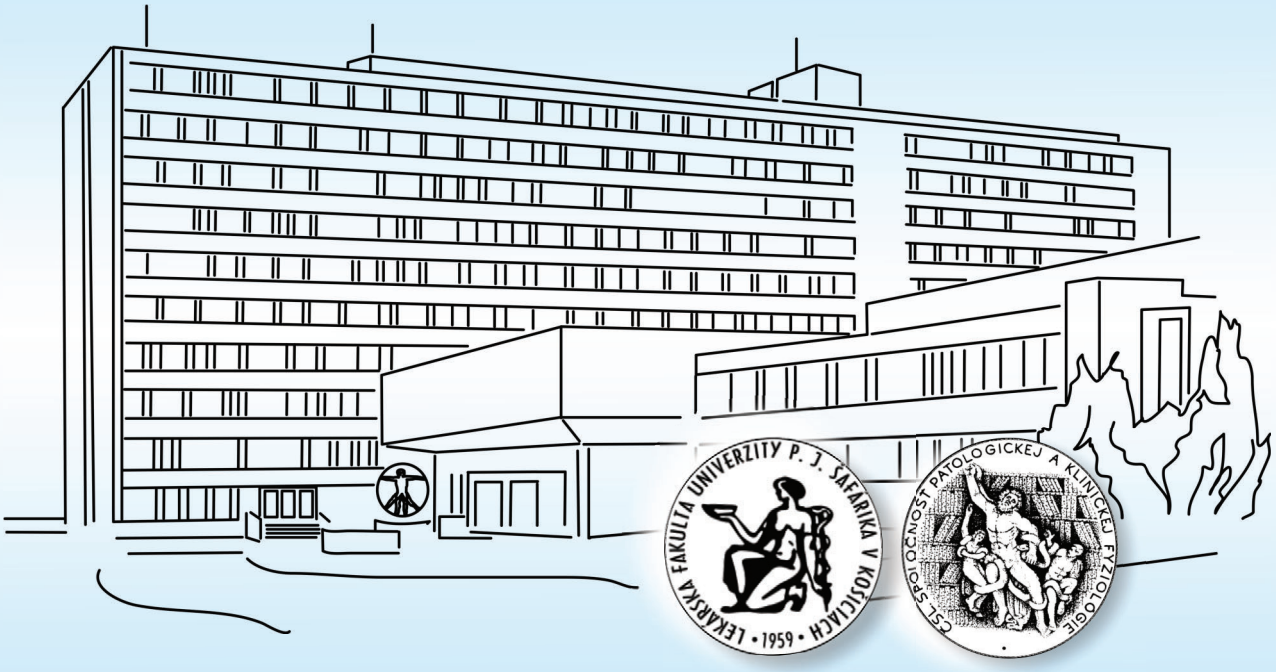
Slovenská lekárska spoločnosť
Slovenská spoločnosť patologickej a klinickej fyziológie SLS
Univerzita P.J. Šafárika, Lekárska fakulta
Spolok lekárov v Košiciach
Ústav patologickej fyziológie UPJŠ LF v Košiciach

18. KONFERENCIA SLOVENSKÝCH A ČESKÝCH PATOFYZIOLÓGOV

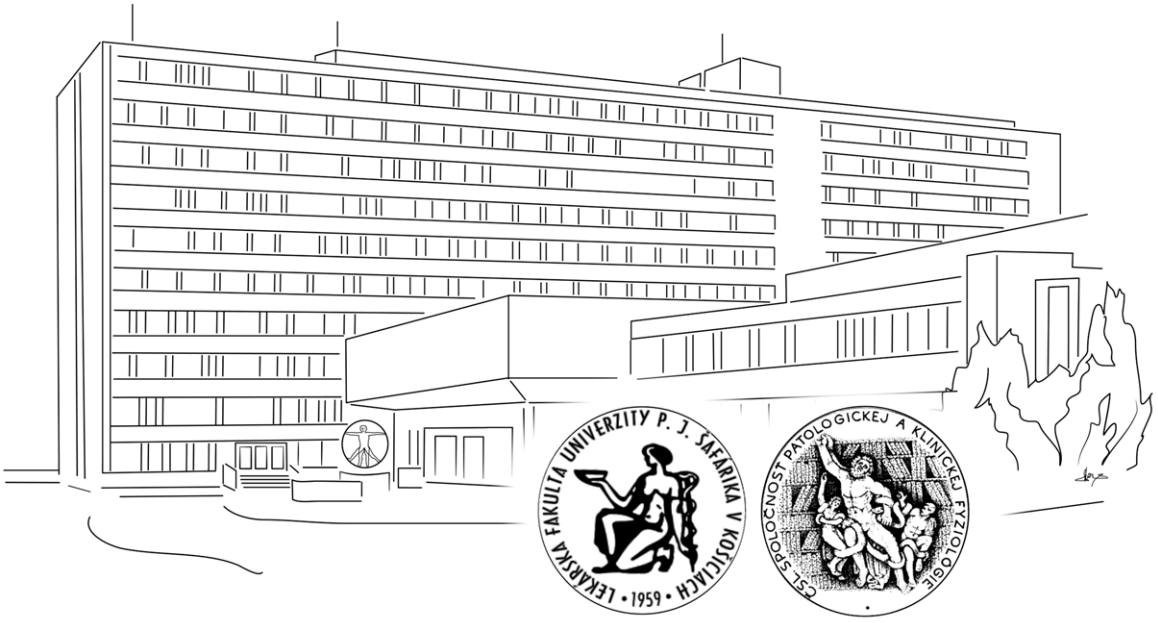


Lekárska fakulta UPJŠ Košice
9. – 10. september 2010

ABSTRAKTY

Slovenská lekárska spoločnosť
Slovenská spoločnosť patologickej a klinickej fyziológie SLS
Univerzita P.J. Šafárika, Lekárska fakulta
Spolok lekárov v Košiciach
Ústav patologickej fyziológie UPJŠ LF v Košiciach

18. KONFERENCIA SLOVENSKÝCH A ČESKÝCH PATOFYZIOLÓGOV



Lekárska fakulta UPJŠ Košice
9. – 10. september 2010

ABSTRAKTY

Editor: Roman Beňačka

Predtlačová príprava: Roman Beňačka, Martina Trochanová
Tlač: Equilibria, s.r.o. Košice

Košice 2010

POĎAKOVANIE

Spoluorganizátori konferencie

SLS
SLOVENSKÁ LEKÁRSKA SPOLOČNOSŤ

LEKÁRSKA FAKULTA UNIVERZITY P. J. ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH • 1959 •

UNIVERZITA PAVLA JOZEFA ŠAFÁRIKA V KOŠICIACH 1795 1867 • 1959 •

FAKULTNÁ NEMOCNICA LOUISA PASTEURA KOŠICE

Vystavovatelia a sponzori konferencie

sanofi aventis
Pretože na zdraví záleží

GBS
G. BALLAGI Scientific Equipment Ltd.

Lilly

Roche

SIGMA-ALDRICH®

Trigon®

ega med®
spol. s r.o.
ZDRAVOTNÍCKA TECHNIKA
predaj-servis
www.egamed.sk

Torrex PHARMA Chiesi
People and ideas for innovation in healthcare

KALAS MEDICAL

MEGABOOKS SK
zahraničná literatúra

Nestlé

Obsah

1. Experimentálny a klinický výskum diabetes mellitus 9

Uličiansky, V.
Patofyziologický prístup k liečbe diabetes mellitus 2. typu z pohľadu klinickej praxe

Schroner, Z.
Liečba diabetes mellitus 2. typu založená na účinku inkretínov

Rácz, O., Korecová, M.
Gestačný diabetes mellitus

Ništiar, F., Lukačínová, A., Rácz, O., Beňačka, R.
Preventívny účinok bioflavonoidov na vznik spontánneho diabetes mellitus u BB potkanov

2. Experimentálna a klinická respirológia 15

Tomori, Z., Donič, V., Beňačka, R., Grešová, S., Peregrim, I., Jakuš, J. Poliaček, I.
Aspiračný reflex ako model spazmodického inspíria na prerušenie funkčných porúch a autoresuscitáciu

Hanáček, J., Tatár, M.
Existuje v organizme človeka inherentný antitusický systém ?

Klčo, P., Martinek, J., Tatár, M., Javorka, M.
Klasifikačná analýza zvuku kašľa

Török, P., Donič, V., Hermely, A., Šalantay, J., Čandík, P., Sopko, I.
Patomechanizmy vedúce k zhoršeniu očisťovania dýchacích ciest a ich ovplyvnenie „expulzným efektom“

Beňačka, R.
Súčasné modely centrálnej regulácie dýchania a mechanizmy hypoxických rytmogénnych porúch

3. Patofyziológia ako výučbový predmet 23

Kuba, M., Kubová, Z., Borská, L., Szanyi, J., Langrová, J.
Výuka patofyziologie verzus klinická schémata

Hanáček, J.
Efektívnosť výučby patofyziológie – čo o nej vieme ?

Sedláková, E., Dombrovský, P., Beňačka, R., Lovásová, E., Nováková, J., Cimboláková, I., Kurpas, M., Ništiar, F., Rácz, O.
Semestrálne práce z patofyziológie a ich význam pre prípravu budúcich diplomových prác

Purkartová, Z. Barcal, J., Cendelín, J., Markvartová, V., Voller, J., Tůma, J., Vožeh, F., Žalud, V.
Myší model cerebelární degenerace v praktické výuce neuropatofyziologie

Kofránek, J., Matoušek, S.
Zkušenosti s využitím simulačních modelů ve výuce patofyziologie

Mateják, M., Kofránek, J.
Quantitative human physiology – rozsiahly model fyziologických regulacií ako podklad pre lekársky výukový simulátor

Privitzer, P., Mateják, M., Šilar, J., Tribula, M., Kofránek, J.
Od modelu k simulátoru v internetovom prehliadači

Matoušek, S., Tribula, M., Privitzer, P., Kofránek, J.
Internetový Atlas fyziológie a patofyziologie jako výuková pomůcka

4. Klinická fyziológia a aplikovaná patofyziológia 33

Sedláková, E., Beňačka, R., Sedlák, J.
Prerušenie supraventrikulárnych tachyarytmií pri trigeminokardiálnych vagových reflexných manévroch

Beňačka, R., Sedláková, E., Krcho, P.
Vegetatívne účinky trigeminových reflexov v experimente a klinickej praxi

Donič, V., Engler, I.
Biologické účinky kyslíka (O_2) pred a po jeho čiastočnej ionizácii ($O_2^-\bullet$, $O_2^+\bullet$) v štúdiách in vitro, na zvieratách a u ľudí

Grešová S. , Bačová I., Štimmelová J., Peregrim I., Donič V., Tomori Z.
Obezita a spánkové poruchy dýchania

Peregrim, I., Grešová, S., Tomori, Z., Donič, V.
Účinok liečby pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe prístrojom auto - CPAP

Lukačín, Š., Schusterová, I., Sabol, F., Jevčáková, J., Vargová, H.
Chirurgická liečba mitrálnej regurgitácie. Hospitalizačná a ročná pooperačná mortalita

Sedláková, E., Beňačka, R., Sedlák, J.
Patofyziologické aspekty ischemického postconditioningu pri akútnom infarkte myokardu

Žofčáková, J., Supuková, A., Bomba, A.
Možnosti využitia probiotík v prevencii a terapii alergických ochorení

Čokášová, D., Strojný, L., Bomba, A., Siegfried, L.
Účinok probiotík na ľudský organizmus

Supuková, A., Supuka, P., Salaj, R., Brandeburová, A.
Mechanizmus účinku probiotík

Salaj R., Pramuková, B., Bomba, A.
Oxidačný stres ako jeden z faktorov podieľajúcich sa na rozvoji ateroskleróz

5. Experimentálna fyziológia a patofyziológia 47

Surdeníkova, L., Ru, F., Kollárik, M.
Expression of selected acid-responsive ion channels in the afferent neurons innervating the esophagus.

Török, J., Zemančíková, A., Vranková, S., Krajčovičová, K., Paulis, Ľ., Pecháňová, O., Šimko, F.
Vplyv dlhodobého kontinuálneho osvetlenia na krvný tlak a cievnu reaktivitu potkana

Cendelín, J., Korelusová, I., Vožeh, F.
Dlouhodobé přežívání solidného embryonálního mozečkového transplantátu u myší typu Lurcher a Wild

Švorc, P. ml., Sivčo, P., Bačová, I., Švorc, P., Fulton, B.
Vplyv ketamín/xylazín a pentobarbitálovej anestézie na tonus autonómneho nervového systému u potkana kmeňa Wistar. Chronobiologická štúdia.

Žalud, V., Barcal., J., Víšek, L., Vožeh, F., Vrba, J.
Měření specifické absorpce vysokofrekvenčního elektromagnetického záření u laboratorních myší

Lukáč, N., Massányi, P., Kováčik, J., Kročková, J., Toman, R., Formicki, G., Stawarz, R., Bárdos, L.
Effect of heavy metals administration in vivo on the testicular structure

Staněk, L., Lučanský, V., Dundr, P., Vonka, V.
Pilotní studie srovnávaní růstu více nádorů současne na různych místech těla u imunizovaných a neimunizovaných myší pomocí plazmidu PBSC a sledovaní vlivu mechanického tlaku okolních tkání na růst nádoru

Rypka, M., Veselý, J.
Effects of cycloheximide on mRNA levels of peroxisome proliferator- activated receptor – (PPAR-) machinery: an involvement of MAPKs in differential superinduction of PPAR-γ1 and PPAR-γ 2

Faixová, Z., Čapkovičová, A., Piešová, E., Maková, Z., Ryzner, M., Levkut, M.jr., Faix, Š.
Influence of plant extract and selenium supplements on thickness of the adherent gut mucous barrier and performance of chickens

Bačenková, D., Rosocha, J.
Test CFU-F pre stanovenie klonogénnej kapacity mezenchýmových stromálnych buniek z kostnej drene

Bačová I., Švorc P. ml., Grešová S., Švorc P.
Dopad apnoickej epizódy a následném reoxygenácie na PQ a QT interval u potkanov v chronobiologickej štúdii

Hijová, E., Chmelárová, A., Bomba, A., Szabadosová, V.
Prebiotický účinok inulínu počas experimentálne indukovanej karcinogenézy

Szabadosová, V., Hijová, E., Žofčáková, J., Bomba, A.
Pozitívny účinok bioaktívnych látok v prevencii kolorektálneho karcinómu

Pramuková, B., Brandeburová, A., Szabadosová, V., Bomba, A.
Vplyv extraktu pagaštanu konského v prevencii kardiovaskulárnych chorôb

Lukačínová, A., Lovásová, E. , Cimboláková, I. , Nováková, J.
Celoživotná expozícia nízkymi dávkami ťažkých kovov u potkanov

Lovásová, E., Ništiar, F., Lukačínová, A., Cimboláková, I., Nováková, J.
Dynamika zmien vybraných biochemických ukazovateľov počas celoživotnej expozície subtoxickými dávkami ťažkých kovov u potkanov

Ništiar, F., Lukačínová, A., Rácz, O., Beňačka, R.
Celoživotná expozícia nízkymi dávkami ťažkých kovov počas troch generácií u potkanov

Nováková, J., Lovásová, E., Cimboláková, I.
Zmeny niektorých biochemických ukazovateľov u kura domáceho po pôsobení ionizujúceho žiarenia a zinku

6. Vedecké prezentácie patofyziologických pracovísk 67

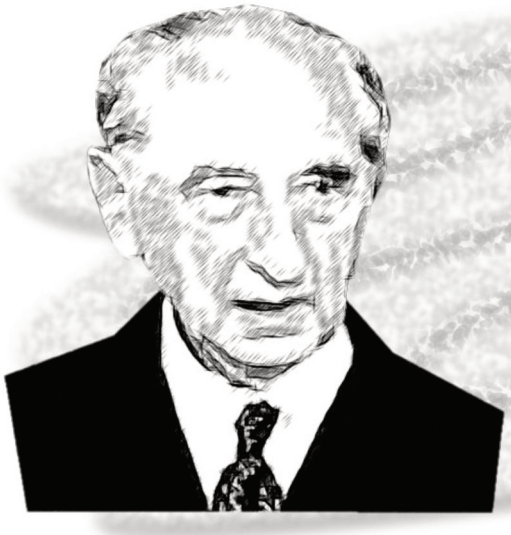
Vožeh, F., Barcal, J., Cendelín, J., Purkartová, Z., Sobotka, P., Voller, J., Záhlava, J., Žalud, V.
Přehled výzkumných a pedagogických aktivit pracoviska

Kuba, M., Kubová, Z., Kremláček, J., Langrová, J., Szanyi, J., Vít, F.
Patofyziologie na LF UK v H.K. – klinická neurofyziologie

Péčová, R., Michnová, T., Fábry, J., Gallová, A., Dzian, A., Urda, M., Tatár, M.
Výskumné projekty Ústavu patologickej fyziológie JLF UK v Martine - reaktivita aferentných nervových zakončení dýchacích ciest v klinických podmienkach

Brozmanová, M., Plevková, J., Surdeníková, L., Halička, J., Tatár, M., Kollárik, M.
Štúdium mechanizmov viscerálnej hyperreaktivity na Ústave patologickej fyziológie JLF UK v Martine

Bernadič, M., Mladosievičová, B., Bernadičová, H.
Kreditový systém vo výučbe patologickej fyziológie na Lekárskej fakulte UK v Bratislave



POKROKY V DIABETOLÓGII

ADVANCES IN DIABETOLOGY

Prof. MUDr. Rudolf Korec, DrSc.

Experimentálny a klinický výskum diabetes mellitus

PATOFYZIOLOGICKÝ PRÍSTUP K LIEČBE DIABETES MELLITUS 2. TYPU Z POHĽADU KLINICKEJ PRAXE

Uličiansky, V.
Via medica, s.r.o., Košice, Slovensko

Úvod. Znalosť fyziologických dejov je predpokladom pre spoznanie a hodnotenie patofyziologického prejavu a choroby všeobecne. Patologická fyziológia zaoberajúca sa teóriou chorobného procesu, objavujúca príčiny a zákonitosti, umožňuje klinikovi racionálne objasniť klinické symptómy a syndrómy [1]. Exponenciálny rast vedeckých poznatkov, požiadavky každodennej praxe zvyšujú neustále nároky na myslenie a rozhodovacie procesy lekára. Vlastniť informácie je iba začiatok, preto je dôležité hľadať cesty, ako ich čo najlepšie využiť. Interdisciplinárny prístup, inšpirácie a skúsenosti z iných odborov majú v medicíne široký význam [2].

Pokroky v poznaní etiopatogenézy diabetes mellitus 2. typu (DM2) v priebehu posledných rokov významne rozšírili možnosti liečby DM2. Kým v roku 1988 sa uvažovalo o triumviráte, ktorý je zodpovedný za DM2 (β–bunka, sval, pečeň), R. A. DeFronzo v roku 2009 v rámci Bantingovej prednášky o novej paradigme liečby DM2 prešiel od triumvirátu ku hrozivému oktetu (znížená sekrécia inzulínu, zvýšená sekrécia glukagónu α-bunkami, znížené vychytávanie glukózy kostrovým svalstvom, zvýšená hepatálna produkcia glukózy, znížený inkretínový efekt, zvýšená lipolýza, zvýšená renálna tubulárna reabsorpcia glukózy, dysfunkcia neurotransmiterov). Implikácie pre liečbu DM2 vychádzajúce z patogenézy sú nasledovné: 1) účinná liečba DM2 vyžaduje na korekciu rôznych patofyziologických defektov kombináciu viacerých liekov s rôznym mechanizmom účinku; 2) liečba má byť založená na známych patogenetických abnormalitách a nie len na znížení glykovaného hemoglobínu HbA_{1c}; 3) liečba má byť nasadená včasne v rámci prirodzeného vývoja DM2, aby sa zabránilo progresívnemu zlyhávaniu funkcie β–buniek pankreasu [3].

Záver. Znalosti patofyziológie DM2 v kontexte výsledkov kontrolovaných klinických štúdií, skúsenosťami z klinickej praxe a s rešpektovaním životných hodnôt pacienta dávajú predpoklad pre nájdenie správneho miesta konkrétneho terapeutického prístupu v algoritmoch liečby diabetes mellitus 2. typu [1-4] .

[1] Korec, R., In: *Korec, R.: Patologická fyziológia*. Bratislava: SAV, s. 17-20, 1964.
[2] Uličiansky, V., In: Uličiansky, V.: Algoritmus liečby diabetes mellitus 2. typu. Košice, Via medica, s. 3-5, 2008.
[3] DeFronzo, R.A., *Diabetes*, 58, s. 773-795, 2009.
[4] Nathan, D.M. et al., *Diabetes Care*, 32, s. 193-203, 2009.

LIEČBA DIABETES MELLITUS 2. TYPU ZALOŽENÁ NA ÚČINKU INKRETÍNOV

Schroner, Z.
SchronerMED, s.r.o, Košice, Slovensko

Úvod. Inkretíny definujeme ako endokrinné transmitery produkované gastrointestinálnym traktom, ktoré sú uvoľňované živinami (špeciálne glycidmi) a ktoré stimulujú sekréciu inzulínu za prítomnosti glukózy. Z inkretínov je v súčasnosti najväčšia pozornosť venovaná glukagónu podobnému peptidu (GLP-1). GLP-1 sa produkuje v endokrinných L- bunkách tenkého a hrubého čreva v rámci odpovede na perorálne prijatie potravy a stimuluje glukózou navodenú sekréciu inzulínu. Inhibuje postprandiálnu sekréciu glukagónu (pri DM 2. typu je strata fyziologickej supresie postprandiálnej sekrécie glukagónu s následnou zvýšenou glukoneogenézou v pečeni, ktorá ovplyvňuje bazálnu aj prandiálnu glykémiu) a tiež spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka. Reguluje príjem potravy zvýšením pocitu sýtosti. Experimenty na zvieratách ukázali, že GLP-1 zvyšuje počet B-buniek a to znížením apoptózy, ale aj stimuláciou neoproliferácie B-buniek z buniek pankreatických duktov.

Na rozdiel od zdravých jedincov sú inkretíny u pacientov s DM 2. typu zodpovedné len asi za 30 % postprandiálnej inzulínovej odpovede, čo je približne polovičná účinnosť v porovnaní s nediabetikmi. To je spôsobené hlavne zníženou sekréciu GLP-1. Sekrécia druhého významného inkretínu - GIP nie je u diabetikov 2. typu výraznejšie porušená, avšak jeho účinnosť je podstatne znížená. Biologický polčas natívneho GLP-1 je veľmi krátky (1-2 minúty). GLP-1 je rýchlo odbúraný enzýmom dipeptidyl peptidáza -4 (DPP-4). Využívajú sa dva prístupy ako tento problém rýchlej degradácie GLP-1 odstrániť. Jednak sú to GLP-1 analógy (exenatid, liraglutid) a jednak sú to inhibítory DPP-4 (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín). Inhibícia enzýmu DPP-4 zabraňuje degradácii inkretínových hormónov (GLP-1 a GIP), čo vedie k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie týchto hormónov Inhibítory DPP-4 podávame perorálne. GLP-1 analógy nie sú degradované enzýmom DPP-4, podávame ich subkutánne.

Záver. Liečba založená na účinku inkretínov predstavuje úplne novú stratégiu, ktorá rozširuje možnosti liečby takého závažného ochorenia akým nesporne je DM 2. typu. Táto liečba má pozitívny vplyv aj na také etiopatogenetické činitele vzniku a rozvoja DM 2. typu (redukovaný inkretínový efekt, zvýšená sekrécia glukagónu), ktoré sa nám doterajšími liečebnými možnosťami nepodarilo ovplyvniť.

GESTAČNÝ DIABETES MELLITUS

Rácz, O.[1], Korecová, M.[2]

[1]*Ústav patologickej fyziológie, Univerzita P. J. Šafárika, Lekárska fakulta, Košice;*
[2]*DD IDF W. Mayes diabetologická ambulancia, Trenčín*

Gestačný diabetes mellitus (GDM) je porucha tolerancie sacharidov rôznej závažnosti, ktorá je prvýkrát diagnostikovaná v gravidite a po pôrode zmizne [1]. Táto definícia je správna z hľadiska praktickej diabetológie a z hľadiska starostlivosti matku a dieťa, nehovorí však nič o podstate a patogenéze GDM. Podľa etiológie je možné deliť GDM na nasledujúce podskupiny: 1.*Porušená tolerancia glukózy* alebo mierne zvýšená glykémia nalačno, ktorá vznikla počas gravidity (najčastejšie). 2. *Porušená tolerancia glukózy* alebo mierne zvýšená glykémia nalačno, ktorá bola prítomná už pred graviditou, ale nebola diagnostikovaná.
3. *Diabetes mellitus druhého typu*, ktorý sa manifestoval počas gravidity alebo pred graviditou, ale nebol diagnostikovaný (pravdepodobnosť narastá s vekom, paritou a hmotnosťou matky). 4. *Diabetes mellitus prvého typu,* ktorý sa manifestoval počas gravidity (nepravdepodobný, ale vylúčiť sa nedá). 5. *Iné formy diabetes mellitus* nediagnostikované pred graviditou (napríklad MODY 2).

Patofyziologická podstata etiologických podksupín 1 – 3 (ktoré nie sú od seba ostro oddelené) spočíva v tom, že hormonálne zmeny počas gravidity sú niekoľko mesiace trvajúcou záťažovou skúškou glukózového metabolizmu. U žien s genetickou predispozíciou a prítomnosťou iných rizikových faktorov (vek, obezita, multiparita a i.) dôjde k manifestácii GDM.
Súčasne používané postupy na potvrdenie alebo vylúčenie GDM vychádzajú z jeho definície, ale odporúčané algoritmy nie sú jednotné, sú určité pochybnosti aj o ich senzitivite špecificite [2,3] a nezohľadňujú patofyziologickú podstatu a rôznorodosť GDM.

Otázniky o správnosti postupu pri vyhľadávaní osôb s gestačným diabetom je možné zhrnúť do nasledujúcich bodov: 1. Má sa robiť biochemické vyšetrenie u každej tehotnej ženy, alebo len u rizikových? 2. Aká záťaž sa má použiť pri orálnom glukózovom tolerančnom teste (oGTT)? 3. Koľko glykémií sa má hodnotiť pri oGTT – stačí pred záťažou a 120 minút po záťaži alebo má význam merať aj po prvej hodine? 4. Aké sú hraničné glykémie na potvrdenie/vylúčenie GDM? 5. Je potrebné (má význam) robiť aj iné vyšetrenia?

Odpovede na niektoré vyššie položené otázky poskytla analýza výsledkov nedávno dokončenej štúdie HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), v ktorej sa sledovalo viac ako 23 tisíc probandov a ich novorodencov [4]. Najdôležitejším výsledkom štúdie je to, že výskyt komplikácií u novorodencov (veľký plod, hypoglykémia po pôrode a hyperbilirubinémia) sa začína zvyšovať už pri hodnotách glykémie, ktoré sú nižšie, ako súčasné hodnoty pre vyslovenie diagnózy GDM.

Problém nedostatočného záchytu ohrozených gravidít latentnou poruchou metabolizmu glukózy je možné riešiť dvoma spôsobmi:1. Postupovať podľa súčasného algoritmu (merať glykémiu na lačno a dve hodiny po záťaži), ale znížiť hraničné kritériá pre GDM. 2. Doplniť existujúce vyšetrenia s inými parametrami, ktorých výpovedná hodnota je vyššia, ako sú glykémie na lačno a po záťaži.

Podľa názoru autorov zníženie hraničných kritérií je formálnym a nesprávnym riešením, pretože zvýšenie senzitivity testu má za následok zníženie jeho špecificity. Začlenenie ďalších parametrov do rozhodovacieho algoritmu (Hb A1c, fruktózamín, C-peptid a i.) je logické a z patofyziologického hľadiska opodstatnené, ale na potvrdenie ich pridanej hodnoty sú potrebné ďalšie štúdie.

[1] Korecová, M:. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P: Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Vydavateľstvo P+M, Martin, 2008, s. 471 - 479
[2] Andělová, K: In: Škrha J et al (Ed.): Diabetologie. Galén Praha, s. 360 – 363, 2009
[3] Kerényi Z, Tamás G: In: Halmos T, Jermendy G (Eds.) Diabetes mellitus, elmélet és klinikum. Medicina Budapest, s. 668 – 677, 2002
[4] HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 358, s. 1991 – 2002, 2008

PREVENTÍVNY ÚČINOK BIOFLAVONOIDOV NA VZNIK SPONTÁNNEHO DIABETES MELLITUS U BB POTKANOV

Ništiar, F.[1], Lukačínová, A.[2], Rácz, O.[1], Beňačka, R.[1]

[1] Ústav patologickej fyziológie, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice, [2] Ústav fyziológie, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice

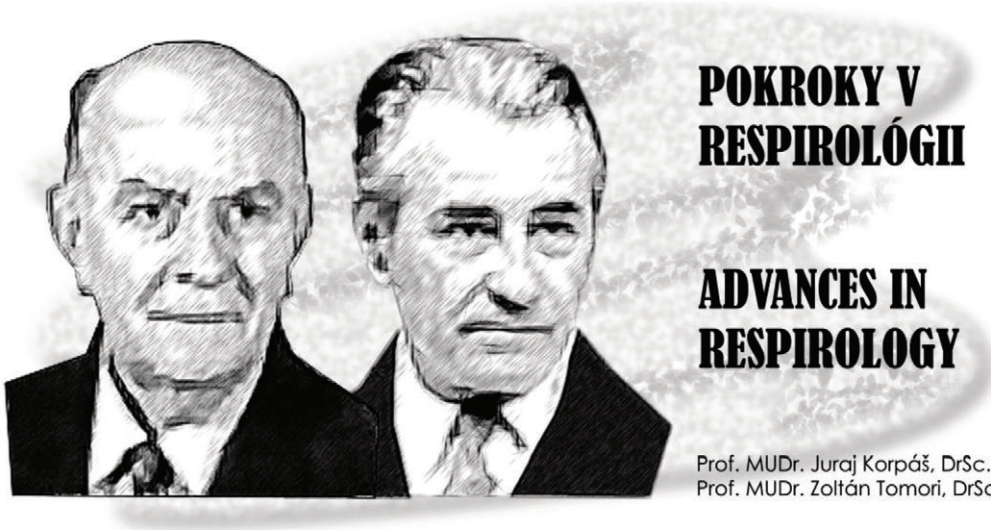
Úvod. Cieľom štúdie bolo zhodnotiť preventívne účinky bioflavonoidov u prediabetických BB-DP potkanov.

Medotika: 40 potkanov bolo rozdelených do 2 rovnakých skupín. Skupina C kontrolná skupina bez ošetrenia a skupina BF s Flavin 7® (výživový doplnok s bioflavonoidmi, 0,2 mg/l) v pitnej vode od 21. dňa po narodení do 171. dňa života. Stanovili sme glukózu v krvi (BG), SOD, GPx, CAT, TAS, GSH, telesnú hmotnosť, príjem potravy, príjem vody a výdaj moča.

Výsledky: Vek pri vzniku diabetes bol signifikantne vyšší u skupiny BF oproti skupine C ($p < 0,001$). Výskyt diabetes bol nižší u potkanov liečených s BF oproti potkanom v skupine C. U diabetických potkanov bolo BG pri vzniku diabetes vyššia v skupine C oproti skupine BF ($p < 0,001$). Zníženie parametrov antioxidačného statusu na začiatku liečby, rovnako ako bezprostredne po jej skončení vykazovali pokles v skupine liečenej BF, ale neskôr sa zvýšovali pomaly a nepretržite až do konca experimentu.

Záver: Záverom možno povedať, že bioflavonoidy zabránili alebo oddialili vznik diabetu u BB-DP potkanov. Miernejšia forma diabetes sa vyskytovala u diabetických bioflavonoidmi ošetrených potkanov.

Práca bola finančne podporená grantom MŠ SR VEGA 01/3494/06.



Experimentálna a klinická respirológia

ASPIRAČNÝ REFLEX AKO MODEL SPAZMODICKÉHO INSPÍRIA NA PRERUŠENIE FUNKČNÝCH PORÚCH I AUTORESUSCITÁCIU

Tomori, Z.[1], Donič, V.[1], Beňačka, R.[2], Grešová, S.[1], Peregrim, I.[1] , Jakuš, J.[3], Poliaček, I.[3]
[1] Ústav fyziológie a [2] Ústav patofyziológie Lekárska fakulta UPJŠ, Košice; [3] Ústav lekárskej biofyziky, Jesseniova Lekárska fakulta UK, Martin

Úvod a metódy: U cicavcov sa v asfyxii rozvíja lapavé dýchanie, ktoré v ~15 % prípadov je schopné normalizovať kardio-respiračné funkcie, dokonca aj pri ventrikulárnej fibrilácii – autoresuscitácia gaspingom [1]. U batoliat, vrátane obetí SIDS sa spánkove apnoe môže prerušiť aj bez kortikálnej prebúdzacej reakcie [2]. Lapavému dychu a čuchaniu podobný aspiračný reflex (AspR), charakterizovaný spasmodickými inspíriami (SI) bez následného aktívneho exspíria sa u mačiek dá vyvolať dráždením nasopharyngu (NF) [3-5] a podobné lapavé dychy akupresúrou nazálneho filtra [6]. Cieľom bolo analyzovať možnosti normalizácie rôznych funkčných porúch AspR-om v rôznych život ohrozujúcich situáciách u mačiek v porovnaní s typom ventilačnej reakcie a úrovňou prebúdzacej reakcie na hypoxiu u ľudí so spánkovými poruchami dýchania (SPD).

Výsledky a diskusia: U 230 ľudí so SPD rôzneho stupňa výskyt vzdychu (sigh) klesal a lapavého dychu stúpal s apnoe/hypopnoe indexom (AHI). Závažnosť SPD spojená s ventilačnými poruchami vyjadrená indexom AHI korelovala so zvyšovaním prebúdzacej reakcie respiračného pôvodu (r=0,68), za súčasného klesania nerespiračného arousalu, ako aj s oxygen desaturačným indexom (r=0,58) a minimálnou i priemernou saturáciou krvi kyslíkom (r=-0,69, resp. r=-0,52). U mačiek AspR preruší hypoxické apnoe [7], ale aj bronchospasmus [4], laryngospasmus i apneusis [8] s následným obnovením spontánneho dýchania. Aj dráždenie NF pulzmi pozitívneho, ale ešte výraznejšie negatívneho tlaku 30-40 cmH2O vyvolali časté SI a obnovili spontánne dýchanie [9]. Pri asphyxii SI vyvolané pozitívnymi tlakmi trvali 130-230 ms a mali vrcholový inspiračný prietok PIF 80-245 ml/s. Séria SI prerušila klesanie srdcovej frekvencie a TK a zvýšila ich 1.5-2x, za čím nasledovalo obnovenie vymiznutej kôrovej aktivity, evokovaných potenciálov, ale i spontánneho dýchania a normalizácia acidobázickej rovnováhy až 11-krát za sebou počas jedného pokusu. Pritom prvá reakcia bola normalizácia kardiovaskulárnych parametrov [10]. Slabšie ventilačné reakcie (vzdych a hyperventilácia), vyvolané aj elektro-akupresúrou môžu upraviť funkčné poruchy reflexami sprostredkovanými len z úrovne mozgového kmeňa, a to pravdepodobne (aj voluntárne) u ľudí. AspR u mačiek cestou aferentných impulzov frekvencie až 200 impulzov/s v glossofaryngeálnom nerve aktivuje „nečinné“ inspiračné neuróny (IN) v 14 z 35 sledovaných štruktúrach mozgového kmeňa, na rozdiel od expiračného reflexu (ExpR) z glottickej oblasti a kašľa, ktoré aktivovali neuróny v iných štruktúrach [11, 12].

AspR sa dá vyvolať stimuláciou NF aktiváciou IN pre-Bötzingerovho komplexu aj po preťatí predĺženej miechy 5 mm nad obexom, ktorý vyradí ExpR a spôsobuje, že spontánne dýchanie je nahradené agonálnym lapavým dýchaním [13-15]. Tento nález potvrdzuje, že

AspR a lapavé dýchanie majú totožný inspiračný generátor opísaný Janczewskim a Feldmanom u myší ako inspiračný generátor, ktorý sa líši od vyššie uloženého expiračného generátora [16]. Súčasne to potvrdzuje, že AspR poskytuje také isté SI ako autoresuscitácia gaspingom. Preto AspR je vynikajúcim modelom na prerušenie rôznorodých funkčných porúch, vrátane autoresuscitačných pokusov nacvičenými 2 voluntárnymi SI cez nos [15], sledovanými jedným kašlovým úsilím [15]. Použitie tohto manévru je plne zdôvodnené pri nemožnosti okamžitého zásahu záchrannej zdravotnej služby a pri rôznych životných pohromách.

Závery: Slabšie ventilačné reakcie (vzdychy a hyperventilácia) vyvolané elektroakupresúrou u mačiek, prípadne aj u ľudí, môžu normalizovať menej závažné poruchy spôsobené postupujúcou hypoxiou. Závažnejšie kardio-respiračno-cerebrálne poruchy funkčného charakteru pri asfyxii u mačiek a pri ťažkom stupni SPD u ľudí sa často normalizujú spontánnymi lapavými dychmi, ale mohli by sa dosiahnuť aj vyvolaním AspR-u a voluntárnymi SI cez nos.

[1] Xie, J. et al., *Crit Care Med.,* 32, s. 238 – 240, 2004.
[2] Sridhar, R. et al., *Pediatr. Pulm.,* 36, s. 113-122, 2003.
[3] Tomori, Z., *Physiol. Bohemoslov.*, 14, s. 84-95, 1965.
[4] Tomori, Z., Widdicombe, J.G., *J. Physiol.*, 200, s. 25-49, 1969.
[5] Korpáš, J., Tomori, Z., Cough and other respiratory reflexes. *Karger,* Basel, s. 1-356, 1979
[6] Beňačka, R., Tomori Z., *Physiol. Res.,* 51(4), s. 22-28, 2002
[7] Tomori, Z. et al., *Eur. Respir. J.,* 4: 1117-1125, 1991.
[8] Tomori, Z. et al., *J. Physiol.,* 485, s. 551- 559, 1995.
[9] Tomori, Z. et al., *Respir. Physiol.,* 96, s. 163 -175, 1994.
[10] Beňačka, R. et al., *Eur. Respir. J.*, 5(15), p242, 1992.
[11] Jakus, J. et al., *Physiol. Res.*, 53, s. 703-717, 2004.
[12] Poliaček, I. et al., *Acta Med. Mart.*, 2008; 8: 3-15.
[13] Jakuš, J. et al., *Physiol. Bohemoslov.*, 1987; 36: 329-340.
[14] Jakuš, J. et al., Neuronal determinants of breathing, coughing and other motor behaviors. Wist, Martin, s. 1-333. 2004
[15] Tomori, Z., *J. Physiol. Pharmacol.*, 61(1), s. 5-12, 2010.
[16] Janczewski, W.A., Feldman, J.L., *J. Physiol.*, 570, s. 407-420, 2006.

EXISTUJE V ORGANIZME ČLOVEKA INHERENTNÝ ANTITUSICKÝ SYSTÉM?

Hanáček, J., Tatár, M.
Ústav patologickej fyziológie JLF UK v Martine

Neurogenná regulácia kašľového reflexu (KR) a dýchania (D) sa významne líšia (1). KR je tlmený hypoxiou a hyperkapniou (2), ale D je týmito procesmi stimulované. KR je facilitovaný stimuláciou pomaly sa adaptujúcich receptorov pľúcneho rozpätia (3), kým D je inhibované. Vďaka existencii „rekonfiguračného procesu“ môžu podľa Shanona (4) tie isté štruktúry mozgového kmeňa autonómne riadiť oba uvedené deje. Táto teória však nedokáže úplne vysvetliť odlišnosti v regulácii oboch uvedených funkcií. Preto bola vytvorená nová hypotéza, základom ktorej je tzv. holarchiálny systém (5). Jeho podstatou je existencia subsystémov (holónov), ktoré fungujú ako kontrolné elementy a regulujú podriadené subsystémy. Dôležitou charakteristikou holarchiálneho systému je to, že ak subsystémy „splynú“ vznikne nová funkcia, ktorú nebolo možné predpovedať na základe správania sa jednotlivých subsystémov (5). Podstatné rozdiely v regulácii KR a D možno vysvetliť práve „vynorením sa“ takéhoto holónu, ktorý Bolser a Davenport (6) nazvali „gating mechanism“ (vrátkový mechanizmus - VM). Tento mechanizmus predstavuje funkčnú jednotku, ktorá má potenciál regulovať aj intenzitu a ďalšie parametre KR.

Už dávno je známa teória regulácie intenzity bolesti „vrátkovým mechanizmom“. Existuje rad indícií vychádzajúcich z výskumu KR, ktoré naznačujú, že podobný systém môže existovať aj v regulácii intenzity KR. Môžeme ho pracovne nazvať „inherentný antinocicepčný systém“ (IAS) a môžeme odôvodnene predpokladať, že časťou tohto systému je aj VM predpokladaný na úrovni nucleus tractus solitarii. K ďalším indíciám podporujúcim existenciu IAS patria zistenia, že kašeĺ môžeme utlmiť vôľovo, že existuje antitusický efekt placeba, že na centrálnej úrovni možno kašeľ inhibovať opiodmi, že stimulácia ventrálnej časti gyrus cingulí inhibuje KR.

Tieto a ďalšie nepriame dôkazy umožňujú vysloviť predpoklad, že na regulácii sily KR sa podieľajú tak „pro-tusigenný“ ako aj „inherentný antitusický systém“.

[1] Bolser, D.C. et al., *Respir. Physiol. Neurobiol.*, 152(3), s. 255 - 265, 2006.
[2] Tatar, M. et al., *Respiration*, 49, s. 114 - 121, 1986.
[3] Hanacek, J. et al., *Respiration*, 45, s. 161 - 168, 1984.
[4] Shannon, R. et al., *J. Physiol.*, 525(Pt 1), s. 207 - 224, 2000.
[5] Koestler, A., The Ghost in the Machine*, The Macmillan Company*, New York, 1967.
[6] Bolser, D.C., Davenport, P.W., *Pulm. Pharmcol. Ther.*, 15, s.221 - 225, 2002.

KLASIFIKAČNÁ ANALÝZA ZVUKU KAŠĽA

Klčo, P. [1], Martinek, J. [2], Tatár, M, [2], Javorka, M.[1]
[1]Ústav fyziológie a [2]Ústav patologickej fyziológie JLF UK v Martine

V práci prezentujeme algoritmus na odlíšenie zvuku kašľa od iných zvukov pri dennej aktivite vyšetrovaného využívajúci umelé neurónové siete. Na našom pracovisku sme nedávno vyvinuli algoritmus na odlíšenie zvuku voluntárneho a indukovaného kašľa od iných zvukov produkovaných z horných dýchacích ciest zdravými dobrovoľníkmi pomocou klasifikačného stromu. Pretože zvuk kašľa pacientov s chronickými respiračnými ochoreniami má iné kvalitatívne vlastnosti klasifikačný algoritmus sme museli upraviť. Využili sme umelú neurónovú sieť. Ide o paralelný výpočtový systém, ktorý má schopnosť uchovávania a spracovávania informácií, pričom jej model napodobňuje fungovanie ľudského mozgu v procese učenia a pamäte.

Zvukový záznam kašľa bol získaný od 6-tich pacientov (2 ženy, 4 muži) trpiacich chronickým kašľom v dôsledku rôznych respiračných ochorení. Pacienti boli hospitalizovaní na Klinike tuberkulózy a pľúcnych chorôb JLF UK v Martine. Záznam zvuku kašľa bol uskutočňovaný po dobu 5-tich hodín a predstavoval takmer 50000 zvukov (reč, kašeľ, zvuky bežnej aktivity). V dôsledku zvýšenia presnosti klasifikačného algoritmu sme rozšírili hodnotené parametre o kepstrálne koeficienty a o hodnoty váhovej Euklidovskej vzdialenosti vypočítanej voči trom vzorovým kašľom.

Podstata výsledného fungovania siete spočíva v správnom nastavení váhových koeficientov. Do neurónovej siete vstupuje 21 parametrov, ktoré charakterizujú kašľový zvuk. Parametre potrebné pre klasifikáciu sme získali upraveným algoritmom pre analýzu zvuku kašľa. V procese učenia siete sa postupne menia hodnoty synaptických spojení v smere, ktorý minimalizuje chybu na výstupe neurónovej siete, a teda v celej klasifikácii. Učenie neurónovej siete prebiehalo metódou spätného šírenia chyby podľa Levenberga-Marquardta. Výsledná konfigurácia neurónovej siete umožnila klasifikáciu kašľových zvukov s priemernou senzitívnosťou 82 %. Ostatné zvuky boli klasifikované s priemernou špecifickosťou 95,5 %.

PATOMECHANIZMY VEDÚCE K ZHORŠENÉMU OČISŤOVANIU DÝCHACÍCH CIEST A ICH OVPLYVNENIE „EXPULZNÝM EFEKTOM“

Török, P. [1], Donič, V. [2], Šalantay, J.[3], Hermely, A.[1], Čandík, P.[1], Sopko, I.[1]

[1]Klinika anesteziológie a intenzívnej medicíny VUSCH a.s. a UPJS LF, Košice, [2]Ústav fyziológie, UPJŠ LF, Košice, [3] Oddelenie anesteziológie a intenzívnej medicíny, Vranovská nemocnica n.o., Vranov nad Topľou

Pozadie problému: Autori v práci analyzujú patomechanizmy vedúce k zhoršeniu očisťovacích funkcií dýchacích ciest spôsobených jednak patologickým procesom, ale aj aplikáciou pomôcok použitých pri UVP (umelej ventilácii pľúc). Rozoberajú mechanizmy podieľajúce sa na zhoršení prirodzenej toalety dýchacích ciest u pacientov s CHOPCH, ALI , ARDS, aspirácie žalúdočného obsahu a pri pľúcnych zápalových procesoch.
Opisujú postupy ktoré pomáhajú udržiavať priechodnosť dýchacích ciest počas akútnej – krátkodobej a hlavne pri dlhodobej umelej ventilácie pľúc.

Cieľ práce: Cieľom práce bolo vysvetliť fyzikálne a patofyziologické mechanizmy pôsobenia prúdenia plynov v dýchacích cestách pri aplikácii UVP a hlavne vysokofrekvenčnej ventilácie a dokázať efektivitu použitia expulzie a inpulzie vysokofrekvenčnej dýzovej ventilácie (VFDV) pri očisťovaní dýchacích ciest počas dlhodobej umelej ventilácie pľúc.

Dizajn : Matematicko-fyzikálne modelovanie spojené s retrospektívnou klinickou štúdiou.
Materiál a metodika: Na teoretickom fyzikálno-matematickom modeli objasňujú vznik expulzného a inpulzného efektu VFDVa na skupine 198 pacientov prezentujú vlastné postupy a to aplikáciu inpulzného a expulzného efektu vysokofrekvenčnej dýzovej ventilácie (VFDV) pri očisťovaní a udržiavaní priechodnosti dýchacích ciest. Použili vysokofrekvenčnú dýzovú ventiláciu s možnosťou programovania inpulzie a expulzie. Sledovali zmeny pľúcnej mechaniky, hemodynamiky, efektívnosti expulzie a potrebu manipulácie odsávacím katétrom v dýchacích cestách pred používaním expulzie a pri pravidelnej aplikácii expulzie VFDV.

Výsledky: Na dynamickom fyzikálnom modeli prezentujú vznik a účinok expulzie a inplzie, ako aj ich účinky na pohyblivú prekážku (hlien, aspirát, iný sekrét) . Porovnávajú a štatisticky vyhodnocujú efektivitu expulzie VFDV v skupine 198 pacientov na dlhodobej UVP , ktorá bola účinná v priemere u 94,9 % pacientov. Porovnávajú vplyv expulzného režimu na obehový systém, ventilačný systém a výmenu plynov v pľúcach vrátane pľúcnej mechaniky. Autori zistili, že aplikácia VFDV nemá podstatný a štatisticky významný vplyv na hemodynamiku. Aplikácia expulzie a laváže, ktorej technika je opísaná, štatisticky významne znižuje odpor dýchacích ciest Raw ($p<0,01$) a má vplyv na zlepšenie hodnôt statickej poddajnosti pľúc Cst ($p<0,01$) v porovnaní s hodnotami pred expulziou. Zmeny krvných plynov počas samotnej expulzie nemajú zásadný vplyv na výmenu plynov v pľúcach ani na pH avšak v sledovanej skupine došlo k štatisticky signifikantnému vzostupu PaO_2 ($p<0,05$). Zásadným zistením je, že pri porovnaní počtu manipulácií v dýchacích cestách (odsávaní) došlo vo všetkých prípadoch k radikálnemu zníženiu počtu odsávaní ak bola použitá expulzia v pravidelných intervaloch. Štatisticky významný rozdiel pri aplikácii expulzie je pri porovnaní väčšiny skupín pacientov na úrovni ($p<0,01$). Počet nevyhnutných manipulácií v dýchacích cestách sa znížil o vyše 100%. Zníženie počtu manipulácií v dýchacích cestách odsávacím katétrom znižuje traumatizáciu sliznice ako aj riziko infekčných komplikácií.

Záver: Záverom konštatujú, že expulzia a laváž pľúc je efektívnou a neinvazívnou metódou na toaletu dýchacích ciest. Expulzia VFDV nie je samospasná metóda, ale môže prispievať k podstatnému zlepšeniu starostlivosti o udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest pri dlhodobej UVP.

SÚČASNÉ MODELY CENTRÁLNEJ REGULÁCIE DÝCHANIA A MECHANIZMY HYPOXICKÝCH RYTMOGÉNNYCH PORÚCH

Beňačka, R.
Ústav patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika Košice, Slovensko

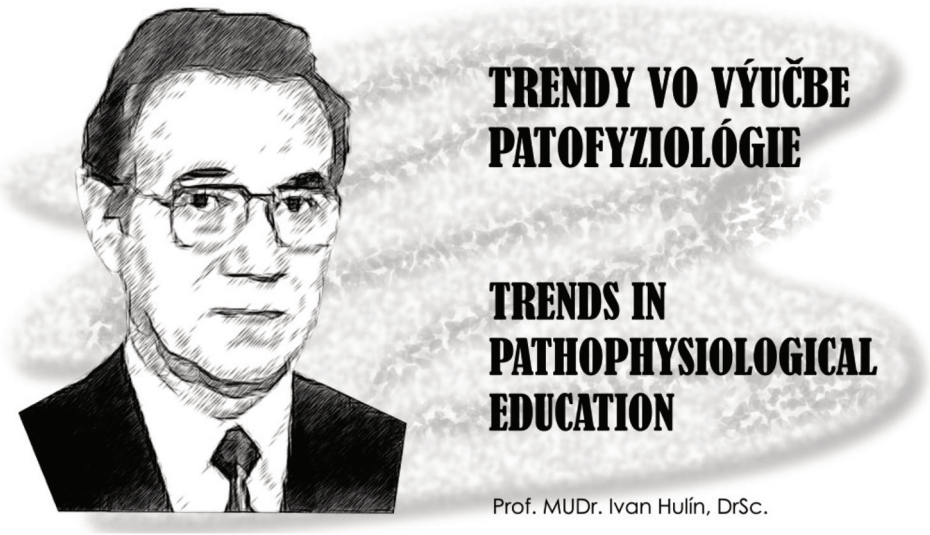
Počas perakútnej poikilokapnickej anoxie u barbiturátmi anestezovaných mačiek dochádza ešte pred nástupom apnoe k progresívne sa vyvíjajúcim poruchám v koncovej častí inspíria (I2), ktoré narušujú normálne striedanie respiračných fáz a prejavujú sa výskytom mimofázickej I2 aktivity vrátane prehĺbených dychov AB), rýchlych oscilačných výbojov (OS), intrúzií apneustickej aktivity (A), prechodným apnoe alebo predapnoickými gaspami (G) [1].

Je známe, že hypoxia a ischémia spôsobujú útlm inhibičnej synaptickej transmisie, ktorá zohráva kritickú úlohu pri fázovaní eupnoického rytmu v bulbárnej respiračnej sieti [2]. Výskyt spazodických mimofázických prejavov v I2, ako aj následné zmeny postinspiračnej fázy u AB i OS sa dávali preto do súvislosti so zlyhávaním uzáveru inspiračnej fázy (off-switch), ako remnanty dezintegrácie väzieb v rámci ponto-bulbárnej respiračnej siete [2]. Hybridné modely rytmogenézy dávajú indície, že uvedené poruchy môžu byť výsledkom hypoxickej rekonfigurácie v jadre rytmogénnej automácie v pre-Bötzingerom komplexe (pre-BötC). Zmena iónového zloženia a pH, ako aj aplikácia farmák na preparátoch pre-BötC *in vitro* môže navodzovať zmeny aktivity pripomínajúce nasadajúci G v I2 fáze AB [3]. Fokálna hypoxia a inhibícia pacemakera pre-BötC *in vivo* indukuje A i prejavy OS, podobne ako pri systémovej hypoxii [4]. Gasping sa zachováva aj po útlme inhibičnej transmisie *in vitro,* podobne ako aktivita pacemakerov v pre-BötC, ktoré sa môžu podieľať na jeho tvorbe. Táto monofázická aktivita pretrváva ako jediná po vyradení štruktúr nad úrovňou pre-BötC [6], analogicky rostro-kaudálnemu útlmu v kmeni počas sytémovej hypoxie. V terminálnom štádiu hypoxickej kómy zanikajú aj apnoické gaspy a „rozpadajú“ sa na 5 - 7 sálv OS [1]. Spektrálna analýza týchto výbojov preukazála, že G, OS i AB majú mnoho spoločných, ale i rozdielnych prvkov. Počas anoxie dochádza k ich progresívnemu vývoju a vzájomným premenám.

Záver. Perakútna anoxia vedie k rýchlej dezintegrácii ponto-medulárnej respiračnej siete, čím sa môžu demaskovať procesy archaickej tvorby rytmu v bulbárnych jadrách respiračnej automácie. Mimofázické deje môžu byť len prejavmi postupnej dezintegrácie (napr. A), alebo aktívnym produktom neuronálnych systémov rezistentných na hypoxiu nastupujúcich na pozadí zanikajúcej fázickej aktivity v respiračnej sieti (napr. AB, G a OS).

[1] Beňačka, R. et al. , *Eur. Respir. J.*, 32 (suppl. 52), s.146, 2008
[2] Richter, D.W. et al., *J. Physiol.*, 443, s. 231–256, 1991
[3] Lieske, S.P. et al., *Nat. Neurosci.*, 3, s. 600–607, 2000
[4] Solomon, I. et al., *J. Neurophysiol.*, 81, s. 1150-1161, 1999
[5] St.John, W.M., *Prog. Neurobiol.*, 56, s. 97–117, 1998
[6] Smith, J.C. et al., *J. Neurophysiol.*, 98, s. 3370 –3387, 2007

Práca bola podporená grantom VEGA 1/0369/08 Ministerstva školstva SR.



Patofyziológia ako výučbový predmet

VÝUKA PATOFYZIOLOGIE VERSUS KLINICKÁ SCHÉMATA

Kuba, M., Kubová, Z., Borská, L., Szanyi, J., Langrová, J.
Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové
http://www.lfhk.cuni.cz/patfyz/

V medicínské praxi se zavádějí různé doporučené léčebné postupy, „guidelines“a schémata, která mají zajistit, aby byla poskytována odpovídající léčebná péče. Tyto návody jsou uplatňovány stále více zřejmě proto, že moderní medicína je náročnější a komplikovanější a nepředpokládá se, že všichni lékaři dokáží sami svou vlastní rozvahou zvolit správný postup nebo léčbu finančně akceptovanou pojišťovnou. Je zde tedy dost zřetelný tlak na to,aby v řadě situací (pro které existují již hotové „návody“) lékař příliš neuvažoval v tom smyslu, jak se snažíme mediky učit. Že totiž každý pacient představuje určitou individualitu a léčba nemůže být uniformní a že tedy není možné vždy postupovat podle nějakých schémat. Je patrně stále méně lékařů, kteří riskují, že budou mít problém s tím, že doporučený postup nedodrželi (s možností právního postihu) a většina asi volí standardní, pohodlnější cestu, která nemusí znamenat, že je to pro pacienta optimální varianta léčby. Jako teoretici bez většího kontaktu s praxí nemůžeme vědět v kolika procentech případů jsou standardní postupy konfliktní, jen na některých nám známých příkladech můžeme upozornit na to, v jaké diskrepanci je to, co v patofyziologii učíme, s tím, co se pak v praxi aplikuje.

Několika takovým příkladům se bude věnovat naše sdělení, které směřuje k výzvě, abychom i přes naznačený vnímaný (správně??) trend nerezignovali ve výuce patofyziologie na vyžadování logického myšlení studentů při analýze etiologie a patogeneze základních funkčních poruch organismu, včetně návrhu principů jejich řešení. Domníváme se, že přes pokles výběrovosti mediků (v souvislosti se sníženou atraktivností studia medicíny pro ty nejschopnější) by nemělo dojít k tomu, aby přes patologickou fyziologii „prošli“ tací, kteří nesplňují požadavky na samostatné logické rozhodování, tj. ti, kterým bychom se sami nechtěli „dostat do rukou“

EFEKTÍVNOSŤ VÝUČBY PATOFYZIOLÓGIE – ČO O NEJ VIEME?

Hanáček, J.
Ústav patologickej fyziológie JLF UK v Martine

Pedagogická práca učiteľov patologickej fyziológie je zameraná na dosiahnutie cieľa stanoveného pre predmet. Nie je jednoduché presne definovať tento cieľ a ešte ťažšie je získať valídnu informáciu o tom, či bol stanovený cieľ dosiahnutý, teda či bola činnosť učiteľov dostatočne efektívna. Myslím si, že tomuto problému venujeme veľmi málo pozornosti, aj keď každý učiteľ si aspoň občas položí otázku, či je jeho pedagogická činnosť zmysluplná, resp. efektívna. Tento problém má však, okrem osobného, aj ďalší aspekt. Ak nepoznáme dostatočne presne efektívnosť výučby predmetu, potom nemáme kvalifikované podklady pre jej objektívne zhodnotenie, nemáme teda ani objektívnu bázu pre racionálnu inováciu jeho výučby. Naše poznatky o efektívnosti výučby patofyziológie sa podľa môjho názoru v súčasnosti zakladajú skôr na dohadoch a subjektívnych hodnoteniach, v lepšom prípade na parciálnych hodnoteniach určitých výučbových metód, ako na faktoch získaných relevantnými vedeckými metódami. Toto tvrdenie vychádza zo zisťovania publikačnej aktivity slovenských patofyziológov na uvedenú tému, a to je nepríjemné poznanie. Naše snahy o skvalitnenie výučby patofyziológie nemôžeme z uvedeného dôvodu považovať za systémové a systematické. Chýbajú nám kvalitné nástroje, ktoré by umožnili získanie relevantných údajov o efektívnosti našej pedagogickej činnosti.

Prečo je zisťovanie efektívnosti výučby patofyziológie dôležité? Pretože dôkazy získané v tomto procese sú dôležité pre budúcu existenciu predmetu v pregraduálnom aj postgraduálnom vzdelávaní lekárov. Tieto dôkazy by mali tvoriť základ zvyšovania kvality obsahu, organizácie a foriem výučby (formatívny aspekt), a mali by byť aj podkladom pre vyjadrenie množstva a kvality práce každého učiteľa (sumatívny aspekt).

Aké možnosti ponúka pedagogická teória na zisťovanie efektívnosti pedagogickej práce? Je ich celý rad, napr. systematická analýza priebežného a záverečného hodnotenia vedomostí študentov z predmetu, analýza informácií o vedomostiach študentov z predmetu získaných z retenčných testov, kvalitná spätná väzba od študentov a jej analýza, hodnotenie samých seba, videozáznam výučbovej jednotky, dotazník skonštruovaný na zistenie efektívnosti výučby (vypĺňajú študenti), výskum zameraný na zisťovanie efektívnosti výučby (výskumné projekty), zisťovanie úrovne splnenia „learning outcomes“ predmetu.

Záverom možno konštatovať, že o efektívnosti výučby patofyziológie máme málo hodnoverných poznatkov. Je to fakt a zároveň výzva, aby sme v tejto oblasti začali systematicky pracovať.

SEMESTRÁLNE PRÁCE Z PATOFYZIOLÓGIE A ICH VÝZNAM PRE PRÍPRAVU BUDÚCICH DIPLOMOVÝCH PRÁC

Sedláková, E., Dombrovský, P., Beňačka, R., Lovásová, E., Nováková, J., Cimboláková, I., Kurpas, M., Ništiar, F., Rácz, O.
Ústav patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika Košice, Slovensko

Úvod. Patologická fyziológia predstavuje neodmysliteľný stavebný kameň vo výučbe a vzdelávaní študentov lekárskych fakúlt. Napísanie semestrálnej práce, jej prezentácia formou obhajoby a následné zhodnotenie príslušným asistentom patrí na našom Ústave patologickej fyziológie už niekoľko rokov k etablovaným formám hodnotenia práce študenta. Éra písania diplomových prác priniesla nový impulz pre písanie semestrálnych prác. Cieľom tejto práce bolo zistiť, či písanie diplomových prác zmenilo postoje študentov k písaniu semestrálnych prác v kontexte ich historického prehľadu.

Metodika. Od roku 1996 až do akademického roku 2009/2010 sme náhodným výberom vybrali 30 seminárnych prác študentov 3., resp. 4. ročníka odboru Všeobecné lekárstvo. Zaujímali nás nasledovné okruhy: 1. téma semestrálnej práce, 2. zdrojové dokumenty, 3. typ práce, 4. hodnotenie práce. Výsledky sú udávané ako M±SD

Výsledky. Naše výsledky identicky kopírujú rôzne inovácie a zmeny, ktoré boli v priebehu rokov zakomponované do prípravy semestrálnych prác. Týkali sa hlavne zmien vo výbere témy, od zadania príslušným asistentom po voľný výber študentom, rozšírenie zdrojových dokumentov o internet , využívanie prístrojovej techniky pri prezentácii práce a následné zakomponovanie tohto aspektu do celkového hodnotenia práce a pod. V ére písania diplomových prác to je: 1. väčší príklon ku klinickým témam. 2. väčší počet zdrojových dokumentov, využívanie časopisov oproti monografiám, väčšie využívanie aj zahraničných zdrojov a samozrejme využívanie internetu. 3 posun k didaktickým typom práce. 4. zníženie počtu nevyhovujúcich prác.

Záver. Diplomové práce priniesli nový impulz do písania semestrálnych prác. Toto znovuzrodenie semestrálnych prác sa prejavilo zo subjektívneho hľadiska väčšou snahou, dôslednosťou a precíznosťou pri vypracovaní semestrálnych prác. Z objektívneho hľadiska väčším príklonom ku klinickým témam, kde je možnosť nadväznosti na diplomovú prácu, zvýšením počtu zdrojových dokumentov, zlepšeným hodnotením v dôsledku zníženého počtu formálnych chýb.

MYŠÍ MODEL CEREBELÁRNÍ DEGENERACE V PRAKTICKÉ VÝUCE NEUROPATOFYZIOLOGIE

Purkartová, Z., Barcal, J., Cendelín, J., Markvartová, V., Voller, J., Tůma, J., Vožeh, F., Žalud, V.

Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Česká republika

Úvod. Praktická cvičení ve výuce patologické fyziologie doplňují teoretický výklad přednášek, usnadňují pochopení vzniku a průběhu patologického děje, přispívají k získání manuální zručnosti a k osvojení pracovních postupů, které lze uplatnit v klinické praxi. Úkoly, při nichž jsou použita pokusná zvířata, jsou prováděny v souladu s mezinárodní konvencí, českými předpisy a etickou komisí Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni.

Výsledky. Výuka oboru probíhá ve 3. ročníku u všeobecného i zubního lékařství, studenti se během praktických cvičení seznámí s nejvýznamnějšími druhy laboratorních zvířat – myš, potkan, králík. Během výuky patofyziologie nervové soustavy využíváme převážně myších modelů. Na našem pracovišti chováme několik kmenů myší s degenerativním postižením mozečku. Jedinci jednoho z nich (SCA2) patří mezi GMO, další tři (pcd, CH3 a B6CBA) vznikly přirozenou mutací. Na praktikách používáme mutantní myši Lurcher, odvozené od obou posledních kmenů. Představují tak přirozený model geneticky podmíněné olivocerebelární degenerace. Neurodegenerace je způsobena mutací genu pro delta 2 glutamátový receptor na 6. chromozomu. U heterozygotních jedinců dochází postupně, v průběhu postnatálního života, k zániku Purkyňových buněk mozečku excitotoxickou apoptózou. V důsledku toho podstatně ubývá počet granulárních buněk mozečku a neuronů dolní olivy. Nepostižení homozygoti, myši typu wild, jsou zcela zdraví a slouží jako kontrola, postižení homozygoti nejsou životaschoní. Při praktických cvičeních mají studenti možnost testovat motorické schopnosti mutantních myší typu Lurcher s projevy mozečkové ataxie a narušením kognitivních funkcí v porovnání se zdravými zvířaty. V dalším praktiku studenti porovnávají prostorové učení a paměť v Morrisově vodním bludišti ve skupině zdravých a postižených jedinců.

Závěr. Využití laboratorních zvířat při výuce patologické fyziologie považujeme za velmi přínosné. Kromě myších modelů cerebelární degenerace studenti pracují s laboratorními potkany a králíky, při praktických cvičeních s chirurgickou tématikou si mohou osvojit základy operační techniky, operace na pokusném zvířeti jim umožňuje práci s živými tkáněmi a orgány.

Podporováno VZ MSM 21620816 a COST projektem MŠMT ČR OC 152

ZKUŠENOSTI S VYUŽITÍM SIMULAČNÍCH MODELŮ VE VÝUCE PATOFYZIOLOGIE

Kofránek, J., Matoušek, S.
Ústav patologické fyziologie 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, ČR

Úvod. Multimediální výukové programy se simulačními komponenty jsou výukovou pomůckou, umožňující prostřednictvím výukových simulačních her názorně osvětlit vykládaný problém ve virtuální realitě.

Metodika. Pro vytváření simulačních modelů využitelných ve výuce patofyziologie jsme vytvořili vlastní technologii tvorby výukových simulátorů zobrazitelných v internetovém prohlížeči. Tuto technologii uplatňujeme v internetovém Atlasu fyziologie a patofyziologie [1], kombinujícím výkladové kapitoly s interaktivními animacemi a simulační hry. Výukové simulátory využíváme ve výuce patofyziologie pro vysvětlení významu jednotlivých regulačních okruhů v patogenezi nejrůznějších patologických stavů.

Výsledky. Ukázalo se, že větší pedagogický význam mají spíše jednoduché modely, než složité simulátory s desítkami proměnných. Velký pedagogický význam mají modely, které umožňují rozpojovat jednotlivé regulační okruhy a sledovat chování samostatných regulačních smyček dílčích fyziologických subsystémů. To umožní studentům lépe pochopit význam jednotlivých regulačních okruhů a studovat vliv (rozpojených a zprvu ručně řízených) regulačních vazeb na chování organismu při nejrůznějších patologických poruchách a reakcích na příslušnou terapii. Podle našich zkušeností právě tento přístup vede k lepšímu porozumění významu jednotlivých regulačních smyček a jejich úlohy v patogeneze nejrůznějších onemocnění a chápání patofyziologických principů příslušných léčebných zásahů. Tak například při výkladu fyziologie a patofyziologie oběhu není vhodné začínat simulační hrou se složitým modelem řízení krevního oběhu. Je vhodnější zpočátku zvolit jednoduchý agregovaný model, na němž je možné demonstrovat základní principy struktury a chování krevního oběhu a možnosti regulačního ovlivnění a vysvětlit například rozvoj různých druhů cirkulačního šoku. Pomocí simulační hry s modelem přenosu krevních plynů je možno snadno ozřejmit studentům vliv ventilačně-perfúzních nerovnoměrností na hladiny krevních plynů v arteriální krvi, simulační hra se subsystémem acidobazické rovnováhy např. umožní názorně vysvětlit příčiny vzniku diluční acidózy a kontrakční alkalózy apod.

Závěr. Simulační hry usnadňují pochopení kauzálních souvislostí při rozvoji nejrůznějších patologických stavů a principů jejich možného terapeutického ovlivnění. Ve výukových simulačních hrách tak nachází své moderní uplatnění staré krédo Jana Amose Komenského "Schola Ludus" (škola hrou), které tento evropský pedagog razil již v 17. století.

[1] http://www.physiome.cz/atlas/

Práce je podpořena granty MSM 2C06031 a MSM 0021620806

QUANTITATIVE HUMAN PHYSIOLOGY – ROZSIAHLY MODEL FYZIOLOGICKÝCH REGULACIÍ AKO PODKLAD PRE LEKÁRSKY VÝUKOVÝ SIMULÁTOR

Mateják, M., Kofránek, J.
Ústav patologické fyziologie 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, ČR

Úvod. Model QHP (Quantitative Human Physiology) Hestera, Colemana a spol. [1] patrí k najrozsiahlejším modelom fyziologických systémov (obsahuje 4000 premenných). Jeho štruktúra je na webových stránkach (http://physiology.umc.edu/ themodelingworkshop) a na http://hummod.org/ do všetkých podrobností zverejňovaná ako open source. Popis modelu je však rozčlenený do viac ako dvoch tisícov XML súborov roztrúsených do stoviek adresárov, a z nich špeciálny solver vytvára a spúšťa simulátor. Celková štruktúra modelu a jednotlivé náväznosti sú preto veľmi neprehľadné.

Metodika. Pre prehľadné zobrazenie matematických vzťahov z XML notácie QHP sme preto najprv vytvorili špeciálny softwarový nástroj QHPView. Model sme implementovali v jazyku Modelica, čo viedlo k oveľa prehľadnejšej štruktúre modelu.

Výsledky. Odstránili sme niektoré chyby a model rozšírili najmä o problematiku modelovania vnútorného prostredia a prenosu krvných plynov.

Záver. Rozšírený model QHPGolem Edition je podkladom vytváraného výukového trenažéra „eGolem“, určeného pre lekársku výuku v oblasti klinickej fyziológie akútnych stavov. Na webových stránkach tohto projektu je možnosť taktiež nájsť i aktuálnu štruktúru našej modelicovej implementácie modelu QHP (http://www.physiome.cz/egolem).

[1] Hester L. R., Coleman T., Summers, R., „A multilevel open source model of human physiology.“ The FASEB Journal, 22, p. 756, 2008

Práca podporená grantmi MSM 2C06031 a MSM 0021620806

OD MODELU K SIMULÁTORU V INTERNETOVOM PREHLIADAČI

Privitzer, P., Mateják, M., Šilar, J., Tribula, M., Kofránek, J.
Ústav patologické fyziologie 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, ČR

Úvod. Základom výukového simulátora je identifikovaný simulačný model. Simulačný model, implementovaný v tom najrafinovanejšom vývojovom prostredí ale nie je sám o sebe použiteľný ako výuková pomôcka. Je iba implementáciou formalizovaného popisu modelovanej reality umožňujúci testovať správanie sa matematického modelu pri najrôznejších hodnotách vstupov a hľadať také rovnice a parametre modelu, ktoré by vo zvolených medziach presnosti nakoniec zaistili dostatočne dobrú zhodu správania sa modelu so správaním sa modelovaného systému (identifikácia modelu) Aj po dosiahnutí tohto cieľa je od identifikovaného modelu k výukovému simulátoru ešte pomerne dlhá cesta.
Metodika. Vďaka pokroku v softwarových technológiách sa však objavili nové nástroje nielen pre efektívnejšie vytváranie simulačných modelov, ale taktiež aj prostriedky, uľahčujúce tvorbu vlastných simulátorov s pôsobivým vizuálnym užívateľským rozhraním. S využitím týchto nových nástrojov sme vyvinuli novú technológiu tvorby simulátorov spustiteľných v internetovom prehliadači.

Výsledky. Simulačné modely vytvárame v prostredí nového simulačného jazyka Modelica. Vlastné simulátory sú vytvárané v prostredí Microsoft .NET. Animácie, ovládateľné modelom na pozadí, sú vytvárané pomocou nástroja Microsoft Expression Blend. Simulačné jadro modelu je automaticky vygenerované prekladačom jazyka Modelica pomocou nami originálne vytvoreného generátora kódu C# a je prepojené s riešiteľom algebrodiferenciálnych rovníc [1].

Záver. Celý simulátor je vytvorený ako aplikácia pre platformu Microsoft Silverlight. To umožní v rôznych operačných systémoch spúšťať simulátory ako webové aplikácie, spustiteľné za pomoci internetového prehliadača s nainštalovaným pluginom Silverlight.

[1] Kofránek, J., Mateják M., Privitzer P.: Mefanet report 03, preprint, http://www.mefanet.cz/res/file/articles/web-simulator-creation-technology.pdf, 2010, 1-68

Práca podporená grantmi MSM 2C06031 a MSM 0021620806

INTERNETOVÝ ATLAS FYZIOLÓGIE A PATOFYZIOLOGIE JAKO VÝUKOVÁ POMŮCKA

Matoušek, S., Tribula, M., Privitzer, P., Kofránek, J.
Ústav patologické fyziologie 1. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, ČR

Úvod. Atlas fyziologie a patofyziologie [1] je multimediální výuková pomůcka, která názornou cestou prostřednictvím Internetu s využitím simulačních modelů pomáhá vysvětlit funkci jednotlivých fyziologických systémů, příčiny a projevy jejich poruch.

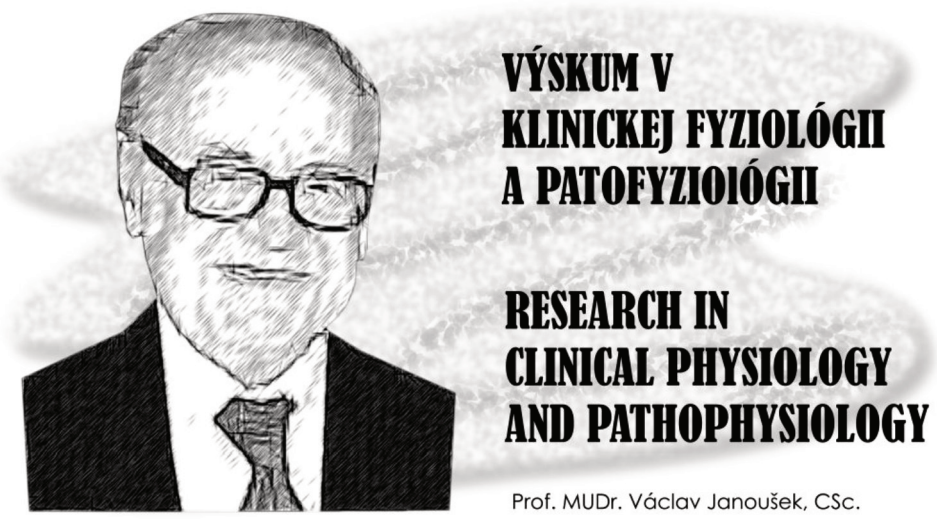
Metodika. Základem vytvářené výukové aplikace, využívající simulační hry a interaktivní animace je scénář, vytvořený zkušeným pedagogem. Pro tvorbu modelů sloužících jako podklad pro simulační hry využíváme speciální softwarové vývojové nástroje (dříve Simulink a nyní jazyk Modelica). Vlastní výukové aplikace jsou vytvářeny v prostředí Adobe Flash (u jednoduchých simulátorů), v prostředí platformy Microsoft .NET (u složitějších simulátorů) a nejnověji v prostředí platformy Silverlight. Do těchto prostředí jsou (většinou pomocí námi vytvořených softwarových nástrojů) převáděny odladěné výukové modely, které propojujeme s interaktivními animacemi, které jsou řízené výstupy modelu. Interaktivní animace vytváříme ve spolupráci s výtvarníky. Při jejich tvorbě využíváme prostředí Adobe Flash a nověji i Microsoft Expression Blend. Vlastní výuková aplikace je zobrazitelná v internetovém prohlížeči (některé složitější simulátory je ale nutno nainstalovat).

Výsledky. Atlas kombinuje interaktivní výkladové kapitoly a simulační hry s modely fyziologických systémů. Uživatelského rozhraní modelů, využívaných jako podklad pro simulační hry, připomíná spíše animované obrázky z lékařských učebnic, než abstraktní regulační schémata využívaná ve výuce bioinženýrů. Na rozdíl od tištěných ilustrací, jsou ale obrázky tvořící uživatelské rozhraní multimediálních simulátorů „živé“ a interaktivní – změny proměnných simulačního modelu se projeví změnou obrázku. Pomocí takto koncipovaných interaktivních ilustrací je možno realizovat simulační hry, které lépe než statický obrázek nebo i prostá animace pomohou vysvětlit dynamické souvislosti ve fyziologických systémech a napomoci především k pochopení příčinných souvislostí v rozvoji patogenez nejrůznějších chorob. Projekt atlasu je otevřený – jeho výsledky jsou volně přístupné na internetu. Je vytvářen v české a anglické verzi. Je součástí elektronických výukových pomůcek v rámci sítě MEFANET (MEdical FAculties NETwork), soustřeďující elektronické učební texty lékařských fakult ČR a SR (http://www.mefanet.cz/) .

Závěr. Naše zkušenosti ukazují, že kvalitní výuková aplikace vyžaduje spolupráci odborníků různých profesí – od zkušených pedagogů, vytvářejících scénář, přes systémové analytiky, vytvářející simulační model, výtvarníky, odpovědné za tvorbu interaktivních animací až po programátory, kteří výsledné dílo "sešijí" do vlastní výukové aplikace.

[1] http://www.physiome.cz/atlas/

Práce je podpořena granty MSM 2C06031 a MSM 0021620806



Klinická fyziológia a aplikovaná patofyziológia

MECHANIZMY PRERUŠENIA SUPRAVENTRIKULÁRNYCH ARYTMIÍ PRI TRIGEMINOKARDIÁLNYCH VAGOVÝCH REFLEXNÝCH MANÉVROCH

Sedláková, E.[1], Beňačka, R.[1], Sedlák, J.[2]

[1]*Ústav patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika Košice, Slovensko*
[2]*Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Košice, Slovensko*

Úvod. Medzi varianty trigeminokardiálnych reflexov patria Valsalvov manéver (VM) a chladová imerzia tváre (CIT). Oba tieto manévre našli rutínne uplatnenie v terapii porúch srdcového rytmu a synkopálnych stavov [1],[2]. Cieľom tejto práce bolo porovnať účinnosť Valsalvovho manévru (VM) a chladovej imerzie tváre (CIT) na konverziu paroxyzmálnych tachykardií, indukovaných pri elektrofyziologickom vyšetrení (EFV).

Metodika. Štúdia zahŕňa 9 dospelých pacientov (4 muži, 5 žien), priemerný vek (34±13), s diagnostikovanou átrioventrikulárnou nodálnou recipročnou tachykardiou (AVNRT), bez organického srdcového postihnutia. Paroxyzmálna tachykardia bola pri EFV indukovaná elektrickou stimuláciou z pravej predsiene alebo z koronárneho sínusu. V prípade nenavodenia tachykardie sa použila stimulácia počas infúzie isoprenalínom (1-5mg/min, i.v., Isoprel, Abbot). Počas tachykardie sa aplikovali nasledovné 3 manévre:1. Valsalvov manéver (VM). 2. chladová imerzia tváre (CIT). 3. kombinácia Valsalvovho manévra a chladovej imerzie tváre. Výsledky sú udávané ako M±SD. Ako signifikantné boli považované rozdiely cestou Wilcoxonovho testu resp. ANOVA ak $P< 0,05$.

Výsledky. Účinkom bradykardických manévrov sa srdcová frekvencia (SF) počas tachykardie znížila v priemere o 43,3 ± 12,2 pulzov za minútu. K signifikantnému bradykardickému účinku dochádzalo v prípadoch bez úspešnej konverzie rytmu len pri aplikácii CIT. K navodeniu sínusového rytmu (SR) došlo pri 9 manévroch. U každého pacienta bol účinný len jeden manéver a to v prípade VM 3 pacienti, CIT 3 pacienti a CIT a VM 3 pacienti. Ku konverzii pomocou VM došlo po 15 ± 7s (8-23s), pri CIT bol sínusový rytmus navodený po 26 ± 11s (9-26s), pri kombinácii VM a CIT po 24 ± 5s. Hodnoty tlaku krvi sa nemenili signifikantne pred a po aplikácii manévrov. Konverzia bola účinnejšia, ak tachyarytmia nebola indukovaná farmakologicky s použitím sympatikomimetika (66% vs. 33%). Elektrofyziologický mechanizmus ukončenia AVNRT bol anterográdny blok vedenia pomalou dráhou v 6 prípadoch a retrográdny blok vedenia rýchlou dráhou v 3 prípadoch.

Záver. V našej štúdii CIT mala rovnakú účinnosť na konverziu rytmu ako Valsalvov manéver. Naviac, bradykardický účinok CIT (172 vs. 156) sa na rozdiel od VM (181 vs. 175) objavil aj v prípadoch bez konverzie rytmu. Pre všeobecnejšie závery však bude potrebné uskutočniť väčší počet meraní.

[1] Waxman, M.B. et al., *Am. J. Cardiol.*, 46, s. 655 – 664, 1980
[2] Blomstrom-Lundqvist, C. et al., *Circulation*, 108, s. 1871 – 1909, 2003.

Podporené grantom VEGA 1/0369/08 Ministerstva školstva SR.

VEGETATÍVNE ÚČINKY TRIGEMINOVÝCH REFLEXOV V EXPERIMENTE A V KLINICKEJ PRAXI

Beňačka, R.[1], Sedláková, E.[1], Krcho, P.[2]
[1]Ústav patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika Košice a [2] Klinika neonatológie, Detská fakultná nemocnica, Košice, Slovensko

Úvod. Stimulácia mechanoceptívnych, termoreceptívnych, alebo nociceptívnych zakončení v extrakraniálnom a intrakraniálnom úseku trigeminovovej aferentácie vyvoláva reflexné odpovede s kardiovaskulárnymi a respiračnými prejavmi a celým radom prevažne vegetatívnych zmien [1]. Mnohé z týchto reflexných prejavov sa zachovávajú počas celkovej anestézie, resp. pri poruchách vedomia vrátane komatóznych stavov.

Signifkantným prejavom tzv. *trigeminokardiálnych reflexov* (TCR) je silná vagová bradykardická reakcia (BR), variabilná hyper- alebo hypotenzná odpoveď, zmeny periférneho prekrvenia, ako aj iné vegetatívne prejavy. TCR sa aktivuje on–demand pri *chladovej faciálnej imerzii* (CFI) s prahom vo fronto-orbitálnej oblasti. CFI spolu so suplementárnym účinkom apnoe spúšťajú TCR počas *ponáracieho reflexu,* ktorý aktivuje i celý rad iných vegetatívnych odpovedí. Rôzne varianty TCR sú spúšťané z maxillárnej a okcipitálnej vetvy n.V [2]. TCR býva pozorovaný pri maxillo-faciálnej chirurgii (LeFort II, LeFort III), v oftalmológii (*okulokardiálny reflex, OCR),* i v neurochirurgii *(*podráždenie meningov, tras-sfenoidálny prístup). Môže byť potencionálnou príčinou ALTE a SIDS u novorodencov. Dráždením kožných a sliznično zakončení maxillárnych i mandibulárnych vetiev je možné vyvolať cirkulačné odpovede rôzneho typu a intenzity v závislosti od lokality, formy dráždenia i živočíšneho druhu: napr. *presorické* alebo *tachykardicko-presorické odpovede* (napr. peridentálne a perineurálne dráždenie v ústnej dutine, stimulácia v oblasti nazálneho filtra) alebo *depresorické* a *bradykardicko – depresorické prejavy* (napr. dráždenie zubnej pulpy a nervov u niektorých druhov, intranazálna chemostimulácia a pod.). Intranazálnym dráždením možno navodiť mimo bradykardie a hypotenzie aj tzv. *trigeminové reflexné apnoe*, laryngospasmus resp. bronchokonstrikčnú reakciu, tzv. Kratschmerov reflex [1]. Apnoickú odpoveď s BR i bez nej, môžeme vyvolať insufláciou chemických iritantov, chladnej vody, elektrickým dráždením sliznice alebo n. etmoidales v antrum nasi. Klinicky i experimentálne známe sú respiračné a cirkulačné odpovede pri aplikácii CPAP a vzduchových impulzov do nosovej dutiny.

Záver. V pozadí klinicky významných polymodálnych prejavov trigeminových reflexných reakcií je rozsiahla sieť centrálnych projekcií trigeminových aferentov ovplyvňujúca rôzne oblasti mozgového kmeňa vrátane ponto-medulárnych respiračných oblastí a autonómnych centier riadiacich kardiovaskulárne a iné vegetatívne mechanizmy [3].

[1] Widdicombe, J., Lee, LY.: *Environ Health Perspect*., 109 (Suppl 4), s. 579–584, 2001.
[2] Valls-Solé, J.: *Clin. Neurophysiol*. 116(10), s. 2255-2265, 2005.
[3] McCulloch,W.M. a spol.: *J. Physiol. (Lond.),* 516, s. 471–484, 1999.

Práca podporená grantom VEGA 1/0369/08 Ministerstva školstva SR.

BIOLOGICKÉ ÚČINKY KYSLÍKA (O_2) PRED A PO JEHO ČIASTOČNEJ IONIZÁCII ($O_2^-\bullet$, $O_2^+\bullet$) V ŠTÚDIÁCH IN VITRO, NA ZVIERATÁCH A U ĽUDÍ

Donič, V.[1] , Engler, I. [2]

[1]Ústav fyziológie UPJŠ LF Košice, [2]Medical Research for Natural Therapy, Salzburg, Austria

Úvod: V poslednom období zaznamenávame rozmach využívania kyslíka pri prevencii a zlepšení psychickej a fyzickej kondície. Vznikajú kyslíkové bary, salóny krásy a fitnes centrá sa vybavujú kyslíkovými koncentrátormi. Napriek tomu že kyslík (O_2) bol objavený pred 230 rokmi a patrí k jedným z najdôležitejších biogénnych prvkov, biologické účinky najme jeho ionizovaných foriem, (ktoré sú nosičmi biologických informácii v podobe elektrických nábojov a fotónov), boli doposiaľ málo preskúmané. Nedostatku kyslíka v organizme sa prisudzuje vznik patologických stavov od bolesti hlavy, nespavosti, zníženia telesnej a psychickej výkonnosti, depresie, až po vznik chorôb z prebytku radikálov a malígnej transformácie buniek [4]. V mitochondriách alebo v prírode počas búrky vznikajú z O_2 ionizáciou kyslíkové ióny ($O_2^-\bullet$, $O_2^+\bullet$). Liečebné účinky ionizovaného vzduchu a pobyty v baniach s výskytom radónu sa využívajú u astmatikov. Hoci metóda ionizácie vzduchu pomocou elektrického iskrového oblúka existovala už dlho, vedci nevedeli ako ionizovať čistý kyslík. Navyše sa predpokladalo, že životnosť takýchto iónov bude príliš krátka nato, aby mohli mať biologický účinok. Preto sa výskum prestal uberať týmto smerom. Ivan Engler v roku 1980 navrhol prístroj pre ionizáciu medicínskeho kyslíka (tvz. „Oxygen Ion 3000 by Dr.Engler“). Použil špeciálnu plazmovú komoru s vysokým napätím, do ktorej vháňal čistý kyslík. Podľa polarity na elektródach kde plazma vznikala, bolo možné obohatiť medicínsky kyslík (O_2) pozitívnymi ($O_2^+\bullet$) alebo negatívnymi iónmi ($O_2^-\bullet$) [1]. Merania ukázali, že životnosť týchto iónov je oveľa dlhšia ako sa pôvodne predpokladalo. Tým sa otvorila cesta k výskumu biologických účinkov kyslíka obohateného o femto – piko koncentrácie ionizovaných kyslíkových druhov a položili základy jeho liečebného využitia v medicíne pod názvom „Terapia ionizovaným kyslíkom (slov. TIO_2 alebo angl. I O_2Th/Engler)“ [1].

Výsledky. V práci predkladáme súhrn výsledkov štúdii in vitro, na zvieratách a u ľudí, ktoré sme uskutočnili na Ústave fyziológie v Košiciach a na ďalších pracoviskách na Slovensku a v Rakúsku. Cieľom bolo vedeckými metódami dokázať, či jednotlivé ionizované formy kyslíka majú rozdielne biologické účinky, ktoré je možné v praxi využiť. V Košiciach na UPJŠ LF boli uskutočnené fotometrické merania a porovnané absorpčné spektrá čistej deionizovanej vody prebublávanej čistým kýslíkom a následne obohateným jednotlivo o jeho ionizované formy ($O_2^-\bullet$, $O_2^+\bullet$) pomocou prístroja (Oxygen Ion 3000 by Dr Engler). Schopnosť vytláčať oxid uhoľnatý z väzby na hemoglobín (COHb) z ľudskej krvi pomocou ionizovaných foriem kyslíka bola hodnotená spektrofotometricky v experimentoch in vitro. V Salzburgu na Ústave biofyziky, NAWI, sme sledovali účinok jednotlivých foriem kyslíka na transmembránové kľudové potenciály (TMRP) tkáňových kultúr ľudských pľúcnych fibroblastov WI38, ktoré boli vystavené rádioaktívnemu radónu resp. transformované opičím vírom na VA13 bunky podobné

rakovinovým bunkám [2]. V Martine na Ústave patofyziológie na experimentoch na morčatách sme sledovali efekt dlhodobej expozície pľúc a srdcového svalu počas inhalácie jednotlivých foriem kyslíka. Hodnotené boli rözne antioxidačné enzymy, histologia a váženie pľúc post mortem [3]. Na Klinike Pracovného lekárstva UPJŠ LF v Košiciach u ľudí s Raynauldovým syndrómom bol pomocou prstovej pletyzmografie sledovaný vazodilatačný účinok a vplyv inhalácie jednotlivých ionizovaných foriem kyslíka na sympatikový nervový systém. Na onkologickej Klinike UPJŠ LF u pacientov s rádioterapiou sa aplikovala inhalácia kyslíka s prímesou $O_2^+\bullet$ a sledovali sa zmeny tonusu autonómneho nervového systému pomocou prístroja „VNS Diagnosis 3000 by Dr Engler“. V inštitúte Dr. Kleefa vo Viedni počas hypertermickej terapie pacientov s rozličnými formami rakoviny sme aplikovali inhaláciu jednotlivých ionizovaných foriem kyslíka a sledovali zmeny tonusu autonómneho nervového systému pomocou „VNS Diagnosis 3000 by Dr Engler“. Na VUSCH v Košiciach, u pacientov v pooperačnom období s preukázanou pľúcnou hypertenziou bol sledovaný efekt inhalácie pozitívne a negatívne ionizovaných foriem kyslíka a jej účinok na výšku krvného tlaku objektívne meranom zavedeným Schwan - Ganzovým katétrom.

Záver. V uvedených štúdiách in vitro, na zvieratách a u ľudí, sa medicinsky kyslík (O_2) obohatený o ióny ($O_2^-\bullet$ alebo $O_2^+\bullet$) ukázal ako biologicky prospešnejší v porovnaní s čistým kyslíkom (O_2). Zistili sme, že kyslík obohatený o femto-piko koncntráciu $O_2^-\bullet$ účinkuje u ľudí vagotonicky a znižuje hladinu serotonínu, ale ak je obohatený o $O_2^+\bullet$ učinkuje sympatikotonicky a zvyšuje hladinu serotonínu, pričom zároveň funguje ako lapač voľných radikálov. Absorpčné spektrum kyslíkovými ionmi obohatenej zmesi používanej pri TIO_2 leží medzi 200-500 nm. Podľa pravidiel rezonancie účinkuje preto TIO_2 pravdepodobne cez štruktúry medzibunkovej matrix zlepšením tranzitnej dráhy k bunkám a od buniek a cez mitochondriálne enzymy zlepšuje produkciu ATP. Takto priaznivo ovplyvňuje energetickú bilanciu v bunkách organizmu a tým aj jeho vegetatívnu reguláciu. Výsledky dosiahnuté vďaka ionizáciou vylepšeným vlastnostiam medicínskeho kyslíka sú pozoruhodné. Preto je potrebné, aby sme sa ďalej venovali tomuto výskumu v rámci nášho novozaloženého centra excelentnosti CEEPM.

[1] Engler, I.: Handbook of Ionized Oxygen Therapy, *Ärzteforschung für Naturheilverfahren , Salzburg*, 3rd Edition, 199 s., 2009
[2] Engler, I., et al., *J. Exp. Ther. Oncol.,* 2 (8), s. 157-165, 2009
[3] Čalkovská, A., et al., *J. Physiol. Pharmacol.*, Suppl. 6., s. 173-181, 2008
[4] Warburg, O., *Science,* 123, s. 309-314, 1956

OBEZITA A SPÁNKOVÉ PORUCHY DÝCHANIA

Grešová S. , Bačová I., Štimmelová J., Peregrim I., Donič V., Tomori Z.
Ústav fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika Košice, Slovensko

Úvod. Pre obštručný spánkový apnoe hypopnoe syndróm (OSAHS) je centrálna obezita najvýznamnejším rizikovým faktorom. Epidemiologické štúdie dokumentovali, že obštrukčný spánkový apnoe syndróm (OSA) sa vyskytuje približne u 40% obéznych osôb, a približne 70% pacientov s OSA je obéznych. Cieľom práce bolo zistiť závislosť stupňa závažnosti OSAHS u hypertenzných pacientov od indexu telesnej hmotnosti (BMI).

Metodika. Sledovaný súbor predstavoval 116 subjektov. Prístroj Cardiotens firmy Meditech (Budapešť) bol použitý paralelne s polysomnografom (Alice 3), na kombinované 24 hodinové meranie TK. Pacienti boli podľa apnoicko- hypopnoického indexu (AHI) rozdelení do šiestich skupín: 1) pacienti s AH bez OSAHS s AHI≤5/h, (n=16, BMI=30,5 ±5,3 kg/m^2), 2) pacienti s AH a ľahkým OSAHS (I. stupeň OSAHS) s 5<AHI ≤20/h, (n=25, BMI=29,9 ±3,8 kg/m^2), 3) pacienti s AH a stredne ťažkým OSAHS (II. stupeň OSAHS) s 20<AHI ≤40/h, (n=23, BMI=33,3±6,9 kg/m^2), 4) pacienti s AH a ťažkým OSAHS (III. stupeň) s AHI>40/h, (n=26, BMI=35,2±6,4 kg/m^2), 5) subjekty ako kontroly voči pacientom bez AH a OSAHS, (n=15, BMI=26,5±3,2 kg/m^2), 6) špeciálna skupina závažného stupňa SAHS liečeného pomocou CPAP, (n=11, BMI=36,2±7,7 kg/m^2).

Výsledky. V skupinách pacientov so zvyšujúcim sa stupňom OSAHS sme zaznamenali postupne sa znižujúci percentuálny výskyt primeranej hmotnosti až po 0% v najťažšej skupine s III. stupňom OSAHS. Signifikantný nárast BMI bol u všetkých skupín pacientov voči skupine kontrolnej: AH (P<0,05); AH+ I. stupeň OSAHS (P<0,05); AH+II. stupeň OSAHS (P<0,01); AH+III. stupeň OSAHS (P<0,0001); AH+III. stupeň OSAHS+CPAP (P<0,01). BMI pozitívne koreloval s AHI (r=0,322; P<0,01) s denným systolickým (d AvgSTK 140,4±7,0 mmHg) (r=0,409; P<0,001) a diastolickým krvným tlakom (d AvgDTK 86,8±7,8 mmHg) (r=0,389; P<0,001).

Záver. Z celkového počtu hypertenzných pacientov s OSAHS bolo 68,3% pacientov obéznych. Postupné zvyšovanie počtu apnoicko-hypopnoických epizód a krvného tlaku v závislosti od indexu telesnej hmotnosti viedlo k potvrdeniu vzťahu medzi OSAHS u hypertenzných pacientov a rastúcou telesnou hmotnosťou.

ÚČINOK LIEČBY PACIENTOV S OBŠTRUKČNÝM SPÁNKOVÝM APNOE PRÍSTROJOM AUTO-CPAP

Peregrim I., Grešová S., Tomori Z., Donič V.
Ústav fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika Košice, Slovensko

Úvod. Obštrukčné spánkové apnoe (OSA) je charakterizované opakovanými epizódami úplnej alebo čiastočnej obštrukcie horných dýchacích ciest počas spánku, ktoré vedú k apnoickým, resp. hypopnoickým pauzám. Cieľom práce bolo zistiť účinok auto-CPAP na niektoré polysomnografické parametre, ktoré charakterizujú závažnosť obštrukčného spánkového apnoe.

Metodika. Každý pacient (n= 38) podstúpil dva štandardné celonočné polysomnografické vyšetrenia, pričom pri druhom bol použitý aj auto-CPAP. Záznam bol hodnotený programom Alice 4 a bol vizuálne kontrolovaný.

Výsledky. Sledovali sme vplyv auto-CPAP na 3 polysomnografické parametre: AHI (apnoe-hypopnoe index, t.j. index počtu apnoických a hypopnoických páuz za hodinu spánku), ODI (oxygen-desaturačný index, t,j. počet 3%-ných a vyšších desaturácií za hodinu spánku) a priemernú SaO2 (priemernú saturáciu krvi kyslíkom). Po použití auto-CPAP sa AHI znížilo z 60±19/hod na 6,2±7,2/hod, ODI z 60±20/hod na 13±12/hod a priemerná SaO2 sa zvýšila z 91,7±4,3% na 93,9±2,5% ($P< 0,001$ pre všetky tri parametre).

Záver. Zistili sme, že po použití auto-CPAP u pacientov s obštrukčným spánkovým apnoe došlo k výraznému zlepšeniu všetkých troch nami sledovaných polysomnografických parametrov.

CHIRURGICKÁ LIEČBA MITRÁLNEJ REGURGITÁCIE. HOSPITALIZAČNÁ A ROČNÁ POOPERAČNÁ MORTALITA

Lukačín, Š., Schusterová, I., Sabol, F., Jevčáková, J., Vargová, H.
Kardiochirurgické oddelenie, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb a. s., Košice, Slovenská republika

Úvod. Porovnali sme hospitalizačné a ročné výsledky plastických operácií mitrálnej chlopne u pacientov s IMR a NIMR. Porovnali výskyt komorbidít a frekvenciu včasnej mortality.

Metodika. Sledovali sme 82 pacientov s rekonštrukciou mitrálnej chlopne rôznymi technikami, zaradených do dvoch skupín podľa etiológie mitrálnej regurgitácie. V skupine s IMR bolo 51 (62,2%), a v skupine s NIMR bolo 31 (37,8%) pacientov. Diabetes mellitus bol u 21 (41,2%, skupina IMR) a 4 (12,9%, skupina NIMR); chronická renálna insuficiencia bola u 11 (21,6%, skupina IMR) a 2 (6,5%, skupina NIMR), infarkt myokardu bol u 31 (60,8%, skupina IMR) a 2 (6,5%, skupina NIMR), CHOPBCH bola u 15 (29,4%, skupina IMR) a 7 (22,6%, skupina NIMR) prípadov. Prežívanie sme hodnotili Coxovým modelom proporcionálnych rizík v závislosti od 9 simultánnych premenných: ischemická versus neischemická mitrálna regurgitácia, vek, pohlavie, počet komorbidít, ejekčná frakcia, NYHA triedy, ischemická choroba, reoperacia a čas po operácií.

Výsledky. Podľa univariabilnej analýzy u pacientov s ischemickou mitrálnou regurgitáciou bol vyšší vek, vyššia komorbidita ($P < 0,05$, s výnimkou CHOPBCH), nižšia ejekčná frakcia, nižšia trieda NYHA, echokardiografické vyšetrenie poskytlo nevýznamné rozdiely. Nemocničná mortalita bola 7,8% (4 z 51) v skupine s ischemickou a 6,5% (2 z 31) v skupine s neischemickou mitrálnou regurgitáciou. Z hľadiska prežívania boli dôležité z komorbidít chronický renálna insuficiencia (66% u exitovaných oproti 12% prežívajúcich), diabetes mellitus (83,3% oproti 26,7%). Infarkt myokardu bol štatisticky nevýznamný. Prípady pooperačného zlyhania obličiek a multiorgínového zlyhania boli v oboch skupinách podobné (nesignifikantné). Stupeň mitrálnej regurgitácie počas kontrolovaného obdobia sa medzi skupinami nelíšil štatisticky významne.

Záver. Napriek viacerým komorbiditám postihujúcich pacientov s ischemickou MR, rekonštrukcie mitrálnej chlopne dávajú porovnávateľne dobré výsledky ako pri neischemickej (degeneratívne) MR. Agresívny prístup k oprave funkčnej ischemickej MR má dobré a trvalé výsledky.

PATOFYZIOLOGICKÉ ASPEKTY ISCHEMICKÉHO POSTCONDITIONINGU PRI AKÚTNOM INFARKTE MYOKARDU

Sedláková, E.[1], Beňačka, R.[1], Sedlák, J.[2]

[1]*Ústav patologickej fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika Košice, Slovensko*
[2]*Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Košice, Slovensko*

Úvod. Reperfúzia môže viesť k aditívnemu poškodeniu myokardu, nasledujúcemu po fáze ischémie, tzv. repefúznemu poškodeniu. Reperfúzne poškodenie zahrňuje mikrovaskulárnu dysfunkciu, znížený myokardiálny prietok, metabolickú dysfunkciu, nekrózu myocytov a apoptózu. Jedným z patofyziologických mechanizmov ako ovplyvniť reperfúzne poškodenie je tzv. postconditioning. Ide o krátke epizódy reperfúzie, striedajúce sa s epizódami reoklúzie vo včasnej fáze reperfúzie.

Vplyv postconditioningu sa realizuje prostredníctvom endogénnych mechanizmov, ktoré zahrňujú: oxid dusnatý, adenosín, bradykinín, opioidy, zápalové cytokíny, tkaninový faktor, kinázy, K^{ATP} kanály, mitochondriálne PTP (permeability transition pore). Pravdepodobne ide o komplexný proces s účasťou viacerých ciest. Výsledkom postconditioningu je redukcia veľkosti infarktového ložiska, zmiernenie omráčenia myokardu v rizikovej oblasti i zníženie výskytu arytmií v reperfúznej fáze.

Záver: Poznanie mechanizmov účinku postconditioningu umožňuje rozvoj terapeutického uplatnenia postconditioningu i jeho farmakologickej facilitácie.

Práca podporená parciálne grantom VEGA 1/0369/08 Ministerstva školstva SR.

MOŽNOSTI VYUŽITIA PROBIOTÍK V PREVENCII A TERAPII ALERGICKÝCH OCHORENÍ

Žofčáková J., Supuková A., Bomba A.
Ústav experimentálnej medicíny LF UPJŠ v Košiciach, Slovensko

Výskyt alergických ochorení za posledné desaťročia niekoľkonásobne vzrástol, pričom sa predpokladá, že v nasledujúcom desaťročí bude alergiou postihnutý každý druhý jedinec. Tento nadmerný nárast počtu alergikov v industrializovaných krajinách sa pripisuje predovšetkým nedostatku mikrobiálnych podnetov v detskom veku. Mikroflóra gastrointestinálneho traktu predstavuje hlavný zdroj stimulov z vonkajšieho prostredia, ktoré sú nevyhnutné pre správny vývin imunitného systému po narodení [1]. Probiotiká ako živé mikrobiálne potravinové doplnky, ktoré pozitívne ovplyvňujú zdravie príjemcu [2], sú predmetom záujmu viacerých štúdií zaoberajúcich sa terapiou rôznych foriem alergie. Imunologická báza alergie vychádza zo zvýšenej expresie Th2 lymfocytov a zvýšenej sekrécie cytokínov IL-4, IL-5 a IL-13, výsledkom čoho je alergický zápal v postihnutom orgáne [3]. Doterajšie poznatky o schopnosti probiotík ovplyvňovať jednotlivé súčasti imunitného systému logicky vedú k ich experimentálnemu využitiu pri potlačení alergickej Th2 odpovede. Na základe uskutočnených experimentálnych štúdií bolo jednoznačne preukázané, že rôzne kmene probiotík stimulujú imunokompetentné bunky k rôznemu cytokínovému profilu u zdravých jedincov. Zároveň sa však udáva, že ten istý kmeň probiotík je schopný potlačiť zápalovú odpoveď u alergikov, a naopak stimulovať imunitný systém u zdravých jedincov [4].

Využitie probiotík pri liečbe atopických ochorení by mohlo nájsť uplatnenie hlavne v rannom detstve, kým sa imunitný systém ešte len vyvíja, čo dokazuje aj fakt, že u dospelých alergikov neboli zaznamenané protektívne účinky probiotík [5]. V súčasnosti sa intenzívne skúma, ktorý probiotický kmeň, pri ktorom ochorení a v akom období je vhodné použiť.

[1] Björkstén, B., *Springer Semin. Immun.*, 25, s. 257 – 270, 2004.
[2] Isolauri, E. et al., 2000, *Clin. Exp. Allergy*, 30 (11), s. 1604 – 1610, 2000.
[3] Prescott, S. L., Björkstén, B., *J. Allergy Clin Immunol*, 120, s. 255 – 262, 2007.
[4] Laiho, K. et al*., Br. J. Nutr.,* 88, Suppl. 1, 19 – 27, 2002.
[5] Rautava, S. et al., *J. Allergy Clin. Immunol.*, 116, s. 31 – 37, 2005.

Práca podporená grantom MŠ SR VEGA 01/0372/10

ÚČINOK PROBIOTÍK NA ĽUDSKÝ ORGANIZMUS

Čokášová, D.[1], Strojný, L. [1], Bomba, A.[1], Siegfried, L.[2]
[1]Ústav experimentálnej medicíny a [2]Ústav lekárskej mikrobiológie a klinickej mikrobiológie LF UPJŠ, Košice, Slovensko

Úvod. Probiotické mikroorganizmy by mohli byť použité v prevencii kardiovaskulárnych a nádorových ochorení. Ich efekt v prevencii týchto ochorení môže mať tri cesty: ich modulácia lipidového metabolizmu, anti-aterosklerotický a antioxidačný účinok a u nádorových ochorení ich modulácia črevného ekosystému, imunostimulačný, anti-karcinogénny a modulačný účinok na fyziologický stav organizmu.

Probiotiká chránia pred niektorými druhmi rakoviny (napr. rakovina hrubého čreva, prostaty, žalúdka). Už dlhší čas je akceptovaná predstava, že baktérie zohrávajú významnú úlohu v procese vzniku a vývoja kolorektálneho karcinómu. Protektívny účinok baktérií mliečneho kvasenia spočíva v posilnení imunitného systému hostiteľa, supresii rastu a aktivity intestinálnych mikróbov produkujúcich karcinogény a promotory. Viažu karcinogény a produkujú antimutagénne komponenty. Suplementácia potravy pomocou kmeňov lactobacilla vedie k zníženiu fekálnej aktivity beta-glukuronidázy, nitroreduktázy, azoreduktázy, ktoré sa zúčastňujú premeny prekarcinogénov na karcinogény. Probiotiká podporujú imunitu, majú imunomodulačný účinok. Použitie probiotických baktérií vedie k stimulácií nešpecifickej imunity, hlavne fagocytózy, ale aj humorálnej imunity, k zvýšeniu produkcie sekrečného Ig A, cytokínov TNFα, IL-6, IL-2, IL-5, IL-1. Pozorovala sa tiež reverzia vekom spojeného poklesu cytokínov, aktivácia T-lymfocytov a modulácia pomeru Th1 a Th2 subpopulácie lymfocytov. Probiotiká majú priaznivý vplyv na zníženie hladiny cholesterolu v krvi a arteriálnej hypertenzie. Ich protektívny účinok sa začína využívať pri infekcií vyvolanej Helicobacter pylori. Probiotiká prispievajú k prevencii a terapii hnačiek – použitie probiotík v prevencií a liečbe hnačky sa opiera jednak o teoretické predpoklady a tiež o výsledky viacerých klinických štúdií. Baktérie mliečneho kvasenia sa podieľajú na úprave dysmikróbie, kompetujú o substrát s patogénnymi baktériami, produkujú bakteriocíny, zvyšujú transepiteliálnu rezistenciu. Ich enzymatická aktivita ovplyvňuje hnačku aktiváciou alebo deaktiváciou metabolitov, ktoré hnačku vyvolávajú. Produkcia mastných kyselín s krátkym reťazcom, ktoré sú dôležité pre výživu črevných buniek sliznice, tiež prispieva k ich antidiaroickému účinku.

Záver. Typickým cieľom probiotickej liečby sú infekčné a postantibiotické enterokolitídy, akútne vírusové hnačky, ako aj idiopatické črevné zápaly, infekcia Helicobacer pylori. Z ďalších účinkov je to prevencia alergií a atopickej dermatitídy, karcinogenézy, vplyv na lipidový metabolizmus, ako aj prevencia nekrotizujúcej enterokolitídy a zubného kazu. Probiotiká sa považujú za bezpečné, nakoľko ide o nepatogénne mikroorganizmy. Za rizikové sa považuje dlhodobé podávanie vysokých dávok probiotík u pacientov s autoimunitnými ochoreniami, ako aj s nezrelou alebo narušenou imunitou.

Práca podporená grantmi MŠ SR VEGA 01/0372/10 a AV 4/0028/07.

MECHANIZMUS ÚČINKU PROBIOTÍK

Supuková, A., Supuka, P., Salaj, R., Brandeburová, A.
Ústav experimentálnej medicíny Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika Košice, Slovensko

Probiotiká sa efektívne využívajú v prevencii a terapii chorôb u ľudí (1) a hospodárskych zvierat (2). Sú súčasťou funkčných potravín pre ľudí. Najčastejšie sa na probiotické účely využívajú baktérie mliečneho kvasenia, medzi ktoré patria zástupcovia rodov Lactobacillus, Bifidobacterium, Propionibacterium, Enteroccocus, Bacillus. Mechanizmus účinku probiotík nie je v súčasnosti úplne objasnený. Ale už dnes vieme, že jedným z dôležitých faktorov je vzájomná interakcia medzi probiotickou baktériou (molekulami jej bunkovej steny) a bunkami hostiteľa (črevné baktérie, epiteliálne bunky čreva) ako aj komunikácia medzi nimi, ktorú môžu zabezpečiť iba živé probiotické bunky. Hoci sú niektoré vlastnosti probiotík rovnaké, medzi jednotlivými kmeňmi existujú veľké rozdiely, ktoré bude potrebné odhaliť jednotlivo.

Dnes je známe, že probiotické baktérie pôsobia hlavne prostredníctvom ovplyvnenia imunitného systému. S mikroorganizmami prítomnými v čreve sú v kontakte intestinálne epiteliálne bunky, ktoré ich dokážu rozpoznať a spustiť celú kaskádu molekulárnych imunologických obranných mechanizmov. Zistilo sa, že veľmi dôležitú úlohu v imunologickom efekte probiotík zohrávajú bifidobaktérie. Svojou prítomnosťou dokážu probiotické baktérie potlačiť symptómy a ovplyvniť imunitnú odpoveď aj u ochorení, ktoré sú geneticky fixované. Na priepustnosť črevnej mukózy vplývajú baktérie prítomné v čreve. Vplyvom mnohých patogénnych baktérií, niektorých zložiek potravy, alebo liekov dochádza k narušeniu tejto bariéry a cez poškodené epiteliálne bunky čreva prechádzajú baktérie a zložky potravy do tela. Zistilo sa, že živé bunky laktobacilov zabraňujú poškodeniu a obnovujú poškodenú bariéru črevnej mukózy.

Ďalším skúmaným mechanizmom pôsobenia probiotík je kompetetívne vytesňovnie baktérií alebo vírusov, kedy celé živé probiotické bunky dokážu znížiť adhéziu patogénov k povrchu čreva ovplyvnením rozpoznávacích miest prítomných na povrchu epiteliálnych buniek a sú schopné zablokovať prechod patogénov cez vrstvu mukózy čreva. Mechanizmus adherencie môže byť špecifický a nešpecifický (3). Probiotiká ovplyvňujú črevnú mikroflóru aj prostredníctvom uvoľňovaných antibakteriálnych látok. Okrem kyseliny mliečnej a H_2O_2 produkujú mnohé kmene (napr. L.acidophilus LA-5) antibakteriálne látky – bakteriocíny, ktoré účinne inhibujú napríklad niektoré kvasinky druhov Candida a Kluyveromyces, ako aj niektoré plesne, E.coli, testované kmene druhu Bacillus, Micrococcus, Corynebakteria, Lactobacillus, Listeria monocytogenes, Yersinia enterocolitica a ďalšie v závislosti od použitého kmeňa probiotickej baktérie.

OXIDAČNÝ STRES AKO JEDEN Z FAKTOROV PODIEĽAJÚCICH SA NA ROZVOJI ATEROSKLERÓZY

Salaj, R., Pramuková, B., Bomba, A.
Ústav experimentálnej medicíny Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika Košice, Slovensko

Voľné radikály sú bežnou súčasťou biochemických pochodov v živých systémoch. Vznikajú v rade fyziologických reakcií v ľudskom tele, napr. pri uvoľňovaní energie v mitochondriách alebo pri oxidačnej deaminácií aminikyselín [1]. Ak sa naruší rovnováha medzi produkciou voľných radikálov a ich zánikom, dochádza k poškodeniu dôležitých štruktúr živého organizmu, ako sú bielkoviny, lipidy, sacharidy, nukleové kyseliny, ako aj narušeniu bunkovej rovnováhy. Bunky trpia takzvaným oxidačným stresom. Dôsledkom oxidačného stresu dochádza k zmene chemických, fyzikálnochemických a biologických vlastnosti daných štruktúr. V súčasnosti je známych mnoho chorôb ktorých patogenéza a progresia sa dáva do súvislosti s pôsobením voľných radikálov. Patria k ním kardiovaskulárne či nádorové ochorenia, diabetes mellitus, zápalové procesy, ako aj ďalšie iné. Jednou z najčastejších príčin chorobnosti a úmrtnosti v modernej spoločnosti je ateroskleróza a jej komplikácie (predovšetkým ischemická choroba srdca, náhla cievna mozgová príhoda, angína pectoris, infarkt myokardu). Ide o dlhodobo sa vyvíjajúce ochorenie, pri ktorom sa poškodzujú cievne steny vytvorením aterosklerotického plátu.

Ateroskleróza vedie k postupnému zužovaniu priesvitu cievnej steny a k strate nezmáčavého povrchu endotelovej výstelky, zatiaľ čo trombus, vytvorený na takomto teréne, vyvolá rýchly uzáver cievy [2]. Z vedeckých poznatkov je známe, že endotelová dysfunkcia a porucha endotelu sa uplatňujú v počiatočných štádiách rozvoja aterosklerotického procesu. K poškodeniu endotelu môže dôjsť z dôsledku pôsobenia rôznych faktorov. Podieľajú sa na tom, ako chemické, imunologické, metabolické, tak aj infekčné a iné. Jednoznačne sa dá uviesť, že etiológia aterosklerózy je multifaktoriálna. Poškodeným endotelom lepšie prenikajú lipidy a lipoproteíny, ktoré následne infiltrujú cievnu stenu, čím urýchľujú proces aterogenézy. Poškodený endotel má aj slabšiu antiagregačnú schopnosť, čo postupne vedie k agregácii krvných doštičiek na jeho povrchu. Na týchto vymenovaných procesoch sa rôznymi mechanizmami uplatňuje pôsobenie voľných radikálov.

[1] Zima, T. et al., Laboratorní diagnostika, Druhé, doplnené a přepracované vydání, Galen, s. 339 - 347, 2007 ISBN 978-80-7262-372-3
[2] Racek, J. et al., Klinická biochemie, Druhé, přepracované vydání, Galen, s. 173-184, 2006 ISBN 80-7262-324-9

TRENDY V EXPERIMENTÁLNEJ PATOFYZIOLÓGII

TRENDS IN EXPERIMENTAL PATHOPHYSIOLOGY

Prof. MUDr. Jaromír Mysliveček, DrSc.

Experimentálna fyziológia a patofyziológia

EXPRESSION OF SELECTED ACID-RESPONSIVE ION CHANNELS IN THE AFFERENT NEURONS INNERVATING THE ESOPHAGUS

Surdeníková, L. [1,2], Ru, F. [2], Kollárik, M. [1,2]

[1]Jessenius Medical School, Comenius University, Martin, Slovakia, [2]The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, kollarik@jhmi.edu

Respiratory complications of gastroesophageal reflux disease (GERD) such as cough and bronchoconstriction are thought to be mediated, at least in part, by activation of the vagal afferent nerves innervating the esophagus. Clinical studies indicate that acid is one of the key mediators responsible for pathogenesis of the respiratory complications in GERD. However, the ion channels underlying the sensory transduction of acid in the esophageal afferent nerves are incompletely understood. Here we evaluated the expression pattern of two major ion channels implicated in the sensory acid sensitivity, Transient Receptor Potential V1 channel (TRPV1) and Acid Sensing Ion Channel 3 (ASIC3) in the vagal afferent nerves innervating the esophagus. The afferent neurons projecting into the esophagus were retrogradely labeled by injection of neuronal tracer DiI into surgically exposed cervical esophagus in the mice and guinea pigs. The vagal sensory ganglia were harvested, dissociated and DiI-labeled neurons were individually collected for the single cell RT-PCR analysis. In the guinea pig, the vagal afferent neurons are located in two embryonically and anatomically distinct nodose and jugular ganglia. In the mouse nodose and jugular neurons form a single anatomical structure termed nodose/jugular complex. We found that TRPV1 is extensively expressed in the vagal afferent neurons innervating the esophagus. In the mouse the mRNA for TRPV1 was detected in 42 % (20/48) of the esophagus-specific vagal afferent neurons. In the guinea pig, 42% (28/67) nodose and 78% (56/72) jugular esophagus-specific vagal neurons expressed TRPV1. In the mouse ASIC3 was detected almost exclusively in the TRPV1(-) subset (29%, 9/28) of the esophagus-specific vagal neurons (only 1/20 of the TRPV1(+) neurons expressed ASIC3). This was similar to the ASIC3 expression pattern noted in the whole (non-labeled) vagal afferent neuronal population where 36%(9/25) TRPV1-positive neurons, but only 3/33 TRPV1-negative neurons expressed ASIC3. In contrast to the mouse, ASIC3 mRNA was detected in 67% (10/15) of the guinea pig vagal jugular TRPV1(+) esophagus-specific neurons. We conclude that both TRPV1 and ASIC3 are expressed in the vagal afferent neurons innervating the esophagus in mouse and guinea pig. Our data indicate that the expression pattern of TRPV1 and ASIC3 is different between the these species. In the mouse, ASIC3 and TRPV1 are detected in separate non-overlapping neuronal populations. In contrast, in the guinea pig ASIC3 and TRPV1 are co-expressed in a subset of vagal neurons innervating the esophagus. Our results may aid identification of drug targets for the treatment of vagally mediated respiratory complications in GERD.

Supported by Department of Health Grant 2007/54-UK-15 and VEGA 1/0018/08.

THE EFFECT OF LONG-TERM CONTINUOUS LIGHT EXPOSURE ON BLOOD PRESSURE AND VASCULAR REACTIVITY IN THE RAT

Török, J.[1], Zemančíková, A.[1],Vranková, S.[1], Krajčirovičová, K.[2], Paulis, Ľ.[1,2], Pecháňová, O.[1], Šimko, F.[2]

[1]Institute of Normal and Pathological Physiology Slovak Academy of Sciences, [2]Institute of Pathophysiology, School of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovak Republic

Objective. Exposure of rats to continuous light results in hypertension development. There is shortage of data on peripheral blood vessels function in this particular model of hypertension. We investigated whether 6-week exposure of Wistar rats to continuous 24h/day light can deteriorate vascular function with the focus on potential protection by vasoactive drugs.

Method. Experiments were performed on male adult normotensive Wistar rats divided into five groups: a/control Wistar rats - exposed to normal light/dark cycle (12h/day light, 12h/day dark); b/ rats exposed to continuous light (24h/day); c/ control rats + N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME); d/ Wistar rats exposed to continuous light + L-NAME; e/ Wistar rats exposed to continuous light + L- NAME + captopril. Blood pressure was measured weekly by tail-cuff technique. Rings of isolated thoracic aortas were suspended in organ baths containing modified Krebs solution and connected to a force-displacement transducer for the recording of isometric tension. Nitric oxide synthase (NOS) activity was determined by measuring the function of [^{3}H]-citrulline from L-[^{3}H]-arginine in the heart and kidney.

Results. The prolonged exposure of Wistar rats to continuous light for 6 weeks, beginning at 12 weeks of age, induced elevation of blood pressure from 124±1 mm Hg (controls) to 151±1mm Hg. In controls, L-NAME treatment increased blood pressure to 173±1 mmHg, and in rats with continuous light even to 183±1 mmHg. Simultaneous treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor, captopril, normalized blood pressure despite continuous light exposure. Continuous light application induced deterioration of endothelium-dependent relaxation in isolated rings of the thoracic aorta. Also L-NAME administration alone or in combination with continuous light decreased endothelium-dependent relaxation. His inhibitory effect was partially reversed by the simultaneous captopril administration. Moreover, continuous light exposure, as well as L-NAME treatment or their concomitant action, increased sensitivity of aortic smooth muscle to exogenous noradrenaline. Continuous light exposure, as well as L-NAME treatment, did not influence NOS activity in the heart and kidney.

Conclusion. The results indicate that long lasting exposure of Wistar rats to continuous light results in elevation of blood pressure and diminution of vascular responses to vasoactive drugs.

The study was supported by VEGA grants No. 2/0193/10 and 1/0187/10.

DLOUHODOBÉ PŘEŽÍVÁNÍ SOLIDNÍHO EMBRYONÁLNÍHO MOZEČKOVÉHO TRANSPLANTÁTU U MYŠÍ TYPU LURCHER A WILD

Cendelín, J., Korelusová, I., Vožeh, F.
Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova, Česká republika

Úvod: Mutantní myši typu Lurcher jsou modelem olivocerebelární degenerace, jejíž příčinou je mutace genu pro δ2 podjednotku glutamátového receptoru. U heterozygotů (+/Lc) dochází ke ztrátě Purkyňových buněk mozečku. Sekundárně ubývá granulárních buněk mozečku a neuronů dolní olivy. Homozygotní kombinace (Lc/Lc) mutace je letální. Homozygoti tzv. typu wild (+/+) jsou zcela zdraví. Mutanti Lurcher jsou jedním z modelů používaných k výzkumu neurotransplantační léčby degenerací mozečku. Patologické změny ve tkáni příjemce mohou ovlivnit osud transplantátu [2]. Přežívání solidního mozečkového transplantátu se však do 9 týdnů po transplantaci u myší Lurcher a wild neliší a v této době ani nebyl pozorován pokles výskytu transplantátu [1]. Cílem práce bylo posoudit dlouhodobé přežívání solidního embryonálního mozečkového transplantátu u myší Lurcher a wild.

Metodika: Použili jsme dospělé mutantní myši Lurcher (n=9) a zdravé myši typu wild (n=9) kmene B6CBA. Zdrojem mozečkové tkáně byla dvanácti až třináctidenní myší embrya tvořící zelený fluoreskující protein. Každému příjemci byly aplikovány do mozečku 2 kousky tkáně. Mozky pokusných zvířat byly vyšetřeny histologicky 6 měsíců po transplantaci. Transplantát byl detekován podle fluorescence v nativních řezech. Srovnávali jsme přežívání transplantátu u myší Lurcher a wild, výskyt charakteristické struktury mozečkové kůry v transplantátu a výskyt migrace buněk nebo prorůstání vláken z transplantátu. Výsledky jsme srovnávali s dřívějšími nálezy u myší vyšetřených 9 týdnů po transplantaci (16 myší Lurcher, 15 myší wild) [1]. Ke statistickému hodnocení byl použit Fisherův test.

Výsledky: 6 měsíců po operaci byl transplantát nalezen u všech myší typu Lurcher i wild. 9 týdnů po transplantaci byl transplantát přítomen u 81 % mutantů a 87 % myší wild. Dlouhodobé přežívání transplantátu se tedy významně nelišilo od přežívání krátkodobého a nebyly zjištěny rozdíly v přežívání transplantátu mezi zvířaty typu Lurcher a wild. Nedošlo ani ke statisticky významné změně výskytu struktury mozečkové kůry ani prorůstání transplantátu a myši Lurcher a wild se nelišily ani v těchto parametrech.

Závěr: Degenerativní změny mozečku myší Lurcher neovlivňují významně osud solidního embryonálního mozečkového transplantátu. Transplantovaná tkáň je schopna v normálním i postiženém mozečku přežívat dlouhodobě a v průběhu 6 měsíců po operaci nedochází k významnému zániku transplantátu.

[1] Cendelín, J. et al.: *Anat. Rec.*, 292, s. 1986-1992, 2009.
[2] Rossi, F., Cattaneo, E.: *Nature Rew. Neurosci.,* 3, s. 401-409, 2002.

Práce byla podporována grantem MŠMT ČR COST BM0603 číslo OC10038 a VZ MSM 21620816.

VPLYV KETAMÍN/XYLAZÍN A PENTOBARBITÁLOVEJ ANESTÉZIE NA TONUS AUTONÓMNEHO NERVOVÉHO SYSTÉMU U POTKANA KMEŇA WISTAR. CHRONOBIOLOGICKÁ ŠTÚDIA

Švorc, P. ml.[1], Sivčo, P.[1], Bačová, I. [1], Švorc, P.[1], Fulton, B.[2]
[1]Ústav fyziológie LF UPJŠ Košice, [2]NasoPhlex s.r.o., Košice

Úvod. Cieľom tejto experimentálnej práce je poukázanie na chronofyziologické aspekty zmien v aktivite autonómneho nervového systému u samíc potkana kmeňa Wistar, po aplikácii dvoch anestetík - ketamín/xylazínu (ketamín 100 mg/kg + xylazín 15 mg/kg, i.m.) a pentobarbitalu (pentobarbital 40 mg/kg, i.p) počas spontánneho dýchania.

Metodika. Variabilita frekvencie srdca (VFS) bola meraná na 3-4 mesačných samiciach potkana kmeňa Wistar. Efekt svetlej fázy na vybrané VFS parametre bol sledovaný po 4 týždňovej adaptácii na svetelný režim 12:12 hodín s tmavou časťou dňa od 18:00 do 06:00 hodiny. Efekt tmavej časti bol sledovaný po 4 týždňovej adaptácii zvierat v inverznom móde, s tmavou časťou dňa od 06:00 do 18:00 hodiny. Experimenty v oboch fázach prebiehali o 09.00 a 12.00 hodine na dvoch rôznych zvieratách. Po fixácii zvieraťa na operačnom stolíku, v polohe ležmo na chrbte a po vyhriatí na rektálnu teplotu nameranú pred podaním anestetika, bola zaznamenaná a vyhodnocovaná SFV počítačovým systémom Varia Pulse TF4, na základe merania trvania RR intervalov (zo 600 RR intervalov). Hodnotené boli zmeny vo vybraných parametroch SFV a to v spektrálnom výkone vysokofrekvenčného pásma (power HF), v spektrálnom výkone nízkofrekvenčného pásma (power LF), v spektrálnom výkone veľmi nízkofrekvenčného pásma (power VLF) v trvaní RR intervalov.

Výsledky. V tmavej (aktívnej) časti režimového dňa v pentobarbitalovej anestézii, prevládal tonus parasympatika (HF komponent), pričom zmeny v srdcovej frekvencii boli pod vplyvom predovšetkým parasympatika (r = 0,82), hoci bola zistená aj mierna korelácia s aktivitou sympatika (VLF komponent) (r = 0,55). Vo svetlej (neaktívnej) časti režimového dňa potkanov nebola zistená žiadna závislosť zmien srdcovej frekvencie od tonusu autonómneho nervového systému. Pentobarbital eliminoval svetlo-tma rozdiely v sledovaných parametroch až na VLF komponent. V ketamín/xylazínovej anestézii v tmavej (aktívnej) časti je srdcová frekvencia výsledkom najmä baroreceptorovej aktivity (LF komponent) (r = 0,52). Vo svetlej (neaktívnej) časti režimového dňa potkanov sú zmeny v srdcovej frekvencii výlučne pod regulačným vplyvom parasympatika (HF komponent) (r = 0,59). Ketamín/xylazín nezrušil svetlo-tma rozdiely v RR intervale a HF komponente až na LF a VLF komponent.

Záver. Rozdielne podávanie anestetík ovplyvňuje autonómny nervový systém kvalitatívne ako aj kvantitatívne odlišným spôsobom, mení aktivitu oboch oddielov autonómneho nervového systému a to aj v závislosti na čase dňa.

MĚŘENÍ SPECIFICKÉ ABSORPCE VYSOKOFREKVENČNÍHO ELEKTROMAGNETICKÉHO ZÁŘENÍ U LABORATORNÍCH MYŠÍ

Žalud V.[1], Víšek L.[2] , Barcal J.[1], Vrba J.[2], Vožeh F.[1]

[1]Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni, Ústav patologické fyziologie, ČR;
[2]České vysoké učení technické v Praze, Fakulta elektrotechnická, Katedra elektromagnetického pole, ČR

Úvod. Při výzkumu vlivu vysokofrekvenčního elektromagnetického pole (VF EMP) na centrální nervový systém je nezbytné znát pokud možno přesnou absorpci (tzv. SAR, specific absorption rate) experimentálních objektů. Při práci ve volném poli je to prakticky nemožné a řada jinde publikovaných prací vychází pouze z analogií získaných na fantomech nebo počítačových modelech. V uzavřených expozičních komorách je situace poněkud lepší, ale autoři zpravidla neuvádějí jak vyčíslenou hodnotu SAR získali. Struktura živého pokusného objektu je totiž proti fantomu elektricky značně nehomogenní, což spolu s nehomogenitou VF EMP dostupných expozičních komor působí značný rozptyl. Cílem práce bylo navrhnout a zkonstruovat expoziční komoru pro frekvenci GSM telefonů (900 MHz) s možností měření absorpce vložených zvířat tak, aby byly odstraněny výše uvedené nedostatky.

Metodika. Konstrukci komory představuje válcový uzavřený vlnovod o impedanci 50 Ω s rezonancí 900 MHz, zakončený tlumícími kuželovými členy zabraňujícími vnitřním odrazům a tím vzniku stojatých vln. Abychom zabránili vzniku „horkých a studených“ zón v kmitnách a uzlech vybuzeného VF EMP pole s periodou ½ λ, použili jsme kruhovou polarizaci, při které pole rotuje a tím zajišťuje uvnitř komory jeho podstatně lepší homogenitu. Dvě na sebe kolmé fázované antény o délce ¼ λ a vzdálené od sebe také o tuto délku zajišťují vybuzení prostoru komory. Tyto antény jsou umístěny nad pracovním otvorem, kterým se vkládá polystyrenový kontejner se zvířaty a který je uzavíratelný dvířky. Pod pracovním prostorem jsou situovány dvě antény měřící, jejich uspořádání a parametry jsou totožné s vysílacími. Celý prostor komory je větrán nuceným oběhem vzduchu s možností měření teploty. Měděná válcová komora je namontována v kovovém rámu, který rovněž nese ventilační zařízení a výkonový regulovaný zesilovač.

Výsledky. Komora byla konstruována podle počítačového modelu, realita musela být doladěna. Předpokládané materiály pro kontejner na zvířata (plast pro mikrovlnné trouby) se ukázaly jako nevhodné, proto jsme vyrobili vlastní z pěnového polystyrenu, který do měření SAR nevnáší chybu a nenavyšuje jeho rozptyl.

Závěr. Byla vyvinuta expoziční komora pro malá laboratorní zvířata umožňující korektní měření SAR na frekvenci 900 MHz o proměnném výkonu. Komora nemá nedostatky obdobných komerčních zařízení, podstatně finančně nákladnějších.

Podpořeno Grantem COST BM0704: Emerging EMF – Technologies and Health Risc Management

EFFECT OF HEAVY METALS ADMINISTRATION IN VIVO ON THE TESTICULAR STRUCTURE

Lukáč, N.[1], Massányi, P.[1], Kročková, J.[1], Toman, R. [1], Formicki, G.[2], Stawarz, R.[2], Bárdos, L.[3]
[1]Slovenská poľnohospodárska univerzita v Nitre Slovensko, [2]Pedagogical University Kraków, Poland, [3]Szent Istvan University Gödöllő, Hungary

Introduction. Cadmium is an environmental contaminant unique among metals because of its diverse toxic effects. cadmium also affects reproductive organs. Its action may be either direct, affecting gonads and accessory organs, or indirect via interference with the hypothalamus-pituitary-gonadal axis [1-5]. Lead a potential heavy environmental pollutant is naturally occurring elements that has been mobilized and redistributed to a large extent in the environment by man. Increased intakes of magnesium, phosphate, alcohol, and dietary fat have also been shown to decrease gastrointestinal absorption of lead [6].Toxic effects of oral exposure to nickel usually involve the kidneys with some evidence from animal studies showing a possible developmental and reproductive effect [7]. Target of this study was to determine structural changes of testis in laboratory animals (mice and rat) after a single parenteral injection of selected heavy metals (cadmium, lead and nickel) and to find the main target places of possible toxicity.

Methods. All experimental animals were bred in an accredited experimental laboratory at Slovak University of Agriculture in Nitra. All studied elements were intraperitoneally administered in a single dose. Cadmium ($CdCl_2$, Sigma, St. Louis, MO) was administrated for mice in group A/Cd (0.25 $mg.kg^{-1}$ body weight) and group B/Cd (0.5 $mg.kg^{-1}$). Rats received lead ($PbNO_3$, Sigma, St. Louis, MO) in dose 50 $mg.kg^{-1}$ (group A/Pb), 25 $mg.kg^{-1}$ (group B/Pb) and 12.5 $mg.kg^{-1}$ (group C/Pb) of body weight. The control group (Ctrl, min. five animals in all observed elements) was treated only with physiological (0.9% NaCl) solution. The animals were killed 48 hours following observed elements administration. Samples of testis were fixed and prepare histological slides by routine technique. Qualitative and quantitative parameters were analyzed from microphotographs (Olympus PROVIS AX, Japan). For quantitative analysis morphometrical image analyser software (Micro Image ver. 4.0) was used according to micromorphological criteria [8].

Results. Micromorphometry found any significant differences in histological parameters in cadmium treated animals. Morphometric analysis showed that in all lead-treated groups the relative volume (RV) of seminiferous epithelium was significantly decreased. RV of interstitium was significantly decreased in group C/Pb. The diameter of seminiferous epithelium was significantly decreased in group B/Pb and C/Pb in comparison with control. The qualitative analysis of testicular tissues in all observed animals detected dilatation of blood vessels in interstitium, undulation of basal membrane and several empty spaces occurred in germinal epithelium.

Conclusion. Our findings clearly suggest a negative effect of cadmium and lead on the structure as well as on the function of seminferous epithelium in the place of spermatozoa production.

[1] Massanyi, L, Janovicova, O, Bakitova, et al. *Polnohospodarstvo, 37*, s, 830-848, 1991.
[2] Paksy, K, Naray, M, Varga, etal. Reproductive Toxicology, 6, s. 77-83, 1992.
[3] Massanyi, P, Uhrin, V, Reproduction in Domestic Animals, 31, s. 629-632, 1996.
[3] Lukacinova, A, Nistiar, F, Proceeding of 11-th Kosice morphological day, Kosice, s.82, 2008.
[4] Skalicka, M. et al., 2-nd Internation Symposium on Trace Elements in Human, New Perspectives, Proceedings book, Athens, Greece, s. 157-168, 1999.
[5] Taylor, A., et al., *Journal of Analytical Atomic Spectrometry*, 21, s. 439-491, 2006
[6] Goyer, R., Casarett and Doull's Toxicology, 4th ed. Amdur, M.O., Doull, J.D., Klaassen, C.D. (Ed.) *Pergamon Press*, New York, s. 623-680, 1991.
[7] Vacek, Z, 1974, *Osveta,* Martin, 388 s., 1974.

This study was supported by research grants from the Ministry of Education of Slovak Republic–VEGA 1/0696/08 KEGA 101-001SPU-4/2010 and APVV SK-HU-0005-08

PILOTNÍ STUDIE SROVNÁNÍ RŮSTU VÍCE NÁDORŮ SOUČASNĚ NA RŮZNÝCH MÍSTECH TĚLA U IMUNIZOVANÝCH A NEIMUNIZOVANÝCH MYŠÍ POMOCÍ PLAZMIDU PBSC A SLEDOVÁNÍ VLIVU MECHANICKÉHO TLAKU OKOLNÍCH TKÁNÍ NA RŮST NÁDORU

Staněk, L.[1,2], Lučanský, V.[1], Dundr, P.[2] , Vonka, V.[1]

[1] Odd. experimentální virologie, ÚHKT, Ke Karlovu 2, Praha 2,
[2] Ústav patologie, 1. LF UK a VFN, Studničkova 2, Praha 2

Souhrn. Růst nádoru je podmíněn nekontrolovaným množením a také delším přežíváním jeho buněk. Snahou dnešní molekulární onkologie je uplatnění nových mechanizmů k potlačení růstu zhoubných nádorů. Jako vhodný kandidát se jeví imunoterapie, využívající imunologických prostředků k potlačení růstu zhoubných malignit.

Cíl. Cílem této pilotní studie bylo srovnání růstu více nádorů rostoucích současně na různých místech těla u imunizovaných a neimunizovaných myší pomocí plazmidu pBSC/bcr-abl a souběžné sledování vlivu mechanického tlaku okolních tkání na růst, morfologii, velikost a vaskularizaci nádoru.

Metodika. Byly zařazeny 2 skupiny myší kmene BALB/c. První skupina byla imunizována plazmidem pBSC/bcr-abl (2x po sobě) v dávce, při které většina zvířat vytvoří nádor. Druhá skupina zůstala bez imunizace (podán prázdný plazmid). Oběma skupinám byly aplikovány s.c. buňky BCR-ABL-positivní linie 12B1 v množství 5x103. Buňky byly aplikovány do laterální oblasti hrudníku (pravá strana) a do stehenní oblasti (pravá a levá strana). Po 20-25 dnech, kdy byly nádory palpačně dobře definovány byly myši usmrceny (Narkotan), byla provedena pitva, odebrány nádory na imunohistochemická, histologická a biochemická vyšetření.

Výsledky. Pitevní nálezy neprokázaly makroskopické orgánové změny a to jak u skupiny imunizovaných tak neimunizovaných myší. Rozdíl nebyl nalezen ani u makroskopického obrazu nádorů a obě skupiny vykazovaly shodný růst. Histologickým vyšetřením nebyl také prokázán rozdíl mezi oběma skupinami zvířat a všechny nádory měly naprosto stejnou morfologii. Jednalo se o nádory difúzního charakteru s mírně nepravidelnými jádry místy s nerovnými jadernými membránami a hruběji granulovaným chromatinem. Mitotická aktivita byla vysoká. Ovšem signifikantní rozdíly ve velikosti a struktuře byly zaznamenány u nádorů současně rostoucích na jednom zvířeti a to na laterální ploše hrudníku a ve stehenní oblasti. Nádory na laterální ploše hrudníku dosahovaly větších rozměrů ($\bar{x}$=1,3 mm3) a povrh nádorů byl bez nekróz. Nádory v oblasti stehenní byly menší ($\bar{x}$= 0,7 mm3) a na jejich povrchu byly nalezeny mírné nekrotické změny. Imunohistochemická vyšetření prokázala zvýšenou vaskularizaci u nádorů v laterální oblasti hrudníku a to v celém rozsahu nádoru. Biochemické analýza potvrdila zvýšenou hladinu MDA (malondialdehydu) u nádoru v hrudní oblasti, ukazující na zvýšenou radikálovou aktivitu.

Diskuze. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly mezi imunizovanými a neimunizovanými zvířaty. Byl však prokázán signifikantní rozdíl v růstu a vaskularizaci nádorů v závislosti na jeho lokalizaci a tlaku okolní tkáně. Vidíme tedy jako důležitý aspekt vhodné zvolení místa aplikace buněk, pro následný průběh pokusu. Ve sledování mechanizmů podílejících se na rozdílném růstu nádorů v závislosti na jeho lokalizaci budeme dále pokračovat.

Výzkumná práce byla podporována grantem IGA Ministerstva zdravotnictví České republiky č NS 10634-3/2009

EFFECTS OF CYCLOHEXIMIDE ON MRNA LEVELS OF PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR – (PPAR-) MACHINERY: AN INVOLVEMENT OF MAPKS IN DIFFERENTIAL SUPERINDUCTION OF PPAR-γ 1 AND PPAR-γ

Rypka, M., Veselý, J.

Department of Pathological Physiology, Medical Faculty, Palacky University, Olomouc, Czech Republic

Introduction: The peroxisome proliferators-activated receptors (PPARs) are members of the nuclear receptor superfamily that play a central role in the regulation of oxidation and energy metabolism. PPARγ represents the most extensively studied PPAR subtype, to date. Its cumulative effects involve suppression of gluconeogenesis in liver, increased utilization of glucose in muscle, and amplification of a flux of fatty acids away from muscle into adipose tissue.

Experimental design: In this study, relative mRNA levels of the transcriptional factors PPAR-γ1 and -γ2 in HepG2 cells were measured using quantitative real-time RT-PCR following the treatment of the cells by protein synthesis inhibitor cycloheximide.

Results: The major achievement of the study is the priority data demonstrating a significant upregulation (superinduction) of the PPAR-γ gene in the presence of the translational inhibitor. Mechanism of superinduction was partly elucidated by means of application of inhibitors of MAPK signaling cascade. The study demonstrates an involvement of the mitogen-activated proteinkinase (MAPK) signaling machinery in the differential overexpression of PPARγ2 mRNA variant.

Conclusion: The results contribute to the understanding of regulation of differential expression of different PPARγ isoforms.

Supported, in parts, by the Ministry of Education, Youth, and Sports, Czech Republic, grant OC153 and grant MSM 6198959205; and by the European Cooperation in the Field of Science and Technology (COST), grant COST B35.

INFLUENCE OF PLANT EXTRACT AND SELENIUM SUPPLEMENTS ON THICKNESS OF THE ADHERENT GUT MUCUS BARRIER AND PERFORMANCE OF CHICKENS

Faixová, Z.[1], Čapkovičová A.[1], Piešová, E.[1], Maková, Z.[1],Ryzner, M.[2], Levkut, M.jr.[1], Faix, Š.[2]
[1]Institute of Pathological Physiology, The University of Veterinary Medicine and Pharmacy in Košice, Komenského 73, 041 81 Košice; [2]Institute of Animal Physiology Slovak Academy of Sciences in Košice, Šoltésovej 4-6, 040 01 Košice, the Slovak Republic

Aim. This study examined the effect of feeding diet supplemented by Se and plant extract from sage (*Salvia officinalis* L.) on thickness of the adherent gut mucus barrier and performance of chickens.

Methods. Sixty-three 1-day-old chicks were randomly assigned to 7 groups of 9 chicks, corresponding to each of 7 dietary treatments. Chicks were fed the following diets: controls (control; control + sunflower oil-SO) and experimentals (0.4 ppm Se; 0.4 ppm Se + SO; 0.4 ppm Se + SO+ 0.01 % sage; 0.4 ppm Se+ SO+ 0.025 % sage and 0.4 ppm Se + SO + 0.05% sage; 0.4 ppm Se+SO+0.1% sage) for 11 wk. Five chicks of each group were randomly taken. The live body weight was measured and then the chicks were slaughtered conventionally. The weight of internal body organs (liver without gall bladder, spleen, pancreas and empty gizzard without cuticula) was measured. The method for quantification of mucus was used to determine the thickness of mucus layer of gut [1, 2].

Results. Dietary Se supplementation significantly increased total body weight of chicks but not the weight of their internal organs. Diet supplemented by Se (without oil) significantly increased the thickness of mucus layer of all segments of GIT. Diet supplemented by Se and plant extract from sage disolved in sunflower oil significantly increased total body weight of chicks in all four tested groups which differed by dose of plant extract. The thickness of mucus layer of gut was significantly increased in all gut segments when chicks were fed by diet supplemented by Se and sage plant extract dissolved in sunflower oil. Main effect was in groups with 0.025% and 0.05% supplementation of plant extract where significant increase of thickness of mucus layer was in duodenum, jejunum and ileum. Only dose of 0.1% plant extract from sage increased the thickness of mucus layer in caecum.

Conclusions. It can be concluded that diet supplemented by Se increased total body weight of chicks and the thickness of adherent gut mucus barrier. Combination of Se and plant extract from sage increased total body weight of chicks in all tested doses and increased the thickness of mucus layer in duodenum, jejunum and ileum in groups with doses 0.025% and 0.05%.

[1] Smirnov, A., Sklan, D., *Uni, Z. J. Nutr.,* 134, s. 736-742, 2004.
[2] Thompson, K.L., Applegate, T.J. *Poult. Sci.,* 85, s. 1535-1540, 2006.

The study was supported by the Grant Agency for Science (VEGA) of the Slovak Republic No.1/0420/08 and No.2/0010/10.

TEST CFU-F PRE STANOVENIE KLONOGÉNNEJ KAPACITY MEZENCHÝMOVÝCH STROMÁLNYCH BUNIEK Z KOSTNEJ DRENE.

Bačenková, D. , Rosocha, J.
Združená tkanivová banka UPJŠ LF a FNLP v Košiciach

Úvod. Súčasťou kostnej drene je populácia mezenchýmových stromálnych buniek (MSCs). Kultiváciu kostnej drene (KD) zaznamenal A. Friedenstein (1974) rast colony-forming unit-fibroblast (CFU-F). Kolónie MSCs popísal ako multipotentné bunky schopné diferenciácie na osteoblasty, chondrocyty, adipocyty a hematopoetickú podpornú strómu. Vysoký proliferačný potenciál týchto klonogénnych kolónií viedol k poznatku, že v priestore CFU-F je prítomná malá skupina prekurzorov buniek s kmeňovou charakteristikou. Kolónie fibroblastoidných buniek sú vytvárané z jednej prekurzorovej bunky, z klonogénnej progenitorovej bunky.

Metodika. Mononukleárne bunky z aspirátu KD sme izolovali gradientovou centrifugáciou na Ficoll - Paque. Bunky sme nakladali v 3 rôznych koncentráciách: 1.5; 2.5; 5.0 x 10^5 na 6 jamkovú kultivačnú platňu a kultivovali v MesenCult – ACF médiu (StemCell Technologies). Bunkové kultúry sme kultivovali 10 dní pri 37˚C v 5% CO_2. Po 10 dňoch sú CFU-F kostnej drene viditeľné po zafarbení aj makroskopicky. Platne sme fixovali metanolom a farbili metódou Giemsa – Romanovsky.

Výsledky. Frekvenciu sme určovali mikroskopicky po spočítaní kolónií a zhlukov. Klonogénna účinnosť je definovaná na 1 x 10^5 nasadených mononukleárnych buniek. Počet CFU-F bol 2,8 - 4,3 na 10^5 jadrových buniek (n=5). V testovaných vzorkách sa prejavila variabilita kolónií. Kolónie CFU-F z KD sú heterogénne počtom, veľkosťou a morfológiou v závislosti od vzorky.

Záver. Schopnosť formovania adherentných kolónií je dôležitým testom pre určenie kvality MSCs v skúmanej vzorke kostnej drene.

DOPAD APNOICKEJ EPIZÓDY A NÁSLEDNEJ REOXYGENÁCIE NA PQ A QT INTERVAL U POTKANOV V CHRONOBIOLOGICKEJ ŠTÚDII

Bačová, I., Švorc, P. ml., Grešová, S., Švorc, P.
Ústav fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika Košice, Slovensko

Úvod. Ochorenia kardiovaskulárneho systému patria k najzávažnejším príčinám morbidity a mortality vo vyspelých krajinách. K ich vzniku často vedú aj poruchy pľúcnej ventilácie, vyskytujúce sa pri ochoreniach dýchacieho systému a pri spánkových poruchách dýchania. Zníženie pľúcnej ventilácie – hypoventilácia alebo úplné zastavenie dýchania – apnoe, navodzujú v organizme systémovú asfyxiu, ktorá vedie k zmenám elektrickej stability srdca a k zvýšenej náchylnosti k arytmiám srdca [1,2]. Cieľom práce bolo zhodnotiť efekt apnoickej epizódy a následnej reoxygenácie na niektoré časové intervaly EKG v závislosti na cykle striedania svetla a tmy.

Metodika. Hodnotili sme PQ a QT interval u samíc potkanov kmeňa Wistar v ketamín–xylazínovej anestézii (100mg/kg+15mg/kg, i.m) po adaptácii na stály svetelný režim striedania sa svetla a tmy (12h:12h). Zvieratá boli v experimente vystavené 2 minútovej apnoickej ventilačnej epizóde a následnej 20 minútovej reoxygenácii.

Výsledky. PQ a QT interval sa postupne predlžoval s trvaním apnoickej epizódy v oboch svetelných častiach oproti intaktnej skupine, s dlhším trvaním PQ intervalu v svetlej a QT intervalu v tmavej časti. V trvaní PQ intervalu boli nájdené signifikantné svetlo–tma rozdiely po 30. (svetlo 44,9±10,7 vs. tma 37,5±5,8, $P< 0,05$) a 60. sekunde apnoickej epizódy (svetlo 50,3±11,6 vs. tma 46,7±9,1, $P< 0,05$). Dlhším trvaním apnoickej epizódy sa svetlo-tma rozdiely strácajú. V trvaní QT intervalu boli nájdené svetlo-tma rozdiely až po 90. (svetlo 97,0±17,5 vs. tma 108,9±17,3 $P< 0,05$) a 120. sekunde apnoickej epizódy (svetlo 94,4±17,3 vs. tma 108,8±16,4 $P< 0,05$). Reoxygenácia obnovila a vrátila trvanie PQ a QT intervalu na úroveň pred asfyxiou, so zachovaním svetlo-tma rozdielov.

Záver. Citlivosť myokardu k poruchám srdcového rytmu je závislá od zmien pľúcnej ventilácie a taktiež od cyklu striedania sa svetla a tmy. Reoxygenácia nepôsobí proarytmogenicky a hodnoty PQ a QT intervalov dosiahli hodnoty pred asfyxickou epizódou.

[1] Bounhoure JP. et al., *Bull. Acad. Natl. Med.,* 189 (3), s. 445 – 459, 2005.
[2] Švorc P. et al., *Physiol. Res.*, 54, s. 319 -325, 2005

Práca podporená grantmi MŠ SR VEGA 1/4303/07.

PREBIOTICKÝ ÚČINOK INULÍNU POČAS EXPERIMENTÁLNE INDUKOVANEJ KARCINOGENÉZY

Hijová, E., Chmelárová, A., Bomba, A., Szabadosová, V.
Ústav experimentálnej medicíny Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika Košice, Slovensko

Úvod: Význam črevnej mikroflóry pri udržovaní zdravia podnietil zvýšenie záujmu o potraviny obsahujúce probiotické baktérie a prebiotiká. Prebiotiká sú nestráviteľné potravinové zložky, ktoré priaznivo ovplyvňujú hostiteľa selektívnou stimuláciou rastu a aktivity jedného alebo limitovaného počtu druhov baktérií v hrubom čreve, čím zlepšujú jeho zdravotný stav [1]. Cieľom práce bolo zistiť účinok najznámejšieho prebiotika-inulínu na aktivitu ß-glukuronidázy, koncentráciu žlčových kyselín, lipidov a mastných kyselín s krátkym reťazcom (SCFA) počas dimethylhydrazínom (DMH) indukovanej karcinogenézy.

Metodika: Potkany (n=24) v kontrolnej ako aj experimentálnej skupine vo veku 6 mesiacov boli krmené vysokotukovou diétou (10% tuku) a karcinogenéza bola iniciovaná subkutánnym podaním prokarcinogénu DMH v dávke 20 mg/kg ž.hm., 2 krát s týždenným intervalom. Inulín obohatený o oligofruktózu bol aplikovaný v dávke 2% na kg krmiva potkanom v experimentálnej skupine. V čerstvých vzorkách obsahu kolónu bola stanovená enzýmová aktivita ß-glukuronidázy použitím API ZYM kitu (BioMérieux, Francúzsko) a koncentrácia SCFA plynovou chromatografiou Hewlett Packard (USA). V krvnom sére bola meraná koncentrácia žlčových kyselín kitom (Trinity Biotech, Írsko), koncentrácia celkového cholesterolu a triacylglycerolov kitmi Biolatest (ČR).

Výsledky. Antitumorová aktivita prebiotík realizovaná supresiou baktérií produkujúcich ß-glukuronidázu, ktoré katalyzujú konverziu prokarcinogénov na karcinogény signifikantne znížila aktivitu ß-glukuronidázy oproti kontrolnej skupine (4,25±0,52 vs. 0,83±0,52, P< 0,001; ANOVA). Liečba potkanov inulínom znížila koncentráciu žlčových kyselín (16,84±6,33 µmol/l vs.11,72±4,22 µmol/l, P< 0,01), celkového cholesterolu (1,39±0,22 µmol/l vs. 0,83±0,19 µmol/l, P<0,001) a triacylglycerov (1,05±0,32 µmol/l vs. 0,57±0,23 µmol/l, P<0,001). Fermentácia inulínu v hrubom čreve zvýšila produkciu SCFA predovšetkým kyseliny maslovej (P<0,01).

Záver. Rozhodujúcu úlohu v prevencii, ako aj liečbe chronických chorôb má výživa [2,3]. Výsledky nášho experimentu ukázali, že inulín má vlastnosti, ktoré môžu byť využité v prevencii prípadne liečbe rakoviny hrubého čreva, ale aj iných chorôb. Multifunkčný účinok prebiotík je doposiaľ využívaný predovšetkým západnou populáciou, kde prebiotiká slúžia ako prírodná náhrada tuku a cukru, na úpravu textúry, chutnosti a jemnosti v potravinárskych komoditách a tvoria vhodný doplnok výživy.

[1] Gibson, G.R. et al., *Nutr. Res. Rev.*, 17, s. 259 - 275. 2004
[2] Pool-Zobel, B.L., Sauer, J., *J. Nutr.*, 137, s. 2580 – 2584, 2007
[3] Hijová, E., Chmelárová, A., *Bratisl. Lek. Listy*, 109, s. 320 – 323, 2008

Práca podporená grantom MŠ SR VEGA 01/0372/10 a projektom AV 4/0028/07

POZITÍVNY ÚČINOK BIOAKTÍVNYCH LÁTOK V PREVENCII KOLOREKTÁLNEHO KARCINÓMU

Szabadosová, V. , Hijová, E. , Žofčáková, J. , Bomba, A.
Ústav experimentálnej medicíny Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika Košice, Slovensko

Kolorektálny karcinóm je celosvetovým zdravotným, sociálnym a ekonomickým problémom. Rakovina hrubého čreva a konečníka predstavujú druhú najčastejšiu príčinu úmrtí zo všetkých letálne sa končiacich prípadov nádorových ochorení a sú najrozšírenejšou gastrointestinálnou malignitou. Slovensko patrí medzi popredné miesta s najväčším výskytom rakoviny hrubého čreva a konečníka [1]. K vzniku rakoviny hrubého čreva prispieva mnoho faktorov. Ide o súhru genetických a exogénnych faktorov. Jedným z exogénnych faktorov je aj nevhodná strava, keďže sa do organizmu dostáva prostredníctvom gastrointestinálneho traktu, kde sa spracováva a prichádza aj do kontaktu s mikroflórou tráviaceho traktu. Mikroflóra intestinálneho traktu hrá dôležitú úlohu v iniciácii rakoviny hrubého čreva produkciou karcinogénov, kokarcinogénov a prokarcinogénov, tvorbou sekundárnych žlčových kyselín, tvorbou diacylglycerolu, pentánov a adsorpciou hydrofóbnych molekúl. V poslednej dobe sledujeme narastajúci záujem o funkčné potraviny a používanie látok naturálneho pôvodu na prevenciu a terapiu rôznych ochorení. K najviac rozšíreným patria probiotiká a prebiotiká, ktoré sa môžu používať vo vzájomnej kombinácii ako synbiotiká alebo v kombinácii s naturálnymi látkami ako napríklad rastliny a ich bioaktívne látky, na potencovanie ich účinku. Látky naturálneho pôvodu zohrávali a aj zohrávajú dôležitú úlohu pri vývoji nových liečiv, hlavne v oblasti terapie nádorových a kardiovaskulárnych chorôb. Približne 40% účinných látok, ktoré boli zavedené do terapeutickej praxe, sú látky prírodného pôvodu alebo ich deriváty, a u chemoterapeutík nádorových ochorení je to až 60% [2].

[1] Ondrušová, M. et al., NCZI, http://www.nor-sk.org/, 2007
[2] Hung, H.C.et al.,*J. Natl. Cancer Inst.*, 229: 586-597. 2004

Práca podporená grantmi MŠ SR VEGA 01/0372/10 a AV 4/0028/07.

VPLYV EXTRAKTU PAGAŠTANU KONSKÉHO V PREVENCII KARDIOVASKULÁRNYCH CHORÔB

Pramuková, B., Brandeburová, A., Szabadosová, V., Bomba, A.
Ústav experimentálnej medicíny Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika Košice, Slovensko

Úvod. Cieľom práce je poukázať na benefit extraktu pagaštanu konského v prevencii kardiovaskulárnych chorôb.

Kardiovaskulárne ochorenia sú najčastejšou príčinou vysokej morbidity a mortality v mnohých krajinách. Na liečbu porúch periférneho a cerebrálneho prekrvenia sa používajú aj látky rastlinného pôvodu, spomedzi ktorých sa najčastejšie využívajú účinky extraktu zo semien pagaštanu konského. V mnohých štúdiách bol dokázaný jeho antioxidačný, antiinflamačný, antiproliferatívny, antiedematózny a antiangiogénny účinok[1].

Pozitívne vlastnosti extraktu pagaštanu sa využívajú predovšetkým pri chronickej cievnej insuficiencii, hemoroidoch a liečbe kŕčových žíl, zápaloch žíl, trombóz ale aj rozsiahlych posttraumatických hematómov a pri prevencii pooperačných hematómov a edémov[2]. Zvyšuje účinok antioxidačného systému organizmu a zabraňuje lipidovej peroxidácii indukovanej vysokotukovou diétou [3]. Dokázal sa i jeho pozitívny vplyv na obezitu [4].

Záver. Súhrn poukazuje na prospešný vplyv extraktu zo semien pagaštanu konského v prevencii kardiovaskulárnych chorôb. Syntetické látky využívané v prevencii rôznych ochorení majú početné vedľajšie účinky. Jednou z alternatív je ich nahradenie látkami naturálneho pôvodu.

[1] Felixsson, E. et al., *Phytother. Res.*, 2010, v tlači.
[2] Sýkora, J. et al., *Ambul. Terap.*, 6(1): s. 42 – 47, 2008
[3] Kücükkurt, I. et al., *J. Ethnopharm.*, 129, s. 18 – 22, 2010
[4] Hu, J.-N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 56 (1), s. 12 – 16, 2008

Práca podporená grantmi MŠ SR VEGA 01/0372/10 a AV 4/0028/07.

CELOŽIVOTNÁ EXPOZÍCIA NÍZKYMI DÁVKAMI ŤAŽKÝCH KOVOV POČAS TROCH GENERÁCIÍ U POTKANOV

Lukačínová, A.[1], Lovásová, E. [2], Cimboláková, I. [2], Nováková, J. [2]
[1] Ústav fyziológie, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice, [2] Ústav patologickej fyziológie, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice

Úvod. Cieľom štúdie bolo zhodnotiť účinky expozície nízkymi dávkami olova, ortuti a kadmia rozpustené v pitnej vode (v koncentrácii 200-krát vyššej ako je maximálna prípustná dávka) na vybrané fyziologické a toxikologické parametre 40 potkanov kmeňa Wistar (samcov).

Metodika. Zvieratá boli rozdelené do 4 skupín – kontrolnej (C) a 3 experimentálnych skupín exponovaných nízkymi dávkami ťažkých kovov (Pb v koncentrácii 100 µmol/l; Hg 1 µmol/l, Cd 20 µmol/l v pitnej vode). Sledovali sa fyziologické a toxikologické parametre: priemerná dĺžka života, celková prijatá dávka, % z LD_{50} prijatej dávky, priemerná denná dávka (ADD), celoživotná priemerná denná dávka (LADD), hmotnosť, príjem potravy a príjem vody.

Výsledky. Priemerná dĺžka života u neexponovaných zvierat bola 1131±47, zatiaľčo u zvierat exponovaných kadmiom 1080±156, olovom 969±300 a ortuťou 891±274 dní ($P < 0,05$). Prežívanie bolo najnižšie (40%) pri expozícii ortuťou a úhyn sa vyskytoval najmä do 91. týždňa pokusu. Pri expozícii olovom bolo prežívanie 60%, kadmiom 80% a u kontrolnej neexponovanej skupiny 90%. Priemerná hmotnosť u exponovaných zvierat bola nižšia, ale štatisticky významná len pri expozícii olovom a rtuťou ($P < 0,001$).

Hmotnosť zvierat bola významne nižšia ($P < 0,001$) vo všetkých exponovaných skupinách. Príjem potravy bol oproti neexponovaných zvierat vyšší v prípade olova a ortuti a nižší pri expozícii kadmiom, ale tieto rozdiely neboli štatisticky preukazné. Príjem vody sa významne líšil v exponovaných skupinách ($P < 0,001$), pri expozícii olovom a ortuťou bol vyšší pri expozícii kadmiom naopak nižší.

Záver. Záverom možno povedať, že pri štúdiu vplyvu dlhodobej expozície ťažkými kovmi je mimoriadne dôležité hodnotenie výsledkov nielen v relácii porovnania údajov na konci experimentu ale aj za celú dobu trvania pokuso (tj. viacero časových etáp), čím sa výsledky do značnej miery objektivizujú. Pri pokusoch tohto typu je takmer vždy potrebné sledovať niektoré nami prezentované základné parametre.

Práca bola finančne podporená grantmi MŠ SR VEGA 01/8235/01 a 01/0387/10.

DYNAMIKA ZMIEN VYBRANÝCH BIOCHEMICKÝCH UKAZOVATEĽOV POČAS CELOŽIVOTNEJ EXPOZÍCIE SUBTOXICKÝMI DÁVKAMI ŤAŽKÝCH KOVOV U POTKANOV

Lovásová, E.[1], Ništiar, F. [1], Lukačínová, A. [2], Cimboláková, I. [1], Nováková, J. [1]
[1] Ústav patologickej fyziológie a [2]Ústav fyziológie Lekárskej fakulty Univerzity P.J. Šafárika Košice, Slovensko

Úvod. Znečistenie životného prostredia ťažkými kovmi je závažným problémom súčasnosti a vzhľadom na ich schopnosť akumulácie a nedegradovateľnosť aj budúcnosti. Cieľom práce bolo štúdium zmien vybraných biochemických parametrov (albumín, transferín, glukóza, cholesterol, triacylglyceroly) počas chronickej (celoživotnej) expozície potkanov kmeňa Wistar nízkymi dávkami vybraných ťažkých kovov (olovo, kadmium a ortuť), ako možných doplnkových markerov pre hodnotenie chronickej intoxikácie subtoxickými dávkami ťažkých kovov.

Metodika. Štyridsať samcov potkanov kmeňa Wistar bolo rozdelených do 4 skupín po 10 jedincov. Prvá, kontrolná skupina (K) prijímala čistú vodu, druhá skupina (Pb) vodu s obsahom octanu olovnatého zásaditého v koncentrácii 100 µmol/l, tretia skupina (Cd) vodu s obsahom chloridu kademnatého dvojvodého v koncentrácii 20 µmol/l a štvrtá skupina (Hg) vodu s obsahom chloridu ortutnatého v koncentrácii 1 µmol/l. V intevaloch 0., 26., 52., 78., 104., 130. a 156. týždeň bola v plazme potkanov stanovená koncentrácia albumínu, transferínu, glukózy, cholesterolu a triacylglycerolov.

Výsledky. Koncentrácia albumínu sa s vekom potkanov znižovala vo všetkých skupinách. Signifikantný rozdiel oproti kontrole bol v skupine Cd ($P<0,0001$) a Pb ($P<0,05$). Štatisticky významné rozdiely v koncentrácii transferínu oproti kontrole boli v skupine Pb ($P<0,001$) a Cd ($P<0,0001$). V porovnaní s kontrolnou skupinou bola glykémia v skupinách Hg ($P<0,0001$) a Cd ($P<0,05$) zvýšená, v skupine Pb znížená ($P<0,05$). Zvýšenie hladín cholesterolu bolo len v skupine Hg ($P<0,05$). Triacylglyceroly boli vyššie v skupinách Pb a Hg ($P<0,05$), v skupine Cd došlo k poklesu ($P<0,05$).

Záver. Zmeny nami sledovaných biochemických parametrov vykazovali odlišnosti oproti kontrolnej skupine nielen na konci pokusu ale aj v dynamike ich zmien počas pokusu, preto môžu rozšíriť spektrum doplnkových markerov chronickej intoxikácie nízkymi dávkami ťažkých kovov.

Práca podporená grantmi MŠ SR VEGA č. 1/3494/06 a 1/0387/10.

CELOŽIVOTNÁ EXPOZÍCIA NÍZKYMI DÁVKAMI ŤAŽKÝCH KOVOV POČAS TROCH GENERÁCIÍ U POTKANOV

Ništiar, F.[1], Lukačínová, A.[2], Rácz, O.[1], Beňačka, R.[1]

[1]Ústav patologickej fyziológie, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice, [2]Ústav fyziológie, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice

Úvod. Cieľom štúdie bolo zhodnotiť účinky expozície nízkymi dávkami olova, ortuti a kadmia rozpustené v pitnej vode (v koncentrácii 200-krát vyššej ako je maximálna prípustná dávka) na vybrané fyziologické, biochemické, toxikologické a reprodukčné parametre 240 potkanov kmeňa Wistar (oboch pohlaví) počas troch následných generácií.

Metodika. Zvieratá boli rozdelené do 4 skupín – kontrolnej (C) a 3 experimentálnych skupín exponovaných nízkymi dávkami ťažkých kovov (Pb v koncentrácii 100 µmol/l; Hg 1 µmol/l, Cd 20 µmol/l v pitnej vode).

Výsledky. V priebehu riešenie sme museli riešiť niektoré základné problémy spojené s prezentáciou a interpretíciou výsledkov. Z toxikologických parametrov charakterizujúcich expozíciu doporučujeme vyjadrovať koncentráciu toxickej látky vo vode a na základe sledovania spotreby vody ako celkovú dávku na kg živej hmotnosti potkanov (popr. %LD50, resp. ADD, LADD).

Závery. Doporučujeme závery formulovať na základe porovnania údajov za celý pokus nielen za základe údajov z konca pokusov alebo porovnania údajov začiatok-koniec pokusov. Kvôli lepšiemu pochopeniu pôsobenia nízkych (subtoxických) dávok je potrebné realizovať multigeneračné štúdiá. Vzhľadom ku reprodukčným parametrom je potrebné študovať účinky toxických látok na obe pohlavia. Dôležité sú aj výber a interpretácia študovaných parametrov a ich vzájomných vzťahov.

Práca bola finančne podporená grantmi MŠ SR VEGA 01/8235/01 a 01/0387/10.

ZMENY NIEKTORÝCH BIOCHEMICKÝCH UKAZOVATEĽOV U KURA DOMÁCEHO PO PÔSOBENÍ IONIZUJÚCEHO ŽIARENIA A ZINKU

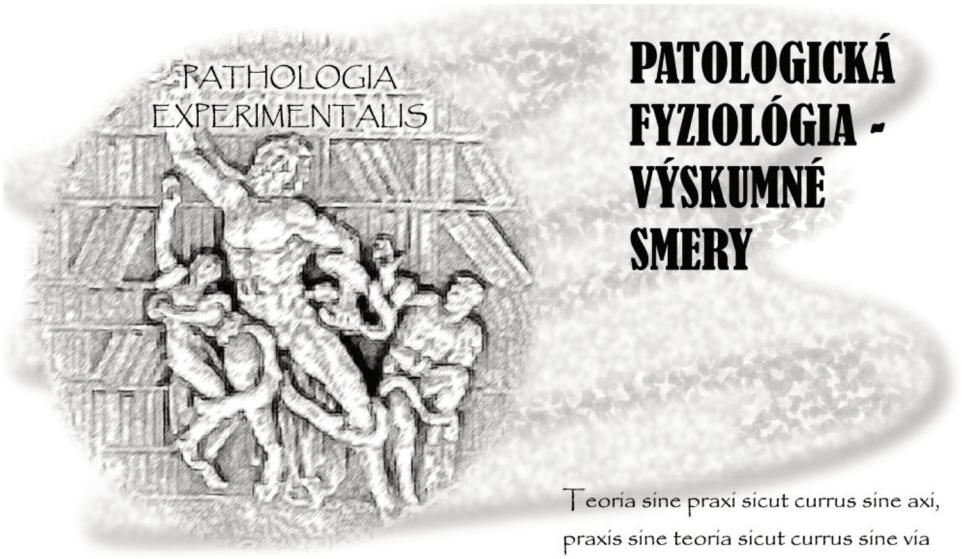
Nováková, J., Lovásová, E., Cimboláková, I.
Ústav patologickej fyziológie, Lekárska fakulta UPJŠ, Košice

Úvod. Ionizujúce žiarenie sa prirodzene vyskytuje v životnom prostredí vo veľmi malom množstve. V týchto nízkych dávkach nespôsobuje poškodenie organizmu. Boli dokonca vypracované práce, kde vedci poukazujú na nevyhnutnosť minimálnej dávky ionizujúceho žiarenia pre prospievanie organizmu. Ťažké kovy sú environmentálnym problémom vďaka zintenzívneniu hospodárstva. Sledovaniu toxicity kovov sa venujú autori už dlhú dobu, ale sledovanie vplyvu kombinácie nízkych dávok je predmetom skúmania len v poslednom období. Cieľom našej práce bolo sledovanie zmien aktivity transferáz, konkrétne alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy a sledovanie zmien koncentrácie cholesterolu u kura domáceho po jednorazovom celotelovom ožiarení a následnej aplikácii ZnCl2 a sledovanie ich synergického prípadne antagonistického účinku.

Metodika. V experimente boli použité kurčatá brojlerového typu vo veku 28 dní na začiatku experimentu v počte 60 kusov. Kurčatá boli ožarované prístrojom CHISOSTAT jednorazovou celotelovou dávkou 3,0 Gy gama lúčov. Pokusné zvieratá boli rozdelené do dvoch pokusných skupín: prvá skupina boli len ožiarené zvieratá a druhej skupine zvierat bol po ožiarení aplikovaný intraperitoneálne roztok chloridu zinočnatého v množstve 6 mg.kg-1 hmotnosti. Na 3., 7., 14., 21. a 30. deň po ožiarení boli vykonané analýzy. Na analýzy bolo použité sérum po centrifugácii. Aktivitu ALT a AST a koncentráciu cholesterolu sme stanovili pomocou súpravy Bio-La test Lachema-Brno. Výsledky získané z jednotlivých experimentov sme štatisticky vyhodnotili nepárovým t-testom porovnaním experimentálnych skupín medzi sebou. Za štatisticky významné sa považovali rozdiely ak $P< 0,05$. Experiment bol vykonaný na jeseň.

Výsledky. Aktivita ALT u ožiarených kurčiat s aplikovaným roztokom ZnCl2 bola štatisticky významne zvýšená na 3. deň po ožiarení v porovnaní s ožiarenou skupinou, v ostatných sledovaných obdobiach nebola štatisticky významne zmenená. Aktivita AST a koncentrácia cholesterolu nebola štatisticky významne zmenená počas celého sledovaného obdobia.

Záver. V experimente nebol potvrdený signifikantný vplyv zinku a ionizujúceho žiarenia, ale pri stanoveniach došlo v prípade ALT k nesignifikantnému zvýšeniu aktivity u kombinovanej skupiny, zatiaľ čo v prípade AST a cholesterolu došlo k nesignifikantnému zníženiu aktivity, resp. koncentrácie u kombinovanej skupiny.



Vedecké prezentácie patofyziologických pracovísk

PŘEHLED VÝZKUMNÝCH A PEDAGOGICKÝCH AKTIVIT PRACOVIŠTĚ

Vožeh, F., Barcal, J., Cendelín, J., Purkartová, Z., Sobotka, P., Voller, J., Záhlava, J., Žalud V.
Ústav patologické fyziologie Lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Plzni, Česká republika

Úvod. Od svého vzniku v r. 1945, t.j. od založení Lékařské fakulty UK v Plzni, zajišťoval ústav výuku oboru, tehdy zvaného experimentální patologie, až do r. 1952 pouze přednáškami. S příchodem nového přednosty ústavu dr. Jana Hrbka, došlo v témže roce ke změně názvu pracoviště na Ústav patologické fyziologie a s nástupem několika mladých asistentů byla výuka doplněna též o praktická cvičení. Také vědecká práce zprvu tématicky různorodá se začala profilovat zaměřením na výzkum vyšší nervové činnosti člověka. V r. 1957 se stal vedoucím ústavu tehdejší docent a později profesor Jaromír Mysliveček. Pod jeho vedením zůstala vědecká orientace ústavu věrna výzkumu centrálního nervového systému, ale experimentálně zaměřená na ontogenetický vývoj nervových funkcí v normě i v patologii a je tomu tak dosud.

V současnosti je ústředním bodem výzkumu pracoviště neuropatofyziologická problematika mozečkových degenerací v různých podmínkách a za vývoje. Máme dnes několik myších kmenů postižených buď vrozeným anebo uměle indukovaným defektem, které modelují tento typ neurodegenerací u lidí. Studujeme nejen patogenetické mechanismy těchto patologií v různých podmínkách (vliv VF elektromagnetického pole, neurotoxinů, zátěžových situací), ale snažíme se hledat i možnosti jejich ovlivnění. Zde připadají v úvahu ovlivnění neurofarmakologická, působení obohaceného prostředí, neurotransplantace. Některé naše výzkumné metodiky nalézají užitečné uplatnění i ve výuce, kde názorně, na animálních modelech, studenti vidí projevy např. mozečkového zánikového syndromu i s jeho dopady na nervové funkce, včetně efektu výše uvedených ovlivnění. Výuka praktik nejen v oblasti neuropatofyziologie, ale i v jiných částech našeho oboru má tak skutečně praktické zaměření, kdy výsledek úlohy je odvislý nejen od teoretických znalostí studentů, ale též od míry jejich manuální zručnosti a dovednosti (např. injekční techniky, způsoby znecitlivění, operační návyky atd.).

Těší nás, že studenti si tohoto (zatím ještě nevirtuálního) pojetí výuky váží a jejich vyjádření v tomto směru jsou nám odměnou, když dnes příprava „skutečně praktických“ praktik je nejen finančně náročná, ale celkově nesnadná.

Závěr. Jsme rádi, že se nám do značné míry daří propojovat výzkumnou problematiku s výukou. Praktická výuka experimentálního oboru tak poskytuje studentům nejen názorné patofyziologické modely, ale dostává se jim též základů experimentální práce.

Podporováno VZ MSM 21620816 a COST projektem MŠMT ČR OC 152

PATOFYZIOLOGIE NA LFUK V H.K. - KLINICKÁ NEUROFYZIOLOGIE

Kuba, M., Kubová, Z., Kremláček, J., Langrová, J., Szanyi, J., Vít, F.
Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové
http://www.lfhk.cuni.cz/patfyz/elf

Dominantní výzkumnou aktivitou našeho Ústavu (vedle spolupráce v oblasti imunotoxikologie) jsou již řadu let elektrofyziologické vyšetřovací metody pro hodnocení funkcí CNS, a to zejména ve vztahu ke zpracování zrakové informace. Jde hlavně o vývoj nových variant zrakových evokovaných potenciálů, včetně kognitivních, a rozšíření jejich uplatnění v diagnostice neuro-oftalmologických, psychiatrických i jiných chorob. Vzhledem k významným klinickým aplikacím jsou výsledky našeho výzkumu prezentovány především v rámci International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV) a International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN).

Snažíme se prokázat, že funkční elektrofyziologie mozku je v řadě diagnostických indikací metodou volby i ve srovnání s nyní preferovanými zobrazovacími technikami. Kromě své senzitivity se vyznačuje tento přístup neinvazivností, finanční nenáročností a směřuje také k možnosti detekce změn ve funkci CNS i za běžných životních podmínek, bez nutnosti návštěvy specializovaných diagnostických pracovišť.

VÝSKUMNÉ PROJEKTY ÚSTAVU PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE JLF UK V MARTINE – REAKTIVITA AFERENTNÝCH NERVOVÝCH ZAKONČENÍ DÝCHACÍCH CIEST V KLINICKÝCH PODMIENKACH

Péčová, R.[1], Michnová, T.[2], Fábry, J.[2] , Gallová, A.[3], Dzian, A.[4], Urda, M.[5], Tatár, M.[1]

[1] Ústav patologickej fyziológie JLF UK, Martin, [2] Šrobárov ústav detskej tuberkulózy a respiračných chorôb, Dolný Smokovec, [3]Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie, Vyšné Hágy, [4] I. Chirurgická klinika JLF UK a MFN, Martin, [5] Oddelenie pneumológie a ftizeológie, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

Aferentné nervy v dýchacích cestách sú hyperreaktívne pri chronických respiračných ochoreniach, včítane CHOCHP. Nervová hyperreaktivita vedie k nefunkčným respiračným reflexom a ku vzniku symptómov (kašeľ, bronchokonstrikcia, hypersekrécia hlienu, dýchavica), ktoré vedú k zhoršeniu kvality života pacientov. Zápal vyvoláva trvalé zmeny v činnosti aferentných nervov (nervová plasticita), ktorá je podkladom nervovej hyperreaktivity v dýchacích cestách. Jej molekulárne mechanizmy sú prakticky neznáme. Predpokladáme, že pri chronických respiračných ochoreniach dochádza k: 1. zvýšenej expresii iónových kanálov (napr. Nav, TRP a ASIC) a k 2. zvýšenej expresii neurotrofických faktorov, ktoré vyvolávajú neuroplastické zmeny v aferentých nervových zakončeniach v dýchacích cestách. Hypotézu overíme pomocou fluorescenčného imunohistochemického vyšetrenia bronchiálnych biopsií u definovaných skupín pacientov s funkčne charakterizovanou reaktivitou aferentných nervov a pomocou vzoriek tkaniva dýchacích ciest. Získané poznatky môžu pomôcť pri vývoji nových liekov ovplyvňujúcich nervovú hyperreaktivitu a tým prispieť k odstráneniu závažných symptómov týchto ochorení.

Aferentné nervové zakončenia dýchacích ciest sú hyperreaktívne aj u astmy bronchiale. V súčasnosti nie sú známe patomechanizmy atypického priebehu bronchiálnej astmy, ktorá sa najčastejšie prejavuje nešpecifickým chronickým kašľom. Jedným z dôležitých mechanizmov vzniku nešpecifického kašľa je zmenená reaktivita aferentných nervových zakončení dýchacích ciest v dôsledku prítomnosti patologického procesu v dolných dýchacích cestách, nosovej a prínosových dutinách a v gastrointestinálnom trakte. Predpokladáme, že štúdium týchto procesov môže viesť k zlepšeniu diagnostiky a diferenciálnej diagnostiky astma bronchiale hlavne u detí s nešpecifickým chronickým kašľom. Objektívny monitoring zvuku kašľa v priebehu 24 hodín bude dôležitým krokom k lepšiemu pochopeniu tohto symptómu. Taktiež budeme sledovať úlohu HLA komplexu v patogenéze vzniku bronchiálnej astmy u detí.

Práca je podporená grantmi MZ SR 2007/50-UK-14 a 2007/54-UK-15

ŠTÚDIUM MECHANIZMOV VISCERÁLNEJ HYPERSENZITIVITY NA ÚSTAVE PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE JLF UK V MARTINE (V SPOLUPRÁCI S JOHNS HOPKINS UNIVERSITY V BALTIMORE)

Brozmanová, M. [1], Plevková, J.[1], Surdeníková, L.[1], Halička, J.[1,2], Tatár, M.[1], Kollárik, M.[1,2]

[1]Ústav patologickej fyziológie JLF UK Martin, [2]The Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA.

Výskum na Ústave patologickej fyziológie (ÚPF) JLF UK v Martine sa od roku 2008 orientuje okrem tradičného zamerania na respiračné reflexy aj na štúdium mechanizmov viscerálnej hypersenzitivity. Dlhodobým cieľom tohto smeru výskumu je pochopenie mechanizmov aktivácie a hypersenzitivity viscerálnych aferentných nervových dráh s prioritným zameraním na respiračný a gastrointestinálny systém. Aktivita týchto dráh prispieva k patogenéze symptómov (viscerálna bolesť a dyskomfort, kašeľ, dušnosť, poruchy regulácie motility orgánov, atď.) a tým aj k patogenéze chorôb. Poznanie molekulárnych mechanizmov aktivácie a hypersenzitivity viscerálnych aferentných nervov je prvým a nevyhnutným krokom pre vývoj nových potenciálnych liekov. Tieto mechanizmy zahŕňajú najmä receptory detekujúce zápalové a iné noxické stimuly v tkanive (aktivácia) a molekuly a molekulárne dráhy zodpovedné za patologické zosilnenie aferentného signálu pri chorobách (hypersenzitivita).

Na dosiahnutie nášho cieľa budujeme na ÚPF JLF UK odborné a technické zázemie v spolupráci s výskumnou skupinou autonómnej neurovedy na Johns Hopkins University School of Medicine v Baltimore. Kľúčovým mechanizmom spolupráce s Johns Hopkins su dlhodobé stáže našich pracovníkov na tomto pracovisku. Od roku 2008 sa uskutočnili štyri stáže (4 mesiace – 2 roky) a ďalšie dve sú zabezpečené so začiatkom v roku 2010. Počas stáži riešia naši pracovníci v spolupráci s vedcami v Baltimore vybrané výskumné projekty, ktoré prispievajú k porozumeniu viscerálnych aferentných dráh a zároveň umožňujú natrénovať intelektuálne a technicky nové metodické postupy. Doteraz sme boli úspešní vo vytváraní technických podmienok a grantového zabezpečenia, aby naši pracovníci v týchto projektoch dlhodobo pokračovali na ÚPF JLF UK. Budeme prezentovať naše vybrané originálne výsledky relevantné pre pochopenie fenotypov viscerálnych nociceptorov inervujúcich pažerák a ich modulácie mediátormi dôležitými pre bolesť z pažeráka. ÚPF JLF UK hľadá nové talenty pre ďalší rozvoj tejto produktívnej spolupráce (kontakt: patf@jfmed.uniba.sk).

KREDITOVÝ SYSTÉM VO VÝUČBE PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE NA LEKÁRSKEJ FAKULTE UK V BRATISLAVE

Bernadič, M., Mladosievičová, B., Bernadičová, H.
Ústav patologickej fyziológie, Lekárska fakulta UK, Bratislava, Slovensko

Úvod. V procese aproximácie práva krajín EÚ sa v rámci programu ERASMUS prijal koncom 80. rokov v Bruseli tzv. ECTS (European Credit Transfer System) za účelom lepšej priechodnosti systémov vzdelávania vnútri EÚ. Systém ECTS napomáha univerzitným inštitúciám zlepšiť vzájomnú spoluprácu cestou prístupu k informáciám o zahraničných kurikulách a poskytovania spoločných postupov.
Univerzita Komenského v Bratislave pripravovala KSŠ od roku 1993. V roku 1998 sa práce na jeho zavádzaní zdynamizovali tak, že počnúc akad.r. 2000/2001 sa na fakultách UK zavádza kreditový systém štúdia celoplošne. Lekárska fakulta UK v Bratislave sa k aktivitám UK prihlásila roku 1998, keď bol zverejnený materiál "Návrh kreditového systému štúdia na UK".

Ciele kreditového systému na lekárskej fakulte určovali špecifiká štúdia. V zásade ich možno definovať takto:

- otvorenie sa UK pre študentov LFUK, otvorenie sa LFUK pre študentov UK,
- definovanie minimálnych štandardov výučby,
- definovanie minimálnych predklinických/klinických zručností,
- individualizácia prípravy študentov, nový prístup študentov k príprave na svoju profesionálnu kariéru,
- objektivizácia priebežných i záverečných výsledkov štúdia,
- mobilita študentov a učiteľov (LF doma i v zahraničí),
- využiť potenciál kreditového systému na obsahovú prestavbu štúdia.

Skúsenosti a závery. Po desaťročnej skúsenosti s využívaním kreditového systému môžeme povedať, že očakávania vyjadrené v cieľoch sa nenaplnili ani v jednom z vytýčených bodov. Naopak študenti využívajú otvorené štúdium na prenášanie skúšok, čím sa narúša system výučby nadväzujúcich predmetov. V záujme udržania výučby sa priebežne upravujú zásady systému tak, aby sa študenti mohli zapísať na praktickú časť aj toho predmetu vo vyššom ročníku, pre ktorý nenaplnili prerekvizity. Autori odporúčajú, aby sa našiel spôsob, ako v polovici (teória) štúdia určiť hranicu, ku ktorej by študenti museli absolvovať všetky predpísané kurzy (Bc., 1. rigorózum...) a až potom by mohli pokračovať do druhej (klinickej) časti štúdia. Po zhodnotení doterajších skúseností s ECTS je nevyhnutné vytvoriť predpoklady preto, aby sa s ich pomocou mohla zvýšiť efektivita medicínskeho vzdelávania.

SIGMA-ALDRICH®

SIGMA® Life Science Where bio begins™

Bioselect.

Sigma's exclusive Prestige Antibodies® are the most highly characterized in the industry.

Sigma now offers over 8,300 Prestige Antibodies powered by Atlas Antibodies.

2,200 new Prestige Antibodies are now available! Developed through the Human Protein Atlas Program, Prestige Antibodies are standardized in universal protocols to enhance the efficiency and effectiveness of your research. Each antibody is supported with over 700 immunohistochemistry, immunofluorescence and Western blot images that are all publicly available on the Human Protein Atlas website.

wherebiobegins.com/biomolecules

Prestige Antibodies®
Powered by ATLAS ANTIBODIES

biomolecules

cobas® 8000 – modulárna línia analyzátorov

Inteligentná sila v laboratóriu

Roche

cobas®

Life needs answers

Roche Slovensko, s.r.o., Diagnostics Division, Lazaretská 12, 811 08 Bratislava 1, www.roche.sk

Trigon®

...riešenie pre Vaše laboratórium

PRÍPRAVA VZORIEK
ANALÝZA VZORIEK
SKLADOVANIE VZORIEK

- centrifúgy a ultracentrifúgy
- laminárne boxy, biohazardy, digestory
- chladiace, mraziace a hlbokomraziace boxy
- termostaty, sušiarne, autoklávy
- anaeróbne a hypoxické boxy
- laboratórne umývačky a sušičky skla
- PCR cykléry, PCR boxy, hybridizačné piecky
- mikroplatničkové fotometre, premývačky, dispenzory
- bio-imaging - gelová analýza a dokumentácia
- lyofilizátory, vákuové koncentrátory
- automatické počítače kolónií
- monitoring teploty a vlhkosti
- pipety FINNPIPETTE® a špičky FINNTIPS®
- purifikácia vody
- chovné boxy pre laboratórne zvieratá
- laboratórne plasty NUNC&NALGENE

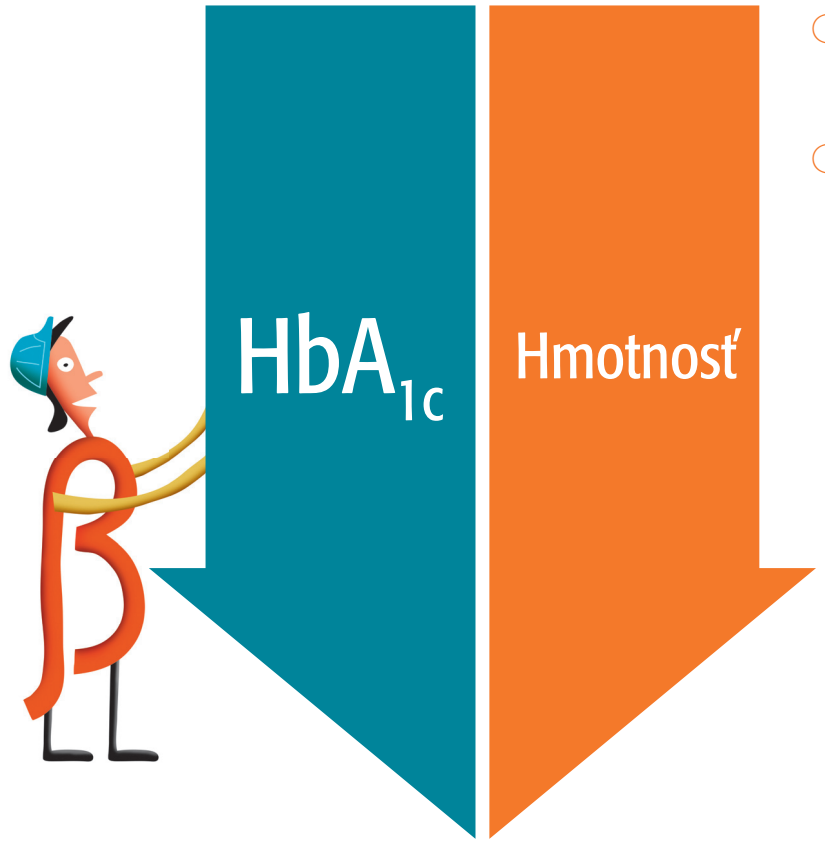
STATE-OF-ART DIZAJN
UNIKÁTNA TECHNOLÓGIA
SPOĽAHLIVÝ SERVIS
DLHOROČNÁ TRADÍCIA

výhradné zastúpenie popredných svetových výrobcov
THERMO SCIENTIFIC - Laboratory Equipment Division (Jouan/Heto - Holten/Heraeus/H+P/Hybaid/Forma/Labsystems/Savant/Sorvall/Barnstead)
EVERmed - LANCER - RUSKINN - SYNGENE - SYNBIOSIS - TECNIPLAST

TRIGON, s.r.o., Štefunkova 13, 821 03 Bratislava 2
IČO: 31 340 954, IČ DPH: SK2020343490
Bankové spojenie: Tatrabanka Bratislava, č.ú.: 2629002352/1100
Registrácia na Okresnom súde BA I., odd. Sro, vložka č. 4225/B

prevádzka: TRIGON, s.r.o., Goralská 40, Bratislava
tel./fax: +421 2 635 31 241, +421 905 707 597 - 728 896
tel./fax: +421 2 635 31 240, servis: +421 905 215 212
e-mail: mail@trigon-plus.sk, www.trigon-plus.sk

BYETTA – Dlhodobé zníženie HbA_{1c} a progresívne zníženie hmotnosti.[1]



- Priemerný pokles hmotnosti po 3 rokoch – 5,3 kg[2]
- Priemerný pokles HbA_{1c} po 3 rokoch – 1,0 % HbA_{1c}[2]

Viac ako **9** rokov skúsenosti v praxi

viac ako **1,2** milióna pacientov liečených prípravkom BYETTA[3]

Skrátený súhrn charakteristických vlastností lieku* :

BYETTA 5 mikrogramov a BYETTA 10 mikrogramov injekčný roztok, naplnené pero. Dávka obsahuje 5 mikrogramov (µg) syntetického exenatidu v 20 mikrolitroch (µl) alebo 10 mikrogramov (µg) syntetického exenatidu v 40 mikrolitroch (µl), (0,25 mg exenatidu v 1 ml). **Indikácia:** Liečba diabetes mellitus typu 2 v kombinácii s metformínom a/alebo sulfonylmočovinou u pacientov, ktorí nedosiahli primeranú glykemickú kontrolu podávaním maximálnych tolerovaných dávok perorálnych terapií. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Liečba by mala začať dávkou 5 µg exenatidu dvakrát denne po dobu minimálne jedného mesiaca. Potom môže byť dávka exenatidu zvýšená na 10 µg dvakrát denne. Dávky vyššie ako 10 µg dvakrát denne (BID) sa neodporúčajú. BYETTA môže byť podávaná kedykoľvek počas 60 minút pred ranným a večerným jedlom (alebo pred dvomi hlavnými dennými jedlami, medzi ktorými je prestávka 6 alebo viac hodín). BYETTA sa nesmie podať po jedle. Pri vynechaní injekcie je potrebné pokračovať v aplikácii ďalšou plánovanou dávkou. Liek sa podáva ako podkožná injekcia do stehna, brucha alebo ramena. Ak sa BYETTA pridáva k existujúcej liečbe metformínom, je možné pokračovať v doterajšom dávkovaní metformínu. Ak sa BYETTA pridáva k terapii sulfonylmočovinou, je potrebné zvážiť zníženie dávky sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie. Bezpečnosť a účinnosť podávania exenatidu nebola stanovená u pacientov mladších ako 18 rokov. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** BYETTA sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus typu 1, na liečbu diabetickej ketoacidózy a/alebo u pacientov s diabetes mellitus typu 2, ktorí potrebujú liečbu inzulínom v dôsledku zlyhania beta buniek. Neodporúča sa intravenózna alebo intramuskulárna aplikácia prípravku a jeho užívanie u pacientov s terminálnym štádiom renálneho ochorenia alebo so závažným poškodením obličkových funkcií (klírens kreatinínu <30 ml/min), u pacientov so závažným gastrointestinálnym ochorením, u pacientov užívajúcich súčasne inzulín, deriváty D fenylalanínu, meglitinidy alebo alfa glukozidázové inhibitory. Spontánne boli hlásené zriedkavé prípady akútnej pankreatitídy, veľmi zriedkavo prípady nekrotizujúcej alebo hemoragickej pankreatitídy a/alebo úmrtie. Pacienti majú byť informovaní o charakteristickom príznaku akútnej pankreatitídy: pretrvávajúcej závažnej bolesti brucha. Pri podozrení na pankreatitídu alebo ak bola pankreatitída diagnostikovaná sa má BYETTA vysadiť. Liek obsahuje metakrezol, ktorý môže spôsobiť alergické reakcie. Pri podávaní BYETTY v kombinácii so sulfonylmočovinou je potrebné upozorniť pacientov, aby podnikli opatrenia na zabránenie vzniku hypoglykémie počas riadenia vozidiel a obsluhy strojov. **Interakcie:** BYETTA spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka a preto môže znížiť mieru a rýchlosť absorpcie perorálne podaných liekov. Pacienti užívajúci lieky s úzkym terapeutickým indexom alebo lieky, ktoré vyžadujú dôkladné klinické monitorovanie, by mali byť pozorne sledovaní. Tieto lieky sa podávajú štandardným spôsobom vo vzťahu k injekcii BYETTY. Ak sa takéto lieky musia užívať s jedlom, pacientom je treba odporučiť, aby ich užili s jedlom vtedy, keď sa nepodáva BYETTA. U perorálnych liekov, ktorých účinnosť závisí hlavne na prahových koncentráciách, ako sú antibiotiká, je potrebné tieto lieky užiť minimálne 1 hodinu pred aplikáciou injekcie BYETTY. Gastrorezistentné liekové formy obsahujúce liečivá citlivé na rozpad v žalúdku, ako sú inhibitory protónovej pumpy, sa majú užívať aspoň 1 hodinu pred alebo viac ako 4 hodiny po podaní injekcie BYETTY. Počas iniciácie podávania BYETTY a zvyšovania jej dávky u pacientov užívajúcich warfarín a/alebo kumarolové deriváty sa má dôkladne sledovať INR. Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi. **Nežiaduce účinky*:** Najčastejšie zaznamenaným nežiaducim účinkom bola nevoľnosť a ďalšie gastrointestinálne nežiaduce účinky (vracanie, hnačka). Väčšina epizód nevoľnosti bola mierna až stredne závažná, závislá na dávke. U väčšiny pacientov, ktorí na začiatku pociťovali nevoľnosť, jej frekvencia a závažnosť pri pokračujúcej liečbe klesala. Hypoglykémia, väčšinou mierna až stredne závažná, zvyčajne v kombinácii so sulfonylmočovinou. Boli tiež zaznamenané lokálne reakcie v mieste podania, tvorba anti-exenatidových protilátok, veľmi zriedkavo anafylaktická reakcia, dehydratácia v súvislosti s vracaním a hnačkami, poruchy chuti, somnolencia, kožné prejavy, zvýšenie INR pri súbežnej liečbe s warfarínom, v niektorých prípadoch spojené s krvácaním. Spontánne boli tiež hlásené zriedkavé prípady akútnej pankreatitídy a zriedkavé prípady zmenenej renálnej funkcie, vrátane zvýšeného sérového kreatinínu, poškodenia funkcie obličiek, zhoršenia chronického renálneho zlyhania a akútneho renálneho zlyhania, niekedy vyžadujúce hemodialýzu. Príznaky a symptómy predávkovania môžu zahŕňať závažnú nevoľnosť, prudké vracanie a rýchly pokles koncentrácie glukózy v krvi. V prípade predávkovania je potrebné začať s vhodnou podpornou liečbou. **Gravidita a laktácia:** BYETTA sa nemá užívať počas gravidity a odporúča sa podávanie inzulínu . Ak si pacientka želá otehotnieť alebo sa gravidita u nej vyskytne, BYETTA sa má vysadiť. BYETTA sa nemá užívať počas dojčenia. **Balenia, výdaj, skladovanie*:** Byetta 5 µg a Byetta 10 µg – sklenená náplň vbudovaná do jednorazového injekčného pera. Jedno naplnené pero (5 µg resp. 10 µg) obsahuje 60 dávok sterilného konzervovaného roztoku (približne 1,2 ml resp. 2,4 ml). Veľkosť balenia: 1 alebo 3 perá. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis, liek je čiastočne hradený z verejného zdravotného poistenia. Uchovávajte v chladničke (2°C – 8°C). Pri používaní uchovávajte pri teplote do 25°C. Čas použiteľnosti pre používané pero: 30 dní. BYETTA sa nesmie používať, ak roztok zmrzol, obsahuje častice alebo je zakalený a/alebo sfarbený. **Registračné číslo a dátum poslednej revízie textu:** BYETTA 5 µg injekčný roztok, naplnené pero EU/1/04/296/001-006, 6. marec 2009; BYETTA 10 µg injekčný roztok, naplnené pero EU/1/06/362/003 –4, 6. marec 2009. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Holandsko.

Pred predpisovaním sa prosím zoznámte s úplným znením súhrnu údajov o prípravku, ktoré je dostupné na adrese: ELI LILLY SLOVAKIA s. r. o., Panenská 6, 811 03 Bratislava, tel. 02 20 633 111, fax: 02 20 633 119

* Všimnite si prosím zmeny v informácii o prípravku.

SKBYT00014

Byetta® exenatide injection

zvládnuť diabetes, znižovať telesnú hmotnosť

Referencie: **1.** SPC prípravku BYETTA. **2.** Klonoff DC, et al. Curr Med Res Opin. 2008;24:275-286. N=217 Mean±SE. 3. SDI/Verispan, Marec 2009.

AMYLIN™ Lilly

Eli Lilly Slovakia, s.r.o., Panenská 6, 811 03 Bratislava,
tel.: +421 220 663 111, fax: +421 220 663 119