome. Primarni oocit in ploščate folikularne celice, ki ga obdajajo, imenujemo **primordialni folikel** (Slika 17.6). Prvi primordialni folikli se pojavijo v 3. mesecu embrionalnega razvoja. Zgodnja rast primordialnih foliklov ni odvisna od gonadotropnih hormonov. V jajčniku najdemo primordiale folikle v skorji tik pod *tunica albuginea*.

Z nastopom pubertete vsak mesec skupina primordialnih foliklov pod vplivom FSH iz adenohipofize začne **folikulogenezo** (rast in razvoj foliklov). Oocit se poveča, ploščate folikularne celice pa proliferirajo in najprej postanejo izoprizmatске in kasneje visokoprizmatске. Tako nastane **primarni unilaminarni folikel** (Slika 17.6). Ko oocit raste, prične izločati zunajcelični plašč iz glikoproteinov (ZP 1–4). Tako nastane **zona pellucida**.

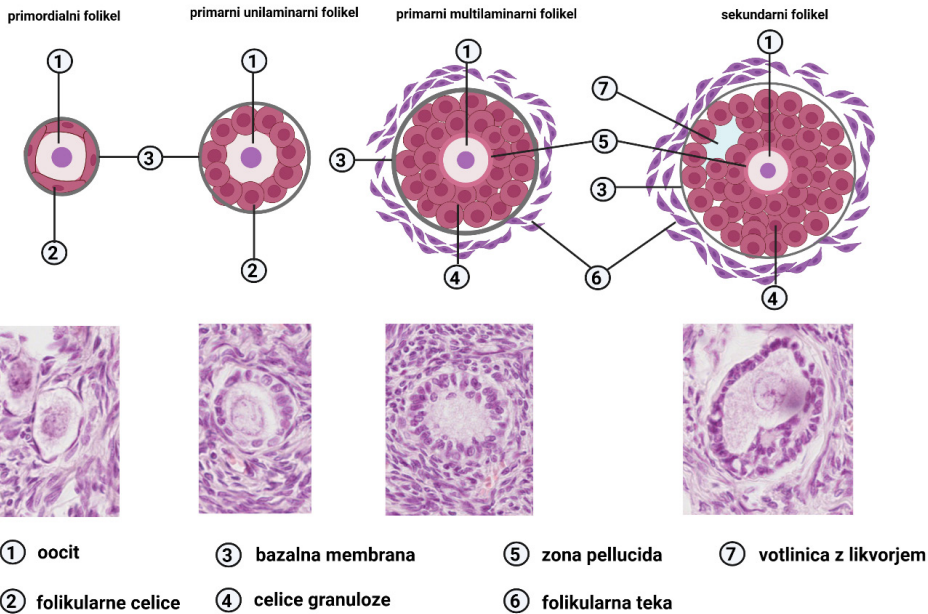
Iz enega sklada folikularnih celic nastane z mitotsko proliferacijo večskladni epitelij – **stratum granulosum**. Folikularne celice se zdaj imenujejo **celice granulose**, tak folikel pa **primarni multilaminarni folikel** (Slika 17.6). Med rastjo folikla se med celicami granulose oblikujejo presledkovni stiki. Stromalne celice v okolici folikla oblikujejo folikularno teko (theca), ki se diferencira v 2 plasti:

- **theca interna**: močno ožiljena, s celicami, ki proizvajajo steroidne hormone – androgene, ki jih celice granulose s pomočjo aromataze pretvarjajo v estrogen;
- **theca externa**: plast vezivnega tkiva s fibroblasti, kolagenskimi vlakni in gladkomišičnimi celicami, ki zagotavlja strukturno podporo.

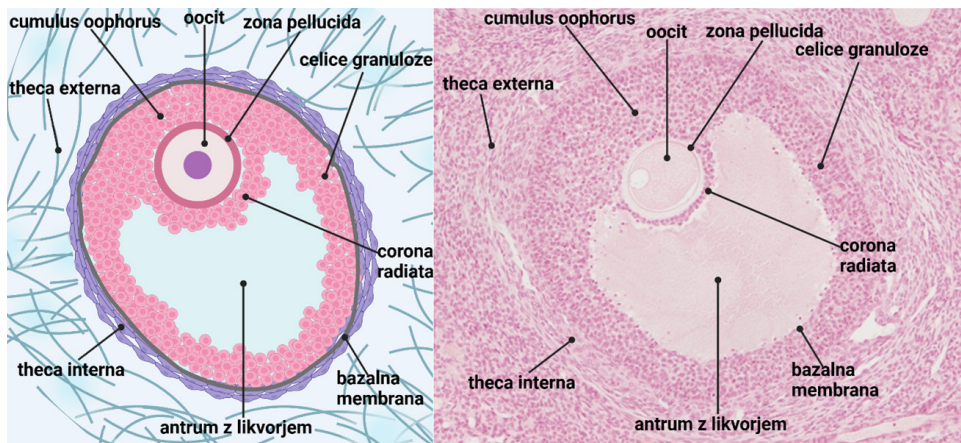
Primarni folikel se z rastjo pomakne globlje v stromo skorje, proti sredici, in se poveča, večinoma na račun proliferacije celic granulose. Ko **stratum granulosum** doseže debelino 6–12 celičnih plasti, se med celicami začnejo pojavljati votlinice s folikularno tekočino. Tako nastane **sekundarni folikel** (Slika 17.6). Oocit ima premer 125 μm .

Z nadaljnim razvojem nastane **terciarni** ali **Graafov folikel** (Slika 17.7), ki predstavlja zadnjo fazo razvoja jajčnega folikla pred ovulacijo. V tej fazi folikel doseže največjo zrelost in je pripravljen na sprostitve oocita. Značilnost Graafovega folikla je njegova velika, votla struktura, polna folikularne tekočine, poimenovana **antrum**. Stena folikla je iz celic granulose, ki neposredno obkrožajo antrum. Okoli oocita je skupina celic, poimenovana **cumulus oophorus**. Oocit neposredno obdaja **zona pellucida** in skupina celic granulose – **corona radiata**, ki jajčece obdajajo tudi po sprostitvi iz folikla ob ovulaciji. Struktura Graafovega folikla vključuje tudi teko interno in teko eksterno, ki obdajata celice granulose.

Ko folikel zori in se bliža svoji maksimalni velikosti, se mitotska aktivnost celic granulose zmanjša. Poveča pa se tvorba folikularne tekočine, kar povzroči, da se folikel poveča in naposled izboči s površine jajčnika. V tej fazi postane teka interna bolj izrazita, v celicah pa opazimo lipidne kapljice. Ob ovulaciji se Graafov folikel razpoči in sprosti oocit, ki ga potem lahko ujamejo fimbrije jajcevodov.



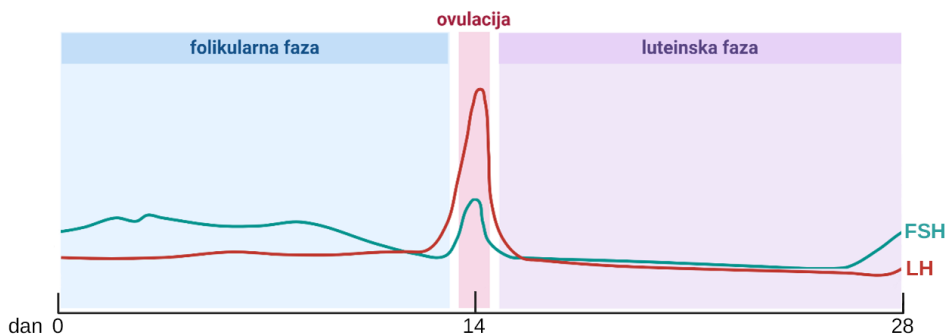
Slika 17.6. Primordialni, primarni unilaminarni, primarni multilaminarni in sekundarni folikel.



Slika 17.7. Terciarni folikel. Barvanje s HE.

OVULACIJA

Ovulacija je hormonsko spodbujen proces, pri katerem se oocit sprosti iz jajčnika. Običajno se zgodi na sredini menstruacijskega ciklusa, torej okoli 14. dneva 28–dnevnega ciklusa (Slika 17.8).



Slika 17.8. Ovulacija in raven gonadotropinov (FSH in LH).

Rast in zorenje foliklov: več primordialnih foliklov začne rasti pod vplivom FSH. Med temi folikli postane eden od njih dominanten in nadaljuje rast in zorenje. V dneh pred ovulacijo dominantni folikel izloča višje ravni estrogena, ki spodbujajo hitrejše pulzirajoče izločanje gonadoliberina (GnRH) iz hipotalamusa. To povzroči izločanje luteinizirajočega hormona (LH) iz adenohipofize, ki hitro sproži vrsto pomembnih dogodkov v dominantnem foliklu in okoli njega. Tik pred ovulacijo primarni **oocit pod vplivom LH zaključi prvo mejotično delitev**. Kromosomi se enakomerno razdelijo med 2 hčerinski celici, 1 od teh pa zadrži skoraj vso citoplazmo. Ta celica postane **sekundarni oocit**, druga celica pa postane **prvo polarno telo**. Sekundarni oocit prične drugo mejotično delitev, ki se ustavi v metafazi. Druga mejotična delitev se zaključi v primeru, da pride do oploditve. Spermij spodbudi dokončanje druge mejotične delitve in oblikovanje **drugega polarnega telesa** ter dopolni število kromosomov, tako da ima zigota diploidno število kromosomov. Običajno v enem ciklusu dozori en Graafov folikel.

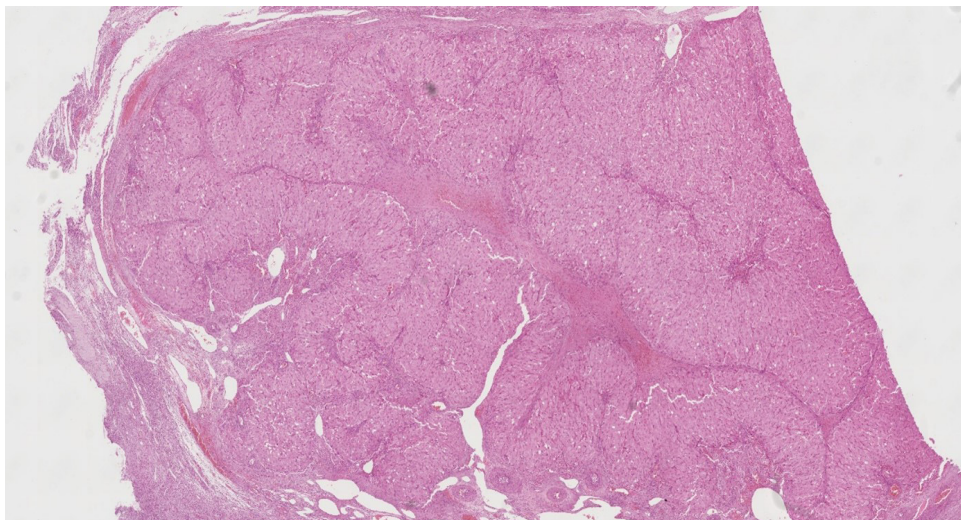
Razpok folikla: Malo pred ovulacijo se zreli dominantni folikel izboči proti tuniki albuginei jajčnika do te mere, da lokalno blokira pretok krvi in ustvari dvignjeno ishemično območje, poimenovano *stigma*. Ob ovulaciji stena jajčnika nad zrelim Graafovim foliklom oslabi in se razpoči, kar omogoča, da sekundarni oocit zapusti jajčnik in ga ulovijo fimbrije jajcevoda.

Celice granuloze tvorijo več folikularne tekočine, ki vsebuje prostaglandine, proteoglikane in proteaze. Celice granuloze, ki tvorijo *cumulus oophorus*, izločajo tudi hialuronan, ki poveča viskoznost tekočine in povzroči močno povečanje zunajceličnega volumna te strukture. Oocit, ki ga obdajata *zona pellucida* in *corona radiata*, se loči od stene folikla in plava v folikularni tekočini antruma. Aktivirani plazminogen (plazmin) iz počenih kapilar razgradi kolagen v *tunica albuginea* na mestu stigme. Začnejo se kontrakcije gladkomišičnih celic v teki eksterni, ki jih sprožijo prostaglandini iz folikularne tekočine. Naraščajoči pritisk v foliklu in lokalna oslabeitev stene jajčnika skupaj povzročita razpok površine jajčnika na mestu stigme. Gladkomišične celice teke iztisnejo iz jajčnika sekundarni oocit skupaj s *cono pelucida*, korono radiato in folikularno tekočino, kjer ga ulovijo fimbrije jajcevoda. Če se ne oplodi v približno 24 urah, sekundarni oocit začne propadati. Celice Graafovega folikla, ki ostanejo v jajčniku po ovulaciji, se pod vplivom LH preoblikujejo in razvijejo v **rumeno telo**.

Rumeno telo (*corpus luteum*), belo telo (*corpus albicans*)

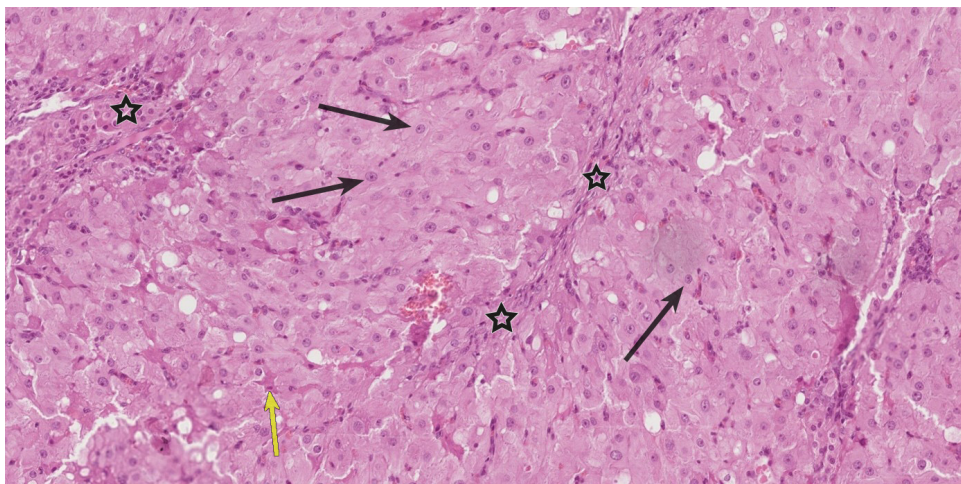
Po ovulaciji se preostale celice granulose in celice teke interne Graafovega folikla preoblikujejo v rumeno telo (*corpus luteum*) (Slika 17.9). Sprva krvavitev iz kapilar teke interne v svetlino folikla vodi do nastanka **hemoragičnega telesa** (*corpus hemorrhagicum*) s centralnim strdkom. Celice

granuloze in celice teke interne se nato diferencirajo v **luteinske celice granuloze** in **luteinske celice teke** v procesu, ki se imenuje luteinizacija. Luteinske celice se morfološko preoblikujejo, povečajo svojo prostornino in se napolnijo z lipidnimi kapljicami.



Slika 17.9. Rumeno telo. Barvanje s HE.

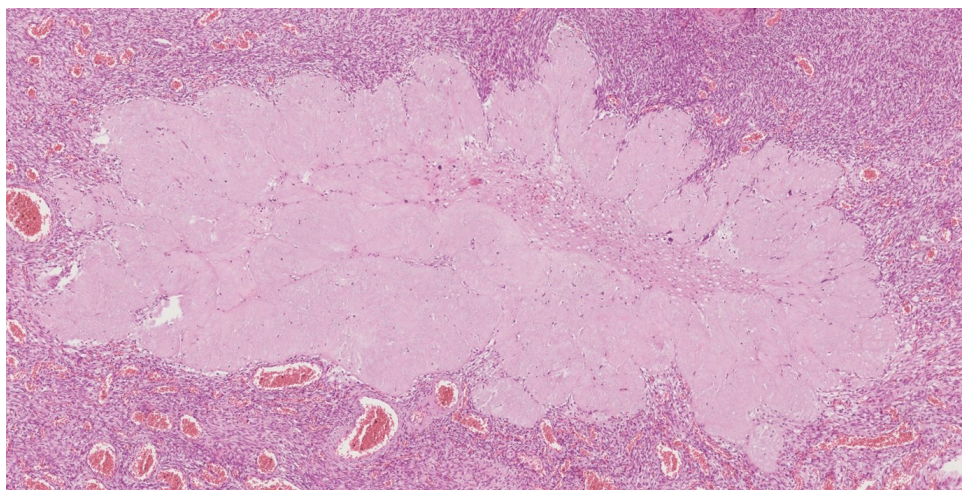
Celice granuloze se ne delijo več, se pa povečajo na premer 20–35 μm in na koncu predstavljajo približno 80 % rumenega telesa. Sedaj poimenovane **luteinske celice granuloze** izločajo nekaj inhibina, progesteron in estrogene. Njihova citoplazma je blede eozinofilna in vsebuje maščobne kapljice. Jedro je okroglo in vsebuje 1–2 jedrci. Preostanek rumenega telesa sestavljajo **luteinske celice teke**, ki so pol manjše in temnejše od luteinskih celic granuloze, sintetizirajo androgene in progesteron in so običajno združene v perifernih gubah zdaj dobro vaskulariziranega rumenega telesa. Predstavljajo preostalih 20 % celic. Tretji tip celic v rumenem telesu so **celice K**. Zanje so značilni zvezdasta oblika, močno eozinofilna citoplazma in nepravilno, hiperkromno ali piknotično jedro. Te celice so bogate s fosfolipidi in jim pripisujejo makrofagno funkcijo (Slika 17.10).



Slika 17.10. Rumeno telo, luteinske celice granuloze (puščice), luteinske celice teke (zvezdice) in celica K (rumena puščica). Barvanje s HE.

Kratkoročna usoda rumenega telesa je odvisna od tega, ali pride do nosečnosti. V zgodnji nosečnosti rumeno telo meri 2–3 cm in s tem zapolnjuje večino jajčnika. Njegova funkcija postopoma upada po 8. tednu nosečnosti, ko posteljica proizvaja zadostne količine estrogenov in progesteronov, da prevzame njegovo funkcijo. Vendar do poroda ne izgine povsem ter izloča progesteron do konca nosečnosti. Imenujemo ga **nosečnostno rumeno telo** (*corpus luteum graviditatis*).

Ovulacijski porast LH povzroči, da rumeno telo izloča progesteron 10–12 dni. Brez nadaljnje stimulacije LH in v odsotnosti nosečnosti oba luteinska tipa celic v rumenem telesu prenehata s proizvodnjo hormonov. Padec progesterona vodi do menstruacije. Kratkoročno rumeno telo, ki vztraja le del menstruacijskega ciklusa, predstavlja **menstruacijsko rumeno telo** (*corpus luteum menstruationis*). Po njegovi regresiji ostanke odstranijo makrofagi, nato na to mesto vdrejo fibroblasti in proizvedejo brazgotino čvrstega vezivnega tkiva, imenovano belo telo (*corpus albicans*). Zrelo belo telo je nepravilnih oblik in je zgrajeno iz kolagenskih vlaken, med katerimi so posamezni fibrociti (Slika 17.11). Večina belih teles se resorbira in nadomesti z ovarijsko stromo.



Slika 17.11. Belo telo. Barvanje s HE.

ATREZIJA

V rodnem obdobju ženske dozori približno 400 foliklov. Večina od 600.000–800.000 foliklov, ki so prisotni ob rojstvu, propade v procesu, poimenovanem **atrezija**. Propadajoči folikel se imenuje tudi **atreični folikel** (Slika 17.12). Atrezija se začne že v 5. mesecu embrionalnega življenja, najintenzivnejša je takoj po rojstvu in se nadaljuje v rodnem obdobju ženske. Pri tem oocit in celice granulose propadejo, nato pa jih odstranijo makrofagi.

Atrezija lahko zajame jajčni folikel v kateri koli fazi, od primordialnega do terciarnega folikla. Atrezija zgodnjih foliklov, primordialnih in primarnih, se kaže najprej s spremembami oocita. Jedro je kondenzirano, fragmentirano, citoplazma pa je vakuolizirana. Kmalu sledi propad folikularnih celic, na mestu folikla se naselijo stromalne celice, folikel pa izgine brez sledu. Atrezija sekundarnih in terciarnih foliklov vodi v nastanek vezivne brazgotine. Celice granulose se prenehajo deliti, začnejo propadati v procesu apoptoze, odlepijo se od bazalne membrane, tako da jih najdemo v sredini folikla. Bazalna membrana med granulozo in teko se zadebeli in tvori hialino plast, ki je močno eozinofilna. Imenujemo jo **steklasta kožica**. Oocit začne proces avtolize. V tak folikel začne nato vdirati vezivo.



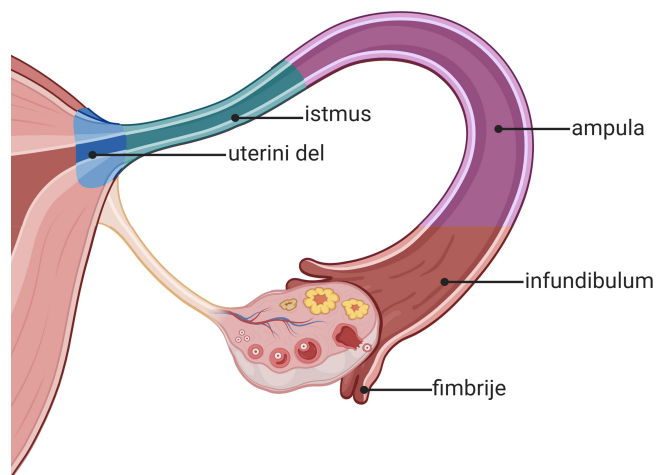
Slika 17.12. Jajčnik, atretični folikel. Barvanje s HE.

JAJCEVOD (TUBA UTERINA)

Jajceveda sta cevi, ki se raztezata od maternice proti jajčnikoma. Funkcija jajceveda je prenos sekundarnega oocita s površine jajčnika do maternice ter zagotavljanje primerne okolja za opoditev oocita in razvoj zigote do morule.

En konec jajceveda je v bližini jajčnika in se odpira v peritonealno odprtino, drugi pa komunicira z votlino maternice. Vsak jajcevod je dolg 12–15 cm in se deli na 4 segmente (Slika 17.13):

- **Infundibulum jajceveda** se nahaja ob jajčniku; je lijakasto oblikovan končni odsek z abdominalno odprtino jajceveda, obrobjeno s prstastimi izrastki, imenovanimi fimbrije.
- **Ampula jajceveda** je najdaljši in razširjeni del, kjer običajno pride do oploditve.
- **Istmus jajceveda** je ozek del v bližini maternice.
- **Uterini del jajceveda** leži v steni maternice in se z uterinim ustjem jajceveda odpira v maternično votlino.



Slika 17.13. Shema jajceveda.

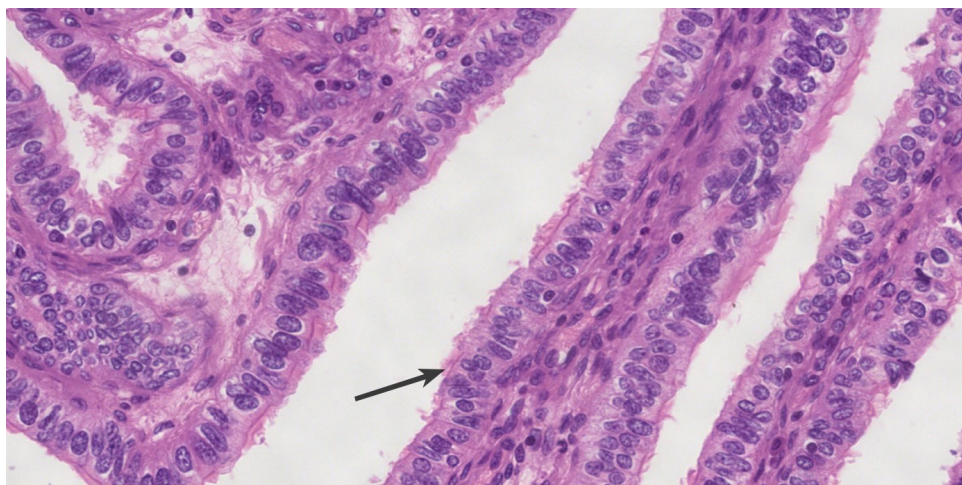
Stena jajcevoda je iz 3 plasti (podsluznice stena jajcevoda nima), od zunaj navznoter si sledijo:

- **Seroza** je sestavljena iz mezotelija in tanke plasti rahlega veziva.
- **Mišična plast** je iz notranje, sorazmerno debele krožne plasti gladke mišičnine in zunanje vzdolžne, tanjše plasti gladke mišičnine. Meja med obema plastema ni jasno vidna.
- **Sluznica** ima številne razvejane vzdolžne gube, ki so najbolj izrazite v ampuli jajcevoda, ki ima zato na prečnem prerezu videz labirinta. Gube so manj izrazite v istmusu in izginejo v uterinem delu jajcevoda.

Sluznica je iz enoskladnega visokoprizmatskega epitelija in spodaj ležeče vezivne lamine proprije iz rahlega veziva.

Epitelij je iz 2 vrst celic (Slika 17.14):

- **Migetalčne celice** so najštevilnejše v infundibulumu in ampuli. Apikalno imajo številne migetalke (cilije), ki utripajo v smeri maternice.
- **Sekrecijske celice** imajo apikalno izboklino, ki se boči v svetlino jajcevoda. Tu najdemo številne sekrecijske granule. Tvorijo in izločajo tekočino, ki zagotavlja prehrano za oocit.



Slika 17.14. Epitelij sluznice ampule jajcevoda (puščica). Barvanje s HE.

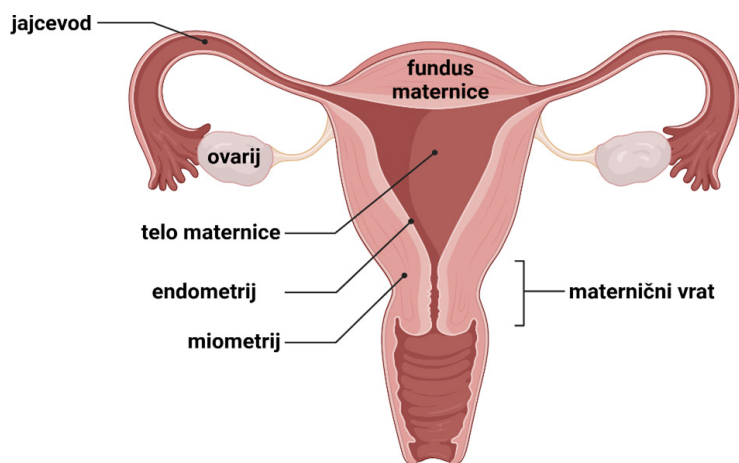
Epitelijske celice jajcevoda se ciklično spreminjajo v odgovor na hormonske spremembe. Med folikularno fazo hipertrofirajo, med lutealno pa atrofirajo. Prav tako se ciklično spreminja razmerje med migetalnimi in sekrecijskimi celicami. Estrogen spodbudi ciliogenezo, progesteron pa poveča število sekrecijskih celic. V času ovulacije je epitelij visok približno 30 μm , nato pa se zniža za polovico do začetka menstruacije.

MATERNICA (UTERUS)

Maternica je votel hruškasto oblikovan organ, ki se nahaja v medenični votlini med sečnim mehurjem in rektumom. Pri ženskah, ki še niso rodile, tehta 50–60 g in meri 7–9 cm v dolžino. Anatomsko ločimo 2 dela maternice (Slika 17.15):

- **Telo maternice** (*corpus uteri*) je antero-posteriorno sploščeno in tvori večji del maternice. Zaobljeni zgornji del telesa, ki se boči nad mestom, kjer vstopata v maternico jajcevoda, se imenuje svod oz. fundus maternice (*fundus uteri*). V telesu maternice je maternična votlina (*cavum uteri*).

- **Maternični vrat (*cervix uteri*)** je spodnji, valjasto oblikovani del maternice. V dolžino meri 2,5–3 cm. Njegov zgornji del je zožen v istmus (*isthmus uteri*). Spodnji del materničnega vratu se boči v nožnico in ga imenujemo vaginalna porcija (*portio vaginalis cervicis*), kratko porcija, ali tudi eksocerviks. Del materničnega vratu nad vagino pa imenujemo supravaginalna porcija (*portio supravaginalis cervicis*) ali tudi endocerviks. V materničnem vratu je kanal (*canalis cervicis uteri*). Cervikalni kanal z votlino maternice povezuje notranje ustje maternice, v vagino pa se odpira z zunanjim ustjem maternice. Po histološki zgradbi se maternični vrat razlikuje od preostale maternice. Endocervikalni kanal pokriva enoskladni visokoprizmatški epitelij, ki se ugreza v lamino proprijo tako, da tvori do 5 mm globoke žlezam podobne ugreznine. Žleze izločajo sluz. Sluznica materničnega vratu se med menstruacijo ne odlušči, vendar pa se žleze med menstruacijskim ciklusom nekoliko spreminjajo. Pogosto se zgodi, da se izvodilo teh žlez zamaši, kar povzroči razširitev žlez. Cistično dilatirane žleze imenujemo **ovulum Nabothi**. Večji del kanala v eksocerviksu pa pokriva večskladni ploščati neporoženevajoči epitelij.



Slika 17.15. Anatomija maternice.

Stena maternice je iz 3 plasti (Slika 17.16):

- **endometriј** ali sluznica,
- **miometriј** ali mišična plast,
- **perimetriј** ali zunanja plast.



Slika 17.16. Stena maternice (endometriј, miometriј, perimetriј). Barvanje s HE.

Endometrij

Na površini sluznice je enoskladni visokoprizmatški epitelij z migetalčnimi in sekrecijskimi celicami, pod epitelijem pa se nahaja vezivna lamina proprija. Epitelij se ugreza v spodaj ležečo vezivno lamino proprijo in tvori endometrijske žleze, kjer prevladujejo sekrecijske celice. Endometrij lahko razdelimo na 2 plasti:

- **funkcionalna plast** se med menstruacijo odlučši,
- **bazalna plast** med menstruacijo ostane in skrbi za regeneriranje epitelija in lamine proprije v naslednjem ciklusu.

Miometrij

Miometrij je najdebelejši del stene maternice, zgrajen iz gladkomišičnih celic, ki se nadaljujejo iz mišične plasti stene jajcevoda. Svežnji gladkomišičnih celic sestavljajo 3 plasti, ki pa so med seboj slabo razmejene. Srednja ali vaskularna plast (*stratum vasculare*) vsebuje številne večje krvne žile in limfne žile. Je najdebelejša plast, v kateri so snopi mišičnih vlaken urejeni krožno. V zunanji in notranji plasti miometrija potekajo mišična vlakna vzdolžno. Med nosečnostjo se miometrij močno poveča s hipertrofijo in hiperplazijo mišičnih celic. Prav tako se poveča količina kolagena med mišičnimi celicami. Med nosečnostjo se maternica poveča približno za 20–krat. Po nosečnosti se maternica zmanjša, vendar se nikoli več ne vrne na prvotno velikost, če je nosečnost trajala vsaj 6 mesecev.

Perimetrij

Perimetrij je zunanja, serozna plast maternične stene. Sestavlja ga visceralni peritonej. Spredaj se peritonej previha na maternico s sečnega mehurja in pokriva telo in fundus maternice, zadaj pa sega nižje, pokriva tudi vrat maternice in seže vse do zgornjega dela vagine, odkoder se previha na rektum in tvori Douglasov prostor. Del maternice, ki ni prekrit s peritonejem, pokriva adveticija.

SPREMEMBE ENDOMETRIJA MED MENSTRUACIJSKIM CIKLUSOM

V prvi polovici ciklusa estrogeni povzročajo proliferacijo endometrija. V drugi polovici ciklusa progesteron spodbuja izločanje iz endometrijskih žlez, stromalne celice ob žilah kopičijo glikogen in lipide in postanejo okrogle. Ta pojav imenujemo predecidualizacija. Če pride do nosečnosti, se iz predecidualnih celic razvijejo decidualne celice. To ciklično spreminjanje endometrija je značilno za celotno rodno obdobje ženske.

Začetek mesečnega ciklusa je prvi dan menstruacijske krvavitve. Menstruacijska faza traja od 1. do 4. dneva ciklusa. Sledita ji proliferacijska faza od 5. do 14. dneva ter sekrecijska faza od 15. do 28. dneva (Slika 17.17, Slika 17.18).

Menstruacijska faza

Če ne pride do oploditve, rumeno telo propade v 14 dneh po ovulaciji, zato raven progesterona in estrogena v krvi pade. Arterijsko oskrbo endometrija zagotavljajo veje **uterine arterije** (*arteria uterina*), iz katere se odcepijo *arteriae arcuatae*, ki potekajo v miometriju in oddajajo *arteriae radiales* proti endometriju. Iz radialnih arterij se nato ločita 2 glavni veji: *arteriae rectae*, ki oskrbujejo bazalni sloj endometrija, in *arteriae spirales*, ki segajo v funkcionalni sloj. Spiralne arterije, občutljive na hormonske spremembe, se med proliferacijsko in sekrecijsko

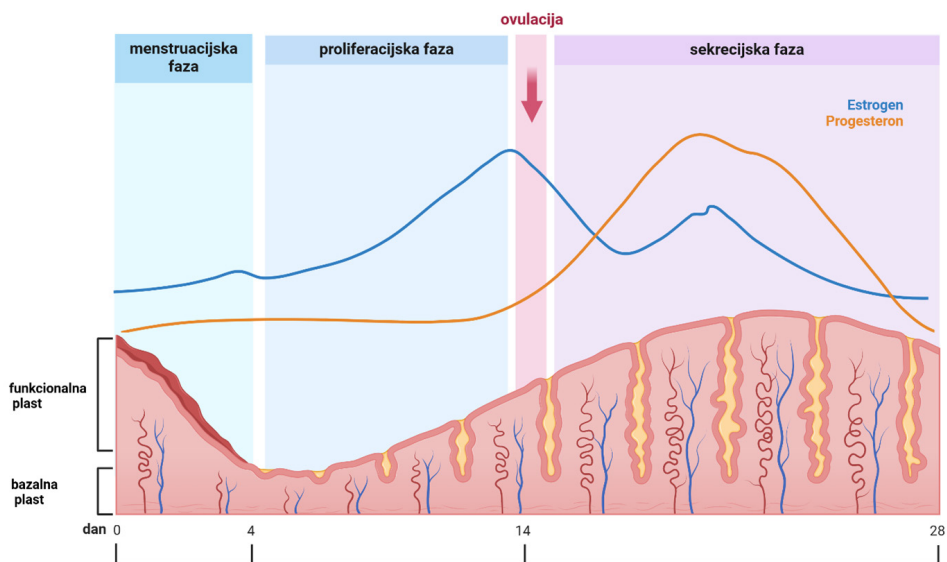
fazo ciklusa podaljšujejo ter razvejajo v bogato kapilarno mrežo funkcionalnega endometrija. Med menstruacijo se zaradi zmanjšanja ravni progesterona spiralne arterije skrčijo, kar povzroči ishemijo in odlusčenje funkcionalnega sloja. Na koncu menstruacijske faze ostane samo bazalna plast endometrija.

Proliferacijska faza

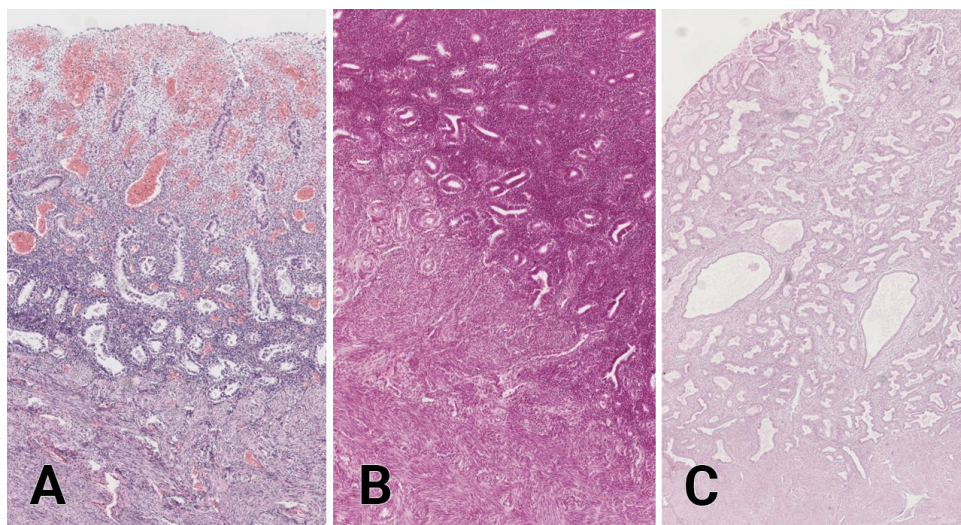
Nastopi po menstruaciji, ko je endometrij debel le 1 mm. Endometrij se odzove na rastočo raven estrogenov s proliferacijo žlez, strome in žil. V bazalnem sloju epitelijske celice endometrijskih žlez proliferirajo in kot krovni epitelij pokrijejo izpostavljeno vezivo. S proliferacijo vezivnih celic nastane funkcionalna plast endometrija. Žleze so sprva ravne in ozke. Žleze obdaja enoskladni visokoprizmatški epitelij. Jedra so podolgovata, mitoze so številne. Na koncu proliferacijske faze je endometrij debel 2–3 mm.

Sekrecijska faza

Sredi sekrecijske faze (5. do 9. dan po ovulaciji) so žleze žagasto zvijugane in široke. Spiralne arterije se podaljšajo in postanejo bolj zvijugane. V pozni sekrecijski fazi se ob spiralnih arterijah pojavi stromalna predecidualizacija. Stroma endometrija je edematozna. Endometrij je debel 5–6 mm.



Slika 17.17. Spremembe endometrija v menstruacijskem ciklusu.



Slika 17.18. Endometrij; A: menstruacijska faza, B: proliferacijska faza, C: sekrecijska faza. Barvanje s HE.

NOŽNICA (VAGINA)

Nožnica je fibromuskularna cev, ki se razteza od materničnega vratu do nožničnega predpoda v vulvi. Stena nožnice je zgrajena iz 3 plasti (Slika 17.9):

- sluznica,
- mišična plast,
- adventicija.

Sluznica

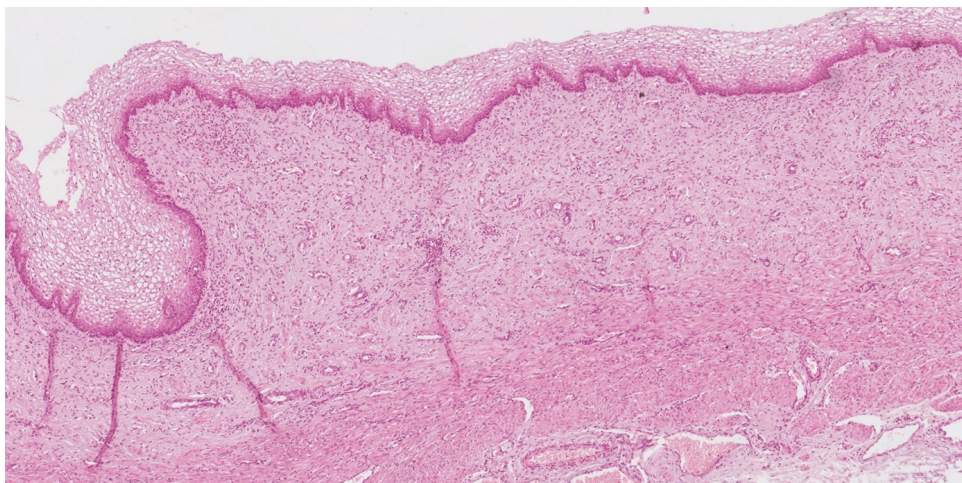
Sluznico pokriva večskladni ploščati neporoženevajoči epitelij, ki je debel 150–200 μm . Žlez v sluznici nožnice ne najdemo. Epitelij se ciklično spreminja. V folikularni fazi pod vplivom estrogenov celice kopičijo glikogen in potujejo proti površini epitelija. Celice se kontinuirano luščijo iz vrhnjih plasti. Bakterije v nožnici, predvsem laktobacili (Döderleinovi bacili), razgradijo glikogen in tvorijo mlečno kislino, zaradi katere je pH v nožnici kisel in deluje baktericidno. Epitelij je najvišji v proliferacijski fazi mesečnega ciklusa, ko ima tudi do 45 plasti. Po ovulaciji, okoli 19. dneva ciklusa, je njegova debelina pribl. 33 plasti, 24. dan ciklusa pa le 23 plasti. Pri ženskah v menopavzi, ko preneha hormonska stimulacija, epitelij nožnice atrofira. Lamina proprija nožnice ne vsebuje žlez, pač pa je zelo dobro prekravljena, vsebuje rahlo vezivo, ki je bogato z elastičnimi vlakni in limfociti. Sluz v svetlini nožnice prihaja iz žlez materničnega vratu.

Mišična plast

Mišična plast je zgrajena iz vzdolžno urejenih svežnjev gladke mišičnine, le v notranjosti je zelo tanka spiralna plast gladke mišičnine.

Adventicija

Na zunanji površini je vezivna adventicija, ki je bogata z elastičnimi vlakni in veže nožnico na okolico. Za veliko raztegljivost nožnice so odgovorna številna elastična vlakna.



Slika 17.19. Nožnica. Barvanje s HE.

ZUNANJE SPOLOVILO (VULVA)

Zunanje spolovilo sestavljajo: ščegetavček (*clitoris*), velike sramne ustnice (*labia majora*), male sramne ustnice (*labia minora*) in nekaj žlez, ki se izlivajo v nožnični predvor.

Nožnični predvor (*vestibulum vaginae*) je prostor, ki ga obdajajo male sramne ustnice in kamor se poleg nožnice in izvodil vestibularnih žlez odpira tudi sečnica. Na vsaki strani vestibuluma vagine je erektilno tkivo valjaste oblike, imenovano bulbus vestibuluma (*bulbus vestibuli*). Končni sprednji del obeh bulbusov sega v glavo ščegetavčka. Zadaj sta bulbosa razmaknjena, ob vsakem leži po ena **Bartholinova žleza** (*glandula vestibularis major*). Žlezi sta sorodni bulbouretralnima žlezama pri moškem.

Ščegetavček (*clitoris*) je embriološko in histološko homologen penisu. Ščegetavček sestavljata 2 erektilni telesi (*corpora cavernosa clitoridis*), ki tvorita kraka klitorisa (*crura clitoridis*) in telo klitorisa (*corpus clitoridis*). Kraka klitorisa sta razmaknjena, v telesu klitorisa pa sta kavernozni telesi primaknjeni, a ločeni z vezivnim pretinom. Zunanji del ščegetavčka je glava klitorisa (*glans clitoridis*), v kateri je končni del obeh bulbusov vestibuluma. Glava klitorisa je pokrita z večskladnim ploščatim epitelijem in vsebuje številne receptorje za dotik. Predvsem so številna Vater-Pacinijeva telesca, ki jih je več kot v malih sramnih ustnicah, manj pa je v ščegetavčku Meissnerjevih in Merklvih telesc. Na zunanji površini ščegetavčka oblikuje koža nepopoln prepucij klitorisa, na spodnji strani pa tanek *frenulum*. Klitoris je pred puberteto majhen in se poveča s spolno zrelostjo. Med spolnim vzburjenjem nabrekne, podobno kot penis.

Deviška kožica (*hymen*) je najbolj distalni del nožnice in najbolj proksimalni del vestibuluma vulve. Na nožnični strani jo pokriva večskladni ploščati neporoženevajoči epitelij, katerega celice pod vplivom estrogenov vsebujejo veliko glikogena, na strani vulve pa jo pokriva večskladni ploščati delno poroženevajoči epitelij. Vsebuje nekaj receptorjev za dotik in proste živčne končiče, ki zaznavajo bolečino.

Mali sramni ustnici (*labia minora*) sta pigmentirani kožni gubi, brez dlak in maščobnega tkiva, vendar bogati z živčnimi končiči in senzoričnimi receptorji. Njun dermis sestavlja vezivno tkivo z elastičnimi vlakni in drobnimi krvnimi žilami. Zaradi specifične razporeditve žil to tkivo tvori

strukturo, podobno *corpus spongiosum* penisa. Pokriva ju večskladni ploščati epitelij, ki ima lahko tanko poroženelo plast na površini. Na površini malih sramnih ustnic so lojnice in znojnice. V epiteliju tako malih kot velikih sramnih ustnic najdemo med bazalnimi celicami tudi številne melanocyte, zato so med nosečnostjo zaradi povečane tvorbe pigmenta melanina ustnice močnejše pigmentirane. V epiteliju lahko suprabazalno najdemo tudi antigen predstavitvene Langerhansove celice in nevroendokrine Merkllove celice.

Veliki sramni ustnici (*labia majora*) sta poraščeni kožni gubi, ki vsebujeta obilico maščobnega tkiva. Spremaj mejita na *mons pubis*, zadaj pa na presredek.

VIRI

1. Mescher, A. L. (2024) Junqueira's basic histology: Text and atlas, seventeenth edition. 17th ed. Columbus, OH: McGraw-Hill Education.
2. Mills, S. (2019) Histology for pathologists. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins.
3. Pawlina, P. (2020) Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology 8th ed.