

1. Úvod

Patologická fyziológia je pomerne mladý medicínsky odbor. Základné kamene novej disciplíny položil zakladateľ modernej experimentálnej medicíny, *Claude Bernard* (1813-1878, obr. 1). V knihe *Introduction á l'étude de la médecine expérimentale* (Úvod do štúdia experimentálnej medicíny, 1865) charakterizoval nový vedný odbor týmito slovami: *Experimentálna medicína, čo je synonymum medicíny vedeckej, môže sa rozvinúť iba tak, že jej vedecký duch bude viac a viac prenikať do lekárskeho kruhu. Jediné, čo je podľa môjho názoru potrebné na dosiahnutie tohto cieľa, je poskytnúť mládeži dôkladné vzdelanie v experimentálnej fyziológii. Tým nechcem tvrdiť, že experimentálna fyziológia je základom medicíny – o tomto predmete som sa vyjadril inde-, chcem len povedať, že experimentálna fyziológia je najvedeckejšia časť medicíny a že mladí lekári si jej štúdiom osvoja vedecké návyky, ktoré potom prenesú do výskumu v patológii i v terapii.*



obr. 1 – Claude Bernard (1813-1878)

Podľa súčasného názoru patologická fyziológia je lekárska disciplína, ktorá sa zaoberá **funkčnými zmenami ľudského organizmu počas choroby**. Patologická fyziológia na rozdiel od patologickej anatómie (ktorá je morfológickou disciplínou) je **experimentálna veda**. Spája molekulové, biochemické, subcelulárne a bunkové aspekty lekárskej vedy do jedného celku a je nevyhnutná na pochopenie podstaty chorôb. Tvorí most medzi teoretickými a klinickými odborami medicíny.

Podstatu patologickej fyziológie je možné pochopiť najľahšie krátkym prehľadom jej hlavných cieľov a metód.

Patologická fyziológia :

- Skúma príčiny a podmienky rozvoja patologických pochodov a chorôb (**etiológia**).
- Skúma súvislosti medzi príčinami chorôb a regulačnými, obrannými a adaptačnými pochodmi organizmu (**patogenéza**).
- Skúma mechanizmy, ktoré vedú k vyliečeniu z choroby alebo k smrti (**sanogenéza, tanatogenéza**).

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.:

ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE

K dosiahnutiu tohoto cieľa:

- ❖ Používa modely na pochopenie podstaty chorôb a patologických pochodov. (Najčastejšie sú to pokusy na zvieratách).
- ❖ Konfrontuje výsledky získané pomocou týchto modelov (pokusov) s poznatkami z klinickej praxe.
- ❖ Zovšeobecňuje a syntetizuje poznatky získané rôznymi metódami, stavia hypotézy a teórie o základných zákonitostiach patologických pochodov a choroby ako celku.

1.1. Patologická fyziológia ako súčasť lekárskej vedy a profesie

Liečenie chorôb patrí medzi najstaršie uvedomelé ľudské aktivity. Medicína je jedinečné povolanie, lebo jej predmetom je živý ľudský organizmus. Odborná časť lekárskej činnosti je nerozlučne spätá s ostatnými aspektmi ľudského a spoločenského života. Vzájomný vzťah vedy a medicíny charakterizoval *Walsh McDermott* v úvode *Cecil Textbook of Medicine* takto:

Medicína nie je veda, ale učené povolanie, ktoré má hlboké korene v mnohých odvetviach vedy a je predurčená na využitie pre blaho ľudstva.

Pri hodnotení významu patologickej fyziológie pre lekársku vedu nesmieme zabudnúť, že vedecký charakter dnešnej medicíny je výsledkom pokroku, ktorý sa uskutočnil len nedávno. Liečenie chorôb bolo dlhé stáročia založené skoro výlučne na skúsenosti. Staré pravidlo "*ubi pus, ibi evaqua*" nič nehovorí o príčine a podstate hnisania, len odporúča vypustenie hnisu. Tento zákrok samozrejme zmierni ťažkosti chorého a môže pomôcť aj obranným silám organizmu v boji proti chorobe. Napriek skúsenostiam nahromadeným za dlhé stáročia a úprimnej snahe pomôcť trpiacim zo strany lekárov starých čias väčšina diagnóz bola nepresná, o príčinách chorôb sa vedelo málo a liečba bola často riskantná a z dnešného pohľadu prinajmenšom nezmyselná.

Napriek tomu, že určitý pokrok nastal už od XVI. storočia (tabuľka 1), celková situácia sa začala meniť až v minulom storočí. Prudký rozvoj základných vied o živote (mikrobiológia, biochémia, neskôr vznik molekulevej biológie a genetiky) mal obrovský podiel na premene medicíny do tej podoby, ako ju dnes poznáme. Je však pozoruhodné, že vedci a profesori stredovekých univerzít boli tak isto presvedčení o vedeckosti dobovej medicíny, ako sme my v súčasnosti, čo nás nabáda k opatrnosti.

Napriek obrovskému pokroku vedeckej medicíny je ešte stále veľa chorôb s neznámou príčinou, nedostatočne objasnenou patogenézou a bez možnosti úspešnej kauzálnej liečby. Okrem toho vyriešenie určitého problému nikdy nie je konečným výsledkom. Po objavení mikroorganizmov ako príčiny mnohých ochorení bolo potrebné ozrejmiť otázky spojené s citlivosťou a odolnosťou organizmu na infekčné noxy. Po geniálnom – a z hľadiska vtedajšieho stavu vedeckého poznania revolučnom – popise zákonov genetiky *Mendelom*

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.:

ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE

sme museli dlho čakať na objasnenie materiálnej podstaty dedičnosti a v súčasnosti sa usilovne skúma genetické pozadie jednotlivých ochorení. Pokrok v aplikovanej genetike a molekulovej biológii je však nerozlúčne spätý napredovaním základných vied.

Tab. 1 – Významné objavy a výsledky v medicíne XVI.-XVIII. storočia

Presný anatomický atlas <i>De humanis corporis fabrica</i>	Andreas Vesalius, 1543
Založenie „novovekej“ chirurgie <i>La Méthode de traicter les playes.</i> <i>Livres de la chirurgie avec le magasin des instruments nécessaires á icelle</i>	Ambroise Paré, 1545 a 1564
Správny popis krvného obehu <i>Excirtatio anatomica de motu cordis</i>	William Harvey, 1628
Zavedenie pojmu reflex	René Descartes, 1644
Objav kapilárnej siete a červených krviniek	Marcello Malphigi, 1661, 1665
Objavenie mikroskopického života <i>Allezijne naturkundige Aerkem</i>	Anthony van Leeuwenhoek, 1696
K príčinám chorôb cez morfológický obraz <i>De sedibus et causis morborum per anatomem indagatis</i>	Giovanni Battista Morgagni, 1761
Objav a zavedenie perkusie	Joseph Leopold Auenbrugger, 1761
Očkovanie proti kiahňam	Edward Jenner, 1796

Počet známych ochorení sa neustále zvyšuje, a na tom má značný podiel práve vedecký prístup k medicíne, konkrétne zavedenie nových postupov do diagnostiky a hlbšia analýza patogenézy chorôb. O mnohých ochoreniach, ktoré nedávno sme považovali za jednotné **nozologické jednotky**, vysvitlo, že sú to rôzne choroby s podobnou symptomatológiou ale odlišnou etiológiou a patogenézou (napr. cukrovka, vysoký krvný tlak a i.). Lepším poznaním ochorení sa preto počet problémov, ktoré je potrebné vyriešiť vedeckým bádáním, neznižuje, ale naopak, zvyšuje.

Ďalším dôležitým problémom, ktorý vzniká stále hlbším a detailnejším prenikaním vedeckých metód do medicíny, je vzťah **celku** a **časti**. Výskum v dnešnej medicíne sa dostáva až na úroveň molekúl a elektrónov. Výsledky dosiahnuté na poli molekulovej biológie a príbuzných disciplín majú obrovský význam z hľadiska objasnenia a možnej liečby doteraz neliečiteľných ochorení, ale tento prístup zároveň skrýva v sebe nebezpečie, že sa stratíme v detailoch.

Dobry, vedecky erudovaný lekár musí byť schopný z týchto detailov poskladať celkový obraz o činnosti ľudského organizmu v zdraví a chorobe a práve patologická fyziológia, ktorá v druhej polovici nášho storočia prenikla hlboko do každej oblasti klinickej medicíny, je tým pevným základom, ktorý umožňuje usporiadať črepy mozaiky do uceleného obrazu.

Ide v podstate o ucelený pohľad a integráciu poznania na úrovni:

- **funkcie jednotlivých buniek** (molekulová medicína),
- **postihnutých orgánov a orgánových systémov**,
- **celého organizmu**.

Väzba medzi patologickou fyziológiou a ostatnými disciplínami dnešnej medicíny sa odráža aj v časovom slede jednotlivých predmetov pri štúdiu na lekárskej fakulte. Patologická fyziológia nasleduje po základných morfológických a funkčných predmetoch a po

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.:

ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE

patobiochémii a základoch molekulovej medicíny, beží súbežne s patologickou anatómiou a predchádza štúdiu klinických disciplín.

Vzťah medzi morfológickými a funkčnými disciplínami je vzťahom **formy a funkcie**. Ak sa pozrieme na štyri oddiely srdca a na srdcové chlopne (anatómia), ľahko pochopíme jeho čerpadlovú funkciu (fyziológia). Na molekulovej úrovni rozdiel medzi tvarom a činnosťou sa stráca. Štruktúru a funkciu nukleových kyselín, enzýmov, polysacharidov a lipidov študujeme v rámci jednej disciplíny (biochémia). Aplikácia poznatkov získaných počas štúdia lekárskej chémie a biochémie na úroveň celého organizmu sa uskutočňuje v rámci štúdia **patobiochémie** alebo v **základoch molekulovej medicíny**.

Patologická fyziológia je funkčná disciplína, ale bez jej morfológického protikladu, patologickej anatómie stráca zmysel. Kto nevie, ako sú poškodené dvojcípe chlopne po prekonaní reumatickej horúčky, bude mať ťažkosti pri pochopení hemodynamiky pri mitrálnej stenóze.

Ďalšia veľmi úzka spojitosť existuje medzi fyziológiou a patologickou fyziológiou. Najprv sa musíme oboznámiť s **normou** (fyziológia) a len potom je možné študovať a pochopiť **abnormálny** alebo **patologický** stav (patologická fyziológia).

V prvých rokoch štúdia medicíny budúci lekári nevyšetrujú a neliečia chorých. Väčšinou sedia v posluchárňach alebo v knižnici a pracujú v laboratóriách. V každodennej klinickej praxi budú priamo užívať len malú časť obrovského množstva poznatkov vyžadovaných na skúškach z anatómie, histológie, biochémie alebo fyziológie. Ale **teoretické vedomosti** získané v prvých rokoch sú základňou **praktickej kompetencie** budúceho lekára.

Hranice moderných vedeckých lekárskejších odborov nie sú ostré – často používajú spoločné metódy a študujú tie isté problémy z mierne odlišných hľadísk. Okrem základných disciplín, s ktorými budúci lekár sa stretne pri štúdiu medicíny, existujú aj hraničné disciplíny. Najbližší príbuzní patologickej fyziológie sú **experimentálna patológia** a **klinická fyziológia**. Prvá z nich kladie väčší dôraz na experimentálne prístupy, druhá na klinické štúdie, ale medzi nimi a patologickou fyziológiou je značné prekrývanie.

1.2. Všeobecná a špeciálna patologická fyziológia

Patologická fyziológia sa delí na dve časti - na **všeobecnú** a **špeciálnu patologickú fyziológiu**.

Hlavné časti **všeobecnej patologickej fyziológie** sú nasledujúce:

- ✓ **Nozológia** – zaoberá sa definíciou a všeobecnými zákonitostami choroby ako celku a klasifikáciou chorôb.
- ✓ **Etiológia** – študuje príčiny chorôb a podmienky ich vzniku.

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE

✓ **Patogenéza** – zaoberá sa zákonitosťami rozvoja chorobných pochodov, chorôb, a príznakov choroby.

Odlíšenie etiológie od patogenézy danej choroby niekedy môže robiť ťažkosti na začiatku štúdia patologickej fyziológie. Etiológia hľadá odpoveď na otázku, **prečo** sa dané ochorenie vyskytuje a patogenéza študuje to, **ako** sa choroba rozvíja. V klinickej praxi sa často používa výraz „**etiopatogenéza**“, ktorá zahŕňa príčinu a rozvoj choroby v logickom slede.

✓ **Sanogenéza a tanatogenéza** sú kapitoly úzko späté s patogenézou. Študujú mechanizmy vedúce k uzdraveniu alebo k fatálnemu koncu.

Z praktického hľadiska do všeobecnej časti patologickej fyziológie sú zaradené aj kapitoly pojednávajúce o **typických patologických pochodoch** ako je napr. starnutie, hypoxia, zápal, špecifické a nešpecifické obranné mechanizmy.

Špeciálna časť patologickej fyziológie je rozdelená podľa systémov a orgánov, ako je napríklad patologická fyziológia srdcovicového systému, krvi, nervového systému, atď.

Patologická fyziológia je definovaná ako štúdium mechanizmov vzniku a rozvoja choroby, resp. ako chorobné procesy menia fungovanie tela. Tieto zmeny predstavujú rozvrat **homeostázy**. Cieľom odboru je podrobný výklad a analýza týchto procesov. V prvom rade bude potrebné objasniť štyri základné kategórie patologickej fyziológie, ktoré tvoria zásadný rámec pre štúdium jednotlivých oblastí predmetu, a to: etiológia, patogenéza, klinické prejavy a epidemiológia.

Etiológia sa zaoberá príčinou alebo príčinami ochorenia. Zistiteľné príčiny vývoja choroby môžu zahŕňať diétu človeka, životné prostredie, môžu byť vrodené alebo následok iných genetických a epigenetických faktorov, povolanie, zdravotného stavu a veku. Choroba môže vzniknúť v dôsledku poškodenia buniek spôsobených imunologickými, metabolickými, nutričnými, dedičnými, psychickými alebo karcinogénnymi činiteľmi. Môže vzniknúť aj pôsobením externých činiteľov či už infekčných organizmov alebo traumatizujúcimi fyzikálnymi faktormi, ako sú extrémne teploty alebo sily.

Ak príčina nie je známa, hovoríme o *idiopatickej chorobe*. Podobne, ak je ochorenie priamym dôsledkom lekárskej intervencie, hovoríme o *iatrogénnych stavoch*.

Patogenéza predstavuje rozvoj choroby. Zvyčajne zahŕňa mechanizmy, ktorými sa ochorenie prevalí, postupuje a môžu byť popísané v chronologickej aj priestorovej dimenzii. Z tohto aspektu sú dôležité detaily, prostredníctvom ktorých sa homeostatické mechanizmy pokúšajú prispôsobiť a následne kolabujú. Z časového hľadiska patogenézy môžeme hovoriť o akútnych a chronických chorobných stavoch.

Klinické prejavy sú preukázateľné zmeny predstavujúce zmeny funkcie spôsobené chorobným procesom. Klinické prejavy sú zmeny pozorované u postihnutej osoby, jeho

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

rodiny alebo iných osôb, vrátane pocitov postihnutého jedinca. Hovoríme im aj znaky a príznaky ochorenia. Všetky v učebniciach uvádzané znaky a symptómy sa v skutočnosti nemusia u chorého s danou chorobou prejavovať, oproti tomu sa môžu prejavovať veľmi netypické prejavy, najmä pri súbežnom výskyte viacerých ochorení u daného jedinca.

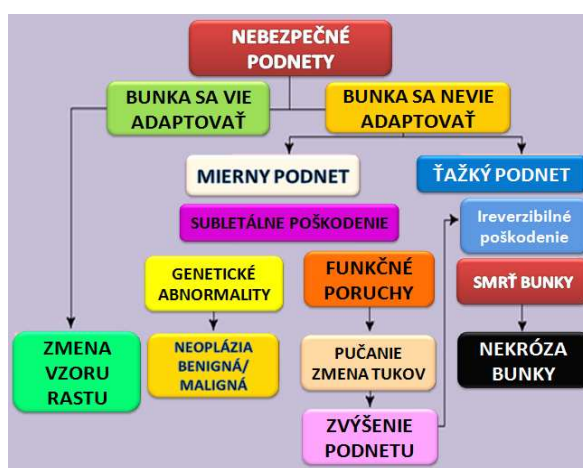
Epidemiológia je ďalší dôležitý termín patologickej fyziológie. Študuje vlastne konkrétne ochorenia v rámci populácie. Faktory, ktoré sa často používajú na popisovanie prejavu ochorenia na úrovni populácie, zahŕňajú vek, pohlavie, etnickú príslušnosť, zemepisnú polohu, socioekonomický stav a životný štýl. Z epidemiologických štúdií vyplývajú známe a potenciálne rizikové faktory.

Epidemiologické štúdie odhaľujú **incidenciu** (výskyt; počet nových prípadov diagnostikovanej choroby v určitom období na určitý počet jedincov populácie, najčastejšie 10 000 obyvateľov, zvyčajne za kalendárny rok) a **prevalenciu** (%-ný výskyt jedincov s danou chorobou v populácii, napr. na Slovensku v konkrétnom čase) chorôb v rámci populácie.

V tomto ohľade prezentujeme údaje platné pre Slovensko, Európu alebo svet podľa relevantných podkladov Svetovej zdravotníckej organizácie a najnovších údajov národných epidemiologických výskumov.

1.3. Odpovede bunky na podnety

V záujme zachovania homeostázy, musí orgán svoje fungovanie v reakcii na zmeny vo vnútornom a vonkajšom prostredí. Tieto environmentálne zmeny sa nazývajú podnety. Príkladom takýchto podnetov sú zmeny teploty, dodávka alebo dopyt na kyslík, pH, dopyt po energii a hladiny vody v tele. Ich účinkom môže dôjsť k narušeniu homeostatickej rovnováhy, ak sa zmenené podmienky ukážu ako neprimerané (obr. 2).

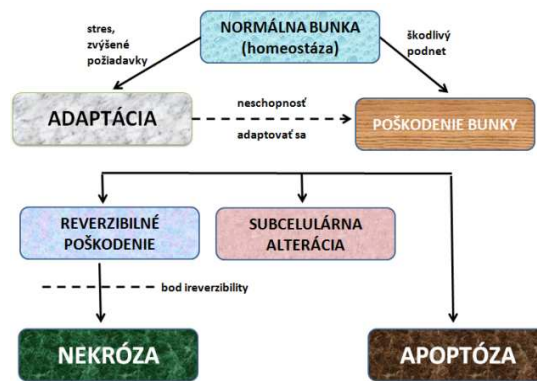


Obr. 2 – Reakcia bunky na nebezpečné podnety

V tejto časti budeme riešiť odpovede bunky na takéto podnety (obr. 3). V reakcii na pretrvávajúce alebo intenzívne podnety sa bunky môžu prispôbiť novým podmienkam a

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

udržiavať homeostázu. Je možný celý rad adaptácií, ktoré sú opísané nižšie. Ak sa bunky nedokážu, môže dôjsť k ich poškodeniu. Poškodenia buniek môžu byť reverzibilné, keď sa postihnuté bunky po odstránení podnetu zotavia, alebo môžu byť nezvratné a spôsobiť smrť buniek. Tabuľka 2 načrtáva rozdiely medzi získanou adaptáciou a evolučnou adaptáciou (Baldwin, 2013).



Obr. 3 – Etapy odpovede bunky na stres a škodlivý činiteľ

Tab. 2 – Získané a evolučné adaptácie

ZÍSKANÉ ADAPTÁCIE	EVOLUČNÉ ADAPTÁCIE
Vyskytujú sa v krátkom čase (počas života jednotlivca) alebo počas viacerých generácií.	Vyskytujú sa dlhú dobu – cez stovky alebo tisíce rokov.
Príklady: <ul style="list-style-type: none"> Zvýšenie počtu erytrocytov ako priamy dôsledok dlhotrvajúcej expozície vysokej nadmorskej výške s nízkym atmosférickým kyslíkom. Táto adaptácia sa môže vyvinúť počas obdobia troch mesiacov, aby sa zlepšilo okysličovanie buniek v prostredí s nedostatkom kyslíka. Táto adaptácia sa môže taktiež zvrátiť približne v rovnakom čase, ako dôjde k adaptácii na hypoxické prostredie 	Príklady: <ul style="list-style-type: none"> Zmena tvaru panvy. Keď sa ľudia prešli z pohybu po štyroch na pohyb po dvoch končatinách, tvar panvy sa časom zmenil, aby zodpovedal novému postaveniu. Zmeny pigmentácie kože vo vzťahu k zemepisnej šírke, blízkosť k rovníku a vystavenie UV žiareniu. Jednotlivci bližšie k rovníku majú skôr tmavšiu pleť (viac melanínu) a tí ďalej majú skôr svetlú pokožku (menej melanínu).

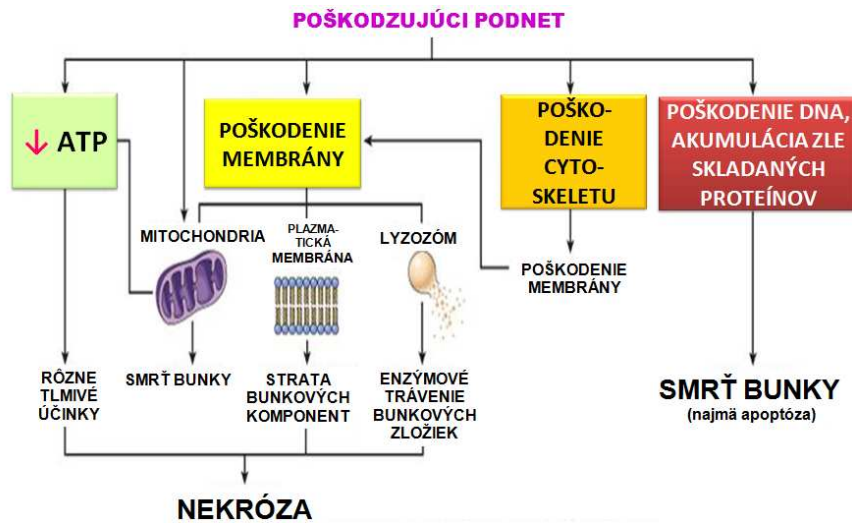
Na poškodenia sú obzvlášť citlivé 4 navzájom súvisiace bunkové systémy:

- Membrány (bunkové a membrány organel).
- Aeróbne systémy.
- Syntéza proteínov (enzýmy, štrukturálne proteíny atď.).
- Genetické štruktúry (DNA, RNA atď.).

Mechanizmy poškodenia buniek (obr. 4):

- Strata homeostázy Ca^{2+} .
- Poruchy permeability membrány.
- Deplécia ATP.
- O_2 a od kyslíka odvodené radikály.

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE



Obr. 4 – Mechanizmy vedúce k poškodeniu buniek

Príčiny poškodenia buniek:

- Hypoxia (ischémia – blok v prietoku krvi, hypoxémia – znížený parciálny tlak kyslíka v krvi, anémia – znížená schopnosť prenášať kyslík)
 - Blokovanie vetrania (cudzie teleso), difúzia kyslíka (pneumónia, pľúcny edém), perfúzia (Pľúcna embólia), znížený výkon srdca
- Poškodenie voľnými radikálmi.
- Chemické látky, lieky a rôzne toxikanty.
- Infekcie (prióny, vírusy, baktérie, kvasinky, plesne a prvoky).
- Fyzické činitele.
- Imunologické reakcie (hypoergné alebo hyperergné).
- Genetické a epigenetické faktory.
- Nutričné poruchy.

Odpoveď na poškodzujúci podnet závisí od mnohých faktorov:

- Od povahy poškodzujúceho činiteľa.
- Od dĺžky pôsobenia alebo trvania poškodenia.
- Adaptability špecifických buniek k poškodeniu, napr. anoxia zapríčiňuje smrť u:
 - neurónov za 3 až 5 minút,
 - myokardu za 1 až 2 hodiny,
 - fibroblasty za niekoľko hodín.

1.4. Bunkové adaptácie

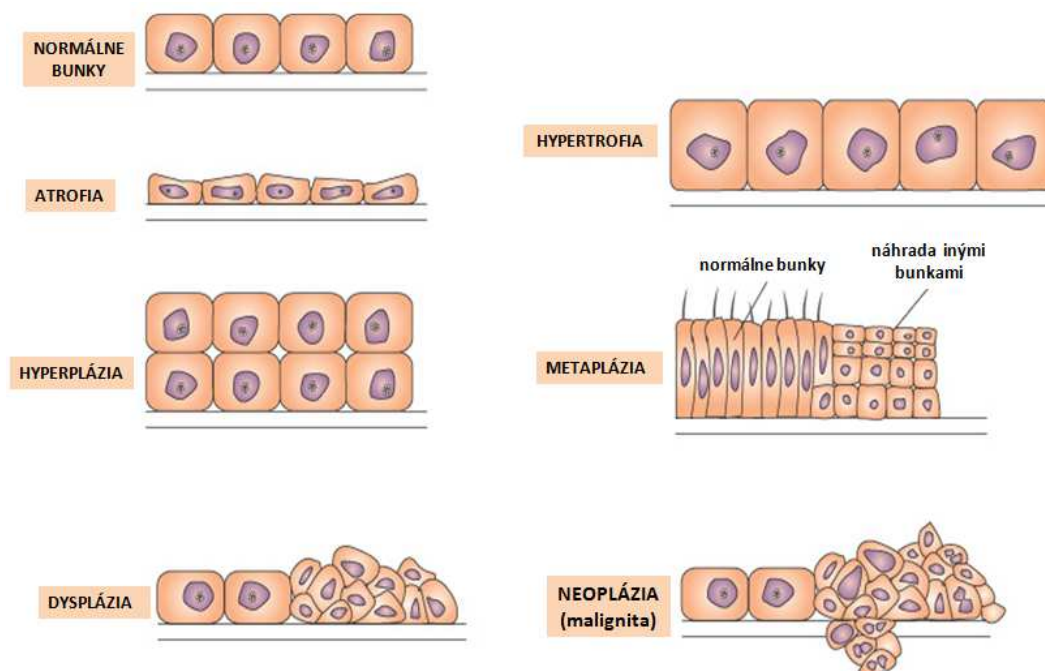
Bunkové adaptácie sú reverzibilné zmeny v počte, veľkosti, fenotype, metabolickej aktivite alebo funkciách buniek v reakcii na zmeny v ich prostredí (Bullock a Hales, 2013). **Fyziologické adaptácie** zvyčajne predstavujú reakcie buniek na normálnu stimuláciu hormónmi alebo endogénnymi chemickými mediátormi (napr. hormonálne indukované

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

zväčšenie prsníka a maternice počas tehotenstva). **Patologické adaptácie** sú reakcie na stres, ktoré umožňujú bunkám modulovať ich štruktúru a funkciu, a tak uniknúť poškodeniu. Takéto úpravy môžu mať niekoľko odlišných foriem.

Telové bunky sú schopné prispôbiť sa novým podmienkam zvýšením alebo znížením veľkosti, počtu alebo tvaru. Termíny a javy spojené s týmito adaptáciami sú atrofia, hypertrofia, hyperplázia, metaplázia a neoplázia (obr. 5).

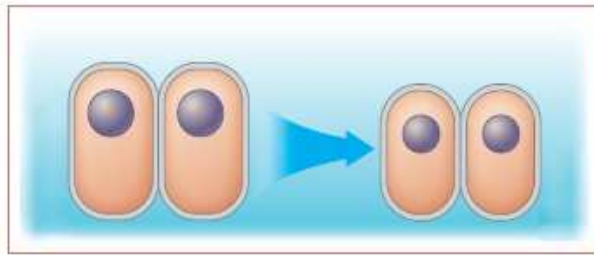
Atrofia buniek nastáva vtedy, keď požiadavky na populáciu buniek klesnú pod normálne hodnoty alebo sa nemôžu udržiavať na normálnej úrovni. Bunky reagujú zmenšením veľkosti (obr. 6). Treba zdôrazniť, že aj keď atrofické bunky môžu mať zníženú funkciu, nie sú mŕtve. Príklad atrofie je počas nepoužívania, keď človek dlhší čas leží na lôžku (Atherton a spol., 2016). Pracovná záťaž na kostrové svaly nôh klesá. Svalové vlákna znižujú svoju veľkosť prispôbením sa zmeneným podmienkam. Funkčné zmeny sprevádzajúce túto štrukturálnu adaptáciu môžu viesť ku slabosti svalov. Atrofia svalov sa môže vyskytnúť aj vtedy, keď osoba zlomila končatinu a končatina je v sadre mesiace, alebo keď sú kozmonauti v bezváhovom priestore dlhý čas. Vhodné programy cvičenia/aktivity môžu pomôcť pri minimalizovaní stupňa atrofie alebo pomôcť pri návrate normálnych svalových funkcií, keď sa kondícia normalizuje.



Obr. 5 – Adaptácie buniek na podnety.

Atrofia buniek môže byť indukovaná aj keď je narušená regulačná komunikácia s tkanivom, napríklad v prípadoch poranenia chrčtice, keď je blokováná nervová stimulácia svalov alebo keď hormóny zodpovedné za normálnu funkciu tkaniva nie sú k dispozícii. Príkladom tohto druhu by bola testikulárna atrofia v dôsledku inhibície sekrécie luteinizačného hormónu.

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE



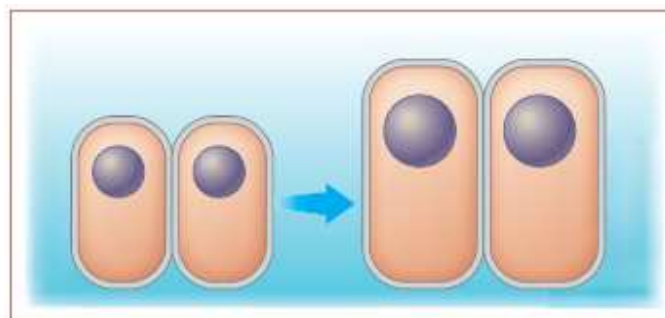
Obr. 6 – Atrofia buniek. Bunky znižujú veľkosť.

Ďalšie príčiny atrofie môžu byť následkom straty inervácie, zníženého zásobovania krvou, nedostatočnej výživy, straty endokrinnnej stimulácie a starnutie (senilná atrofia). Aj keď niektoré z týchto podnetov sú fyziologické (napr. strata hormonálnej stimulácie pri menopauze) a iné patologické (napr. denervácia), základné bunkové zmeny sú identické. Predstavujú ústup bunky na menšiu veľkosť, pri ktorej je prežitie stále možné; tým je dosiahnutá nová rovnováha medzi veľkosťou buniek a znížením prívodu krvi, výživou alebo trofickou stimuláciou.

Atrofia je dôsledok zníženej syntézy proteínov a zvýšenej degradácie proteínov v bunkách. Syntéza proteínov klesá z dôvodu zníženej metabolickej aktivity. Degradácia bunkových proteínov prebieha najmä *dráhou ubiquitín-proteazóm*. Nedostatok živín a nepoužívanie môžu aktivovať ubiquitínové ligázy, ktoré viažu viac kópií malého peptidu ubiquitínu ku bunkovým proteínom a zameriavajú sa na tieto proteíny za účelom ich degradácie v proteazómoch. Táto dráha je zodpovedná aj za zrýchlenú proteolýzu pozorovanú v rôznych katabolických stavoch, vrátane rakovinej kachexie.

V mnohých situáciách je atrofia sprevádzaná aj zvýšenou **autofagiou**, čo vedie k zvýšeniu počtu autofagických vakuol. Autofagia („*selfeating*“) je proces, pri ktorom hladujúca bunka konzumuje svoje vlastné zložky v snahe získať živiny a prežiť. Tento proces popíšeme neskôr.

Hypertrofia. Ak sú nároky na bunky väčšie ako normálne, môžu reagovať zvyšovaním ich veľkosti. Nazýva sa to hypertrofia (obr. 7). Kostra svalov je tiež dobrým príkladom populácie buniek, ktoré ľahko podstupujú hypertrofiu. Keď sa zvyšuje pracovné zaťaženie svalov, podliehajú hypertrofii. V skutočnosti je to základ „pumpovania železa“ (úprava svalov pomocou zdvíhania závaží) na zvýšenie hmotnosti svalov (kulturistika) (Feriche a spol., 2017).



Obr. 7 – Hypertrofia buniek. Bunky sa zväčšujú.

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

Tento účinok sa môže vyskytnúť aj v srdci. Ak je srdce je viac zaťažené, myokardiocyty sa zväčšia, čo vedie k hypertrofii srdca (Farris a spol., 2017). Ak je srdce choré, napríklad pri zlyhaní srdca, normálne pracovné zaťaženie považuje za zvýšené zaťaženie a to povedie k hypertrofii. Zvýšenie svalovej hmoty spôsobuje nárast dopytu po dodávke kyslíka, ktorý za týchto okolností nemožno uspokojiť a to zhoršuje poškodenie srdca.

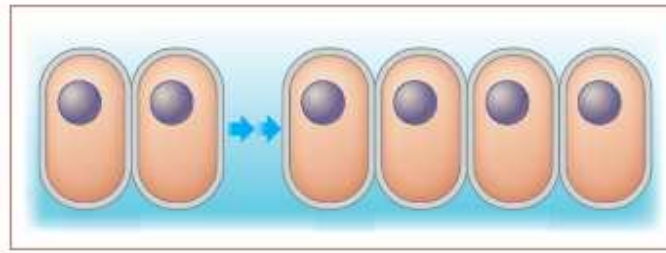
Hypertrofia je nárast veľkosti buniek, čo vedie k zvýšeniu veľkosti orgánu. Naproti tomu hyperplázia (diskutovaná ďalej) je charakterizovaná zvýšením počtu buniek. Inak povedané, pri čistej hypertrofii nie sú nové bunky, len väčšie bunky, zväčšené o zvýšené množstvo štrukturálnych proteínov a organel.

Hyperplázia je adaptačná odpoveď buniek schopných replikácie, zatiaľ čo hypertrofia nastáva, keď sú bunky neschopné delenia. **Hypertrofia** môže byť **fyziologicalká** alebo **patologická** a je spôsobená buď zvýšeným funkčným dopytom alebo špecifickou hormonálnou stimuláciou. Hypertrofia a hyperplázia sa môžu vyskytnúť aj spoločne a samozrejme obe vedú k zväčšeniu (hypertrofii) orgánu. Také je masívne fyziologické zväčšenie maternice počas tehotenstva vyskytujúce sa v dôsledku hypertrofie hladkého svalstva stimulovaného estrogénom a hyperplázie hladkého svalstva. Naproti tomu bunky s priečne pruhovanými svalmi v kostrových svaloch a v srdci môžu podstúpiť iba hypertrofiu v reakcii na zvýšený dopyt, pretože u dospelých majú obmedzenú kapacitu na delenie. Príklady patologickej bunkovej hypertrofie zahŕňajú zväčšenie srdca, ku ktorému dochádza pri hypertenzii alebo ochorení aortálnej chlopne.

Mechanizmus riadiaci hypertrofiu srdca zahŕňa najmenej dva typy signálov: mechanické spúšťače, ako napr. stretávacie a trofické spúšťače, ako je aktivácia β -adrenergických receptorov. Tieto podnety zapínajú prenos signálu, ktorý vedie k indukcii mnohých génov, ktoré následne stimulujú syntézu početných bunkových proteínov vrátane rastových faktorov a štrukturálnych proteínov. Výsledkom je syntéza väčšieho počtu bielkovín a myofilamentov na bunku, ktorá dosahuje lepšiu výkon a tým aj rovnováhu medzi dopytom a funkčnou kapacitou bunky.

Hyperplázia je ďalšia forma adaptácie bunky na zvýšený výkon. Pri hyperplázii sa počet buniek zvyšuje (obr. 8) v dôsledku zvýšenia mitóz. Kapacita populácie buniek je vysoko variabilná, pričom zrelé svalové bunky a neuróny nemajú kapacitu na túto odpoveď. Ak sa v týchto populáciách buniek vyskytne hyperplázia, zvyčajne je to spôsobené zvýšením pomeru relatívne nediferencovaných buniek v tkanive. Iné bunkové populácie, ako napríklad epiteliálne bunky môžu účinne podľahnúť hyperplázii. V skutočnosti sa zvýšenie veľkosti orgánov alebo iných štruktúr tela zvyčajne dosahuje kombináciou hyperplázie a hypertrofie (Klötting a Blüher, 2014). To možno preukázať na príkladoch, kde zvýšené cvičenie/pracovné zaťaženie môže vyvolať zväčšenie srdca, alebo zmena hladín hormónov počas tehotenstva vedie k zväčšeniu maternice. V týchto prípadoch je zmena veľkosti orgánov z veľkej časti dôsledkom hypertrofie.

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

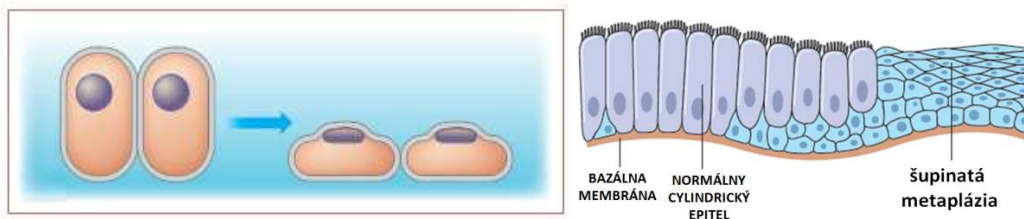


Obr. 8 – Hyperplázia buniek. Ide o zvýšenie počtu buniek.

Ako bolo diskutované vyššie, hyperplázia prebieha, ak je bunková populácia schopná replikácie. Môže sa vyskytnúť pri hypertrofii a často v reakcii na tie isté podnety. Hyperplázia môže byť fyziologická alebo patologická. Existujú dva typy fyziologickej hyperplázie: (1) hormonálna hyperplázia, čo je príkladom proliferácie žľazového epitelu ženského prsníka v puberte a počas tehotenstva; a kompenzačnú hyperpláziu, t.j. hyperpláziu, ku ktorej dochádza vtedy, keď je časť tkaniva odstránená alebo chorá. Napr. keď je pečeň čiastočne resekovaná, mitotická aktivita v zostávajúcich bunkách začína už o 12 hodín neskôr, prípadne obnovuje pečeň svoju normálnu hmotnosť. Podnetmi na hyperpláziu v tomto prostredí sú polypeptidové rastové faktory produkované zvyškovými hepatocytmi, ako aj neparenchymálnymi bunkami v pečeni. Po obnovení pečenej hmoty je bunková proliferácia „vypnutá“ rôznymi inhibítormi rastu.

Väčšina foriem patologickej hyperplázie je spôsobená nadmernou hormonálnou stimuláciou alebo stimuláciou rastového faktora. Napr. po normálnom menštruačnom období dochádza k explózií epiteliálnej proliferácie maternice, ktorá je normálne prísne regulovaná stimuláciou cez hormóny hypofýzy a ovariálny estrogén a inhibíciou cez progesterón. Avšak, ak je narušená rovnováha medzi estrogénom a progesterónom, vzniká hyperplázia endometria, ktorá je častou príčinou abnormálneho menštruačného krvácania. Hyperplázia je tiež dôležitou odpoveďou buniek spojivového tkaniva pri hojení rán, pri ktorej proliferujúce fibroblasty podporujú opravu ciev. V tomto procese sú rastové faktory produkované bielymi krvinkami (leukocyty) reagujúcimi na poškodenie a bunkami v extracelulárnom matrix. Stimulácia rastovými faktormi je tiež zahrnutá do hyperplázie, ktorá je spojená s určitými vírusovými infekciami; napr. papilomavírusy spôsobujú kožné bradavice a slizničné lézie zložené z hmôt hyperplastického epitelu. Tu môžu rastové faktory produkovať vírus alebo vírusom infikované bunky. Je dôležité poznamenať, že vo všetkých týchto situáciách zostáva hyperplastický proces riadený. Ak sa hormonálna stimulácia alebo stimulácia rastového faktora znižuje, hyperplázia zmizne. Táto citlivosť na normálne regulačné kontrolné mechanizmy rozlišuje benígne patologické hyperplázie od rakoviny, v ktorej sú mechanizmy kontroly rastu dysregulované alebo neúčinné. Napriek tomu patologická hyperplázia predstavuje úrodnú pôdu, v ktorej môže nakoniec vzniknúť rakovinová proliferácia. Preto pacienti s hyperpláziou endometria sú vystavení zvýšenému riziku vzniku rakoviny endometria a niektoré infekcie papilomavírusom predisponujú k rakovine krčka maternice.

Metaplázia je, keď sa bunky menia z jedného typu na druhý (obr. 9). Tieto bunky sú plne diferencované a ak sa podnet odstráni, bunky sa môžu zmeniť späť na pôvodný typ. Najbežnejším príkladom je epiteliálne tkanivo. Ak je výstelka bronchiálneho stromu vystavená pretrvávajúcemu podráždeniu (napríklad z cigaretového dymu alebo vystaveniu účinkom látok znečisťujúcich ovzdušie), stĺpcové epiteliálne bunky sa môžu premeniť na vrstevnatý šupinatý epitel (Higgins a Reh, 2012). Tieto bunky odolávajú podráždeniu lepšie ako pôvodný typ bunky, ale nevýhodou môže byť lokálny deficit funkcie tejto oblasti. To je spôsobené stratou riasinkových buniek vylučujúcich hlien, takže detritus nie je odstraňovaný z dýchacích ciest účinne.



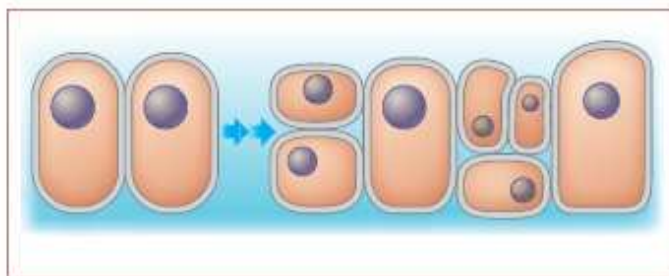
Obr. 9 – Metaplázia buniek. Bunky sa premenia jedného typu buniek na iný.

Metaplasia je reverzibilná zmena, v ktorej je jeden typ dospelých buniek (epiteliálny alebo mezenchymálny) nahradený iným typom dospelých buniek. Pri tomto type bunkovej adaptácie sú bunky citlivé na určitý stres nahradené inými typmi buniek, ktoré sú odolnejšie voči nepriaznivému prostrediu. Predpokladá sa, že metaplázia vzniká genetickou „preprogramáciou“ kmeňových buniek skôr než transdiferenciáciou už diferencovaných buniek.

Epitelová metaplázia je doložená skvamóznou zmenou, ktorá sa vyskytuje v respiračnom epiteliu u bežných fajčiarov cigariet. Normálne epiteliálne bunky priedušnice a priedušiek sú lokálne alebo široko nahradené stratifikovanými šupinatými epiteliálnymi bunkami. Nedostatok vitamínu A môže tiež vyvolať šupinatú metapláziu v respiračnom epiteli. „Drsný“ vrstevnatý šupinatý epitel môže byť schopný prežiť za okolností, že krehkejší špecializovaný epitel nebude tolerovať. Hoci metaplastický šupinatý epitel má výhody prežitia, dôjde k strate dôležitých ochranných mechanizmov, ako je sekrécia hlienu a ciliárny klírens častíc. Epilepická metaplázia je preto dvojitý meč; navyše vplyvy, ktoré indukujú metaplastickú transformáciu, ak sú perzistentné, môžu predisponovať na malígnu transformáciu epitelu. Bežná forma rakoviny pľúc často spočíva v šupinatej metaplázii respiračného epitelu na rozdiel od rakoviny zloženej z malígnych skvamóznych buniek. Predpokladá sa, že fajčenie cigariet spočiatku spôsobuje šupinatú metapláziu a rakovina vzniká neskôr v niektorých z týchto zmenených ložísk. Metaplázia sa nemusí vždy vyskytovať v smere stĺpcového až šupinatého epitelu. Pri chronickom žalúdočnom refluxu môže normálny stratifikovaný šupinatý epitel inferiálneho pažeráka podstúpiť metaplastickú transformáciu do stĺpcového epitelu žalúdočného alebo intestinálneho typu. Metaplázia sa môže vyskytnúť aj v mezenchymálnych bunkách, ale menej jasne ako adaptačná odpoveď. Napríklad kosť sa občas vytvára v mäkkých tkanivách, najmä v ohniskách.

1.5. Maladaptívne bunkové adaptácie

V niektorých prípadoch môže byť adaptívna reakcia na podnet chybná a dôsledky vedú k hlbokšej homeostatickej nerovnováhe a nástupu ochorenia. Príkladom tejto maladaptívnej odpovede je **dysplázia**. Dysplázia je charakterizovaná zmenou veľkosti a tvaru buniek v tkanive. To vedie k porušeniu organizácie a usporiadania tkaniva (obr. 10). V niektorých tkanivách môže byť dysplázia buniek považovaná za prekanceróznú fázu. Dysplastické bunky môžu vykazovať oneskorené dozrievanie a diferenciáciu, ktoré sú typické pre nádorové bunky. Dysplázia epitelálnych buniek v krčku maternice sa považuje za potenciálny príznak karcinómu *in situ* (kde rakovinové bunky proliferujú v natívnom tkanive bez šírenia na iné miesta) alebo invazívneho karcinómu a keď je potvrdený Pap testom treba podrobiť dôkladnému sledovaniu (Schmidt a Neumann, 2015). Dysplázie postihujúce pečňové bunky, bronchiolárne stĺpcové bunky a erytrocyty môžu byť tiež spojené s vývojom rakoviny.



Obr. 10 – Dysplázia buniek. Ide o rôznu veľkosť a tvar buniek, ktoré vedú k poruche usporiadania tkaniva.

2. Činitele poškodzujúce bunku

Existuje veľa činiteľov, ktoré poškodzujú bunku; najbežnejšie sú chemické, fyzické, nutričné, ischemické, hypoxické, infekčné a imunologické. Tieto činitele pôsobia ako podnety, ktoré môžu indukovať buď reverzibilné alebo ireverzibilné poškodenie buniek.

2.1. Chemické činitele

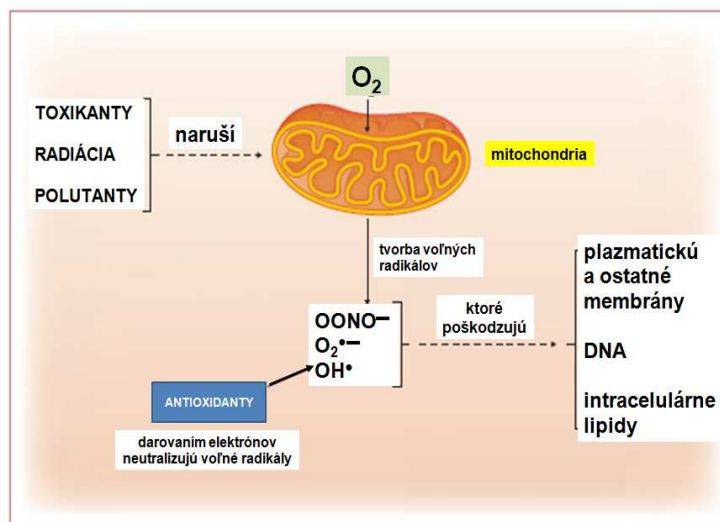
V našom modernom svete sme neustále vystavení účinku mnohých chemických látok (De Long a Holloway, 2017), ktoré môžu poškodiť naše bunky. Chemické látky sú prítomné ako látky znečisťujúce ovzdušie, ktoré produkujú priemyselné odvetvia a motorové vozidlá (napr. oxid uhoľnatý, oxid siričitý, ťažké kovy a kyanid) alebo sú dostupné ako poľnohospodárske a domáce pesticídy, čistiace prostriedky, ako je chlorid uhličitý a dokonca lieky používané na klinické alebo rekreačné účely. Niektoré z týchto látok sú akútne toxické pre bunky, zatiaľ čo iné sa hromadia v našom tele a po dosiahnutí konkrétnej prahovej úrovne sú toxické.

Niektoré z týchto chemických látok (toxikantov), ako napríklad ťažké kovy, spôsobujú rozsiahlu toxicitu, ktorá ovplyvňuje celý rad telesných systémov. Ďalšie toxikanty poškodzujú

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

špecifické orgány; napr. predávkovanie paracetamolom môže nevratne poškodiť pečeň. Toxikant môže dokonca poškodiť určitú populáciu buniek v orgáne, ako to robí neurotoxín 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridín (MPTP), ktorý selektívne ničí dopaminergné neuróny nigrostriatálnej motorickej dráhy v mozgu. MPTP sa podieľa na patofyziológii Parkinsonovej choroby (Abushouk a spol., 2017).

Niektoré toxické látky v prostredí môžu reagovať s molekulami kyslíka v bunke a vedú k tvorbe voľných radikálov. Voľné radikály sú vysoko **reaktívne formy kyslíka (ROS)**, ktoré potom môžu narušiť bunkové membrány, intracelulárne lipidy a štruktúru DNA (Losada-Barreiro a Bravo-Diaz, 2017). Našťastie sa tieto voľné radikály môžu neutralizovať chemickými látkami s antioxidačnými vlastnosťami, napr. niektorými vitamínmi. Za určitých podmienok môžu byť bunky nasýtené voľnými radikálmi a ak je dostupnosť antioxidantov vyčerpaná, môže dôjsť k ireverzibilnému poškodeniu takých buniek (obr. 11).



Obr. 11 – Tvorba voľných radikálov a účinok antioxidantov. Reaktívne formy kyslíka sa vytvárajú pôsobením podnetov ako sú uvedené a narušujú funkciu mitochondrií. Tieto vysoko reaktívne chemické látky interagujú a poškadzujú bunkové štruktúry, aby získali elektróny, aby vytvorili stabilné väzby. Antioxidačné látky, ako sú vitamíny a flavonoidy, môžu neutralizovať voľné radikály darovaním elektrónov bez narušenia ich chemických štruktúr.

2.2. Fyzické činitele

Náhle alebo extrémne zmeny teploty alebo tlaku sú dobrými príkladmi fyzikálnych činiteľov poškodenia. Tieto zmeny môžu zahŕňať tak zvýšenie alebo aj zníženie teploty alebo tlaku. Fyzické činitele zahŕňajú aj vystavenie elektrickému prúdu, významnej mechanickej sile (traume) a elektromagnetickému žiareniu. Na bunkovej úrovni tieto látky môžu narušiť bunkové štruktúry, ako je plazmatická membrána, jadro a organely. Vysoké teploty a elektrická energia môžu viesť k denaturácii proteínov, čo má za následok koaguláciu v bunke. Nízke teploty môžu viesť k tvorbe ľadových kryštálov v bunkových membránach, čo narušuje ich celistvosť, čo vedie k zmenám priepustnosti a možnej bunkovej smrti. Mechanická sila

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE

môže poškodiť kosti a orgány. Na bunkovej úrovni môže trauma roztrhnúť bunkové membrány, čo vedie k bunkovej smrti.

Expozícia elektromagnetickým žiarením môže zmeniť štruktúru DNA tak, že môže vyvolať génové mutácie, ktoré menia štruktúru a/alebo funkciu bunky (Kaplan a spol., 2016). Takáto zmena môže zapríčiniť aj nástup rakoviny. Zmeny v DNA môžu viesť aj k poškodeniu rastu buniek alebo k porušeniu integrity DNA, ktoré vedú k bunkovej smrti. Rovnako ako niektoré z chemických látok, žiarenie môže tiež ionizovať molekuly kyslíka, čo vedie k vzniku škodlivých voľných radikálov.

2.3. Nutričné činitele

Rovnováha živín je kľúčovým aspektom homeostázy. Keď vznikne nerovnováha v oblasti výživy, môže mať významný vplyv na schopnosť tela udržiavať homeostázu, čo vedie k poškodeniu buniek.

Proteíny, sacharidy, lipidy, vitamíny a minerály sú nevyhnutné pre normálnu funkciu buniek. Hoci telo môže vyrábať mnohé z týchto živín, väčšina týchto látok alebo ich prekursorov sa musia získať potravou. Poškodenia buniek súvisiace s výživou môžu vzniknúť v dôsledku nedostatku živín. Nedostatky vitamínov môžu viesť k rozmanitému spektru stavov vrátane anémie, porúch krvácania, dermatitíd, dysfunkcií kostry a nervového systému, ako aj zmenenej imunity (Cohen a spol., 2017). Medzi stavy spojené s nedostatkom minerálov patrí anémia (nedostatok železa), hypotyreóza (nedostatok jódu), zubný kaz (nedostatok fluóru) a zhoršené hojenie a imunita (nedostatok zinku).

Podvýživa sa vyvíja vtedy, keď sa makroživiny (bielkoviny, lipidy a sacharidy) nemôžu dostať do buniek tela. Môže to byť dôsledok nedostatočného príjmu, absorpcie, distribúcie alebo absorpcie bunkami.

Bunky môžu byť poškodené aj pri nadmernej výžive, dôsledkom vyššieho príjmu alebo zlej absorpcie buniek. Obezita v dôsledku nadmerného príjmu kalórií je dnes vo väčšine západných krajín hlavným problémom a považuje sa za hlavný rizikový faktor pre kardiovaskulárne, kĺbové a biliárne ochorenia (Burgess a spol., 2017).

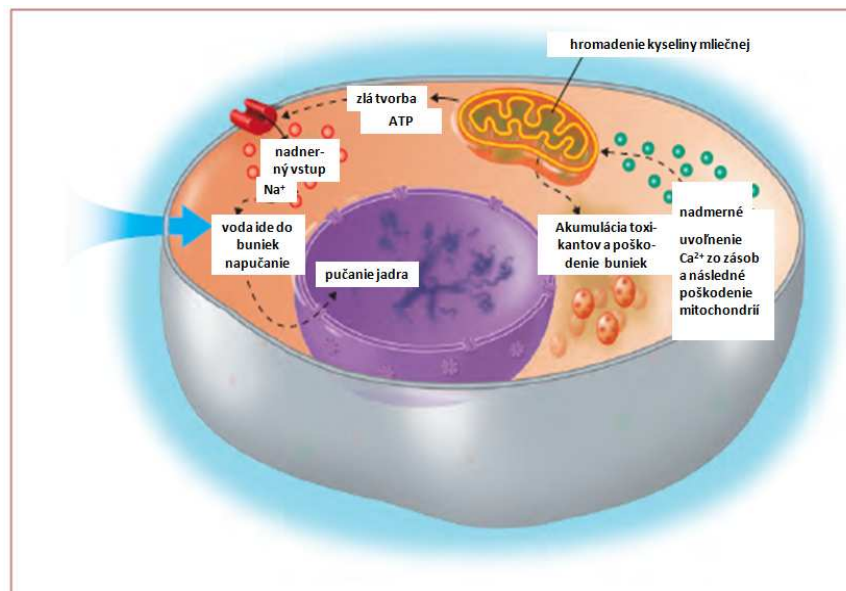
2.4. Ischemické a hypoxické činitele

Telové bunky vyžadujú okamžitý prísun kyslíka, pre funkciu normálneho metabolizmu, hoci požiadavky na kyslík sa môžu medzi bunkami výrazne líšiť. Kyslík je potrebný na normálnu výrobu a zásoby energie vo forme molekúl adenosíntrifosfátu (ATP) a je dodávaný do buniek prostredníctvom krvného obehu. Krvný obeh je tiež prostriedkom, pomocou ktorého sa odstraňujú odpady z buniek, predtým než by sa mohli hromadiť.

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

Keď je prívod kyslíka krvou ohrozený, vznikne **hypoxia**. Prerušenie dodávky krvi do tkaniva sa nazýva **ischémia**. Hypoxia sa nakoniec vyvíja ako dôsledok ischémie. Tento stav môže nastať veľmi rýchlo, najmä ak je stupeň prerušenia toku krvi ťažký a metabolické potreby tkaniva sú vysoké. Medzi príklady ischemických stavov patrí angína pectoris, ochorenie periférnych ciev a najbežnejšia forma mŕtvice.

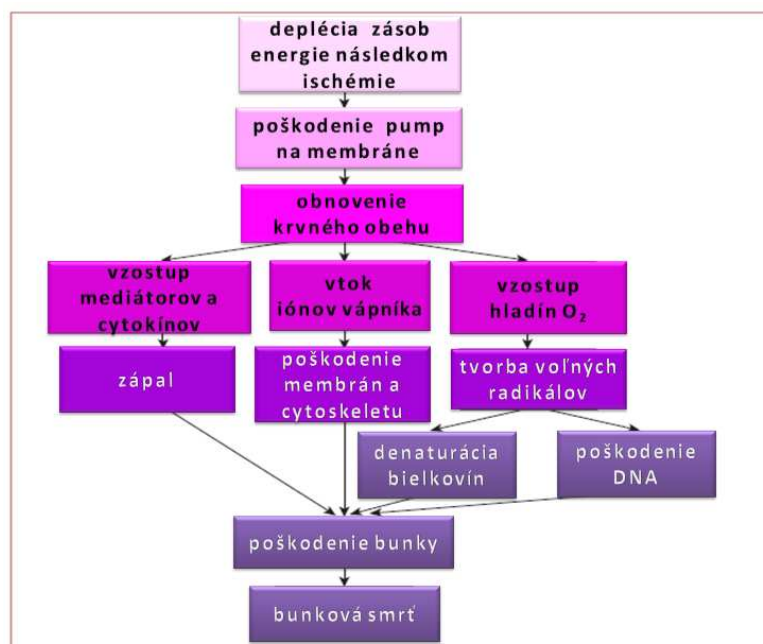
Hypoxia sa môže vyvinúť aj v neprítomnosti ischémie. Takou situáciou môže byť nízka hladina kyslíka v krvi (pri anémii), narušená oxygenácia (pri ochoreniach pľúc) alebo srdca. Celý rad toxických látok môže vyvolať hypoxiu prostredníctvom prerušenia bunkového dýchania. Medzi tieto toxikanty patria oxid uhoľnatý, sírovodík a kyanid. Akonáhle je prívod kyslíka do buniek ohrozený, produkcia ATP výrazne klesá. Bunky sa pokúsia kompenzovať túto zmenu prechodom na anaeróbny metabolizmus, čo má za následok relatívne nižšie úrovne produkcie ATP a akumuláciu kyseliny mliečnej. Toto nemožno dlho udržať, pretože vysoké hladiny kyseliny mliečnej môžu byť toxické pre bunky. Zhoršená produkcia ATP vedie k poruche membránových pump, ktoré riadia pohyb sodíka, draslíka a vápnika do bunky a von z nej. Ióny sodíka sa hromadia intracelulárne, ťahajú vodu do bunky, čo spôsobuje, že bunka sa napučia, poškodzujú sa membrány a naruší sa funkcia organel. Do cytoplazmy sa uvoľňujú ióny vápnika z intracelulárnych zásob, čo ďalej zhoršuje funkciu mitochondrií. Pri ischémii sa bunkové odpadové produkty nemôžu odstrániť a tak sa hromadia v bunkách a ich prostredí. Tieto odpady môžu prispieť k poškodeniu buniek (obr. 12).



Obr. 12 – Ischemické poškodenie. Keď dôjde k narušeniu prítoku krvi do buniek, môžu prejsť na krátky čas na anaeróbny metabolizmus, aby sa zachovala produkcia ATP. Ako vedľajší produkt anaeróbného metabolizmu sa môže akumulovať kyselina mliečna v bunke a naruší sa funkcia mitochondrií. Zlá produkcia ATP vedie k dysfunkcii membránových pump, čo vedie k nadmernému prítoku sodíkových iónov. To naopak spôsobuje vysoký osmotický tlak, ktorý vtiahne vodu do bunky. Bunka a jej organely napučávajú. Vápnikové ióny sa uvoľňujú z cytoplazmických zásob, aktivujú intracelulárne enzýmy, ktoré ďalej zhoršujú funkcie mitochondrií a poškodzujú membrány. Toxikanty sa hromadia vo vnútri bunky, čo môže poškodiť aj bunkové štruktúry.

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

Mohli by sme predpokladať, že obnovenie prietoku krvi jednoducho umožní postihnutým bunkám zotaviť sa a vrátiť sa do normálu. Bohužiaľ to tomu tak nie je. Opätovná perfúzia tkaniva krvou môže viesť k ďalšiemu poškodeniu a smrti buniek. Toto sekundárne poškodenie sa označuje ako **reperfúzne poškodenie** (Rodríguez-Lara a spol., 2016). Vzhľadom k tomu, že bunkové membránové pumpy sa stále zhoršujú, obnovenie toku krvi môže viesť k nekontrolovanému prítoku iónov vápnika. Ióny vápnika môžu spúšťať procesy, ktoré vedú k rozpadu membránových lipidov a bunkovej smrti. Vzniká veľký počet ROS, ktoré môžu spôsobiť rozsiahle a potenciálne ireverzibilné poškodenie buniek napadnutím bunkových membrán, denaturáciou proteínov a poškodením bunkovej DNA (obr. 13).



Obr. 13 – Reperfúzne poškodenie

Reperfúzne poškodenie hrá hlavnú úlohu pri potenciálne katastrofickej bunkovej smrti spojenej s mozgovou príhodou a akútnym infarktomyokardu (AMI). Zaujímavé je, že výskum ukázal, že stupeň reperfúzneho poškodenia, ku ktorému dochádza pri AMI, môže byť znížený pred expozíciou subletálnemu ischemickému stavu, ktorý disponuje srdce pre následnú ischemickú epizódu (Kochegarov a Lemanski, 2016). Tento proces sa nazýva ischemická predkondicionovanie a môže zohrávať úlohu v klinickom manažmente vysoko rizikových pacientov s AMI.

2.5. Infekčné a imunologické činitele

Mikróby sú bežnými a účinnými činiteľmi poškodenia buniek. Táto skupina zahŕňa organizmy, ako sú baktérie, vírusy a parazity. Najstaršie ľudské záznamy ukazujú, že mikróby

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.:

ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

nás sužujú už veky, s najväčšou pravdepodobnosťou od doby, keď sa na Zemi objavili prví ľudia.

Keď mikróby nadobudnú prístup k bunkám, môžu spôsobiť rozsiahle škody. Môžu to dosiahnuť vstupom do bunky a prerušením normálnej funkcie alebo môžu zostať v extracelulárnom priestore a vylučovať silné toxikanty, zvyčajne enzýmy, ktoré zablokujú alebo zabíjajú bunky. Vírusy, ktoré obsahujú RNA alebo DNA, môžu vstúpiť do bunky a meniť jej programovanie tak, aby sa stala továrňou na výrobu nových vírusových častíc alebo im poškodia štruktúru nevratným spôsobom.

Imunitný systém je zodpovedný za neutralizáciu a odstránenie týchto mikrobiálnych útočníkov. Infikované telové bunky sú rozpoznané a spúšťajú sa imunitné reakcie. Imunitné bunky nachádzajúce sa na mieste uvoľňujú rad chemických látok, ktoré vedú k smrti infikovanej bunky. Bohužiaľ, nedostatok špecificity tejto imunitnej odpovede a/alebo jej veľkosti môže viesť k poškodeniu významného počtu normálnych buniek, ktoré sú v tesnej blízkosti (Carbone a spol., 2016).

3. Poškodenie bunky

Zlyhanie schopnosti adaptovať sa na podnet vedie ku poškodeniu bunky. Poškodenie môže byť reverzibilné, t.j. stav sa môže upraviť na úroveň pred poškodením alebo ireverzibilný a potom môže končiť smrťou bunky. Poškodenie buniek je dôsledkom toho, že bunky sú tak silne namáhané, že už nie sú schopné prispôbiť sa alebo toho, keď sú bunky vystavené inherentne škodlivým činiteľom alebo trpia vnútornými abnormalitami. Rôzne škodlivé podnety ovplyvňujú mnohé metabolické dráhy a bunkové organely. Poranenie môže prebiehať v reverzibilnom štádiu a kulminovať do bunkovej smrti. V počiatočných štádiách alebo pri miernych formách poranenia sú funkčné a morfológické zmeny reverzibilné, ak sa odstráni škodlivý podnet. V tomto štádiu, aj keď môžu existovať významné štrukturálne a funkčné abnormality, poškodenie nepokročí k vážnemu poškodeniu membrány a jadrovému rozpúšťaniu.

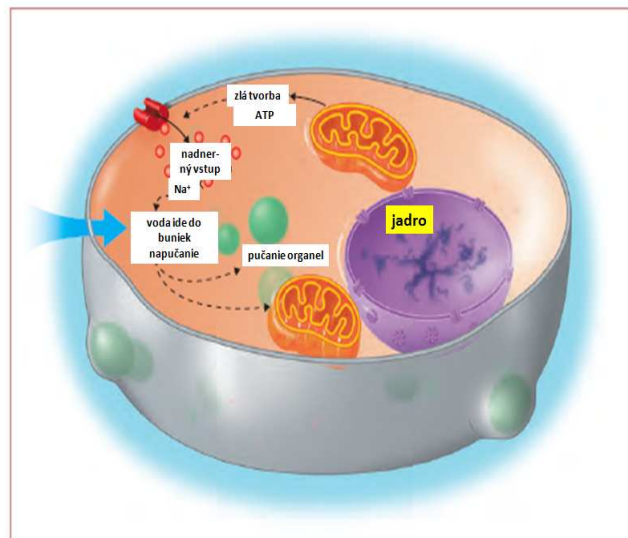
3.1. Reverzibilné poškodenie bunky

Reverzibilné poškodenie je charakterizované napučaním buniek vodou (hydropickým napučaním) alebo nadmernou inklúziou látok do cytoplazmy buniek (intracelulárne akumulácie). Bežnou príčinou týchto zmien je zlyhanie enzýmov, ktoré sa podieľajú na normálnom metabolizme bunky. Hydropický opuch nastáva, keď sodíková pumpa (Na^+/K^+ -ATPáza) v bunkovej membráne zlyhá. Keďže je pumpa závislá na energii, k tejto situácii často dochádza pri nedostatočnej dodávke ATP (kvôli nedostatku kyslíka alebo nedostupnosti glukózy). V dôsledku toho dôjde ku hromadeniu iónov sodíka v bunke a to vytvára osmotický gradient, ktorý vťahuje vodu do bunky. Bunky, ktoré podstúpia hydropický opuch sa zväčšia v

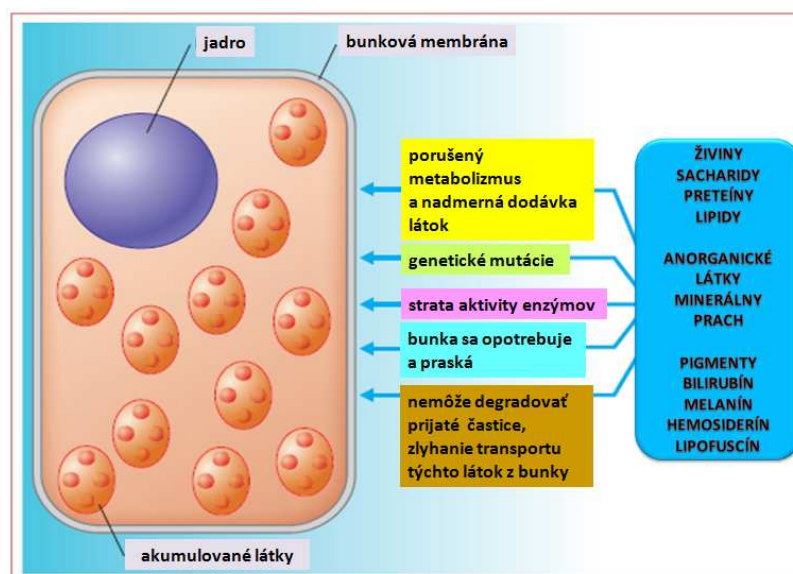
Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

dôsledku expanzie cytoplazmy a bunkových organel. Ak tieto podmienky pretrvávajú, orgány môžu v skutočnosti prasknúť a následne sa v cytoplazme sa objavia vakuoly (obr. 14).

Medzi látky, ktoré sa môžu akumulovať v bunkách, patria bežné živiny (lipidy, uhľohydráty a proteíny), pigmenty a anorganické častice. Tieto látky majú tendenciu sa hromadiť v dôsledku nadmerného zásobovania a/alebo metabolickej dysfunkcie. Niektoré zlúčeniny sú prirodzene prítomné vo vnútri buniek (aj keď nie na týchto vyšších úrovniach), oproti tomu iné sa za normálnych podmienok v bunkách nehromadia (obr. 15).



Obr. 14 – Hydropické pučanie. Nízka tvorba ATP vedie k dysfunkcii pump cytoplazmatickej membrány a k nadmernému vstupu iónov do bunky. To spôsobuje vysoký osmotický tlak, ktorý ťahá vodu do bunky. Následne bunky a ich orgány pučajú. Pučanie vedie k praskaniu membrán a ireverzibilnému poškodeniu bunky.



Obr. 15 – Príklady látok, ktoré intracelulárne akumulujú a ďalšie bežné príčiny poškodenia bunky.

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

Keď sa v tele vyskytne nadmerné množstvo tukov, sacharidov alebo bielkovín, niektoré tkanivá sa budú snažiť ich prijať a uložiť. Príkladom takého stavu môže byť diabetes mellitus (Zmora a spol., 2017). Vysoké hladiny lipidov v krvi môžu viesť k prijímaniu tukov do steny ciev, čo môže viesť k vzniku aterosklerózy, ako aj do pečene (hepatosteatóza). Tento stav je tiež charakterizovaný chronicky zvýšenými hladinami glukózy alebo proteínov v moči. Bunky obličkových kanálikov majú kapacitu na zachytenie týchto živín a môžu ich skladovať v prebytku; glukóza sa skladuje ako glykogén. Za určitých okolností nemusí byť živina prítomná v prebytku a akumulovať. V počiatočných štádiách ochorenia pečene súvisiaceho s alkoholom sa zdá, že pečeň prednostne metabolizuje alkohol pred lipidmi (Masarone a spol., 2016). To vedie k intracelulárnej akumulácii tukových častíc v pečeni, čo vedie k vzniku stavu známeho ako alkoholická hepatosteatóza. Je miernym stavom a môže byť asymptomatický.

Na rozdiel od neskorých štádií alcoholickej choroby pečene, ak sa zníži alebo zastaví príjem alkoholu choroba sa dá zvrátiť. Proteíny sa môžu hromadiť vo vnútri buniek za prítomnosti pretrvávajúceho škodlivého činidla. Za týchto okolností sa proteíny denaturujú, vykazujú abnormálne tvary a výrazne zmenia svoju funkciu. Ak nie sú odstránené z bunky, spôsobia nezvratné poškodenie. Tento patofyziologický proces je považovaný za základ vývoja neurodegeneratívnych ochorení, ako je Parkinsonova choroba a Alzheimerova choroba (Pearce, 2017). V endoplazmatickom retikule sú prítomné vnútrobunkové entity, ako skupina šaperonových proteínov, známych ako proteíny tepelného šoku, prítomné v endoplazmatickom retikule, ktoré napomáhajú pretváraniu denaturovaných proteínov, ale môžu byť aj zahľtené rýchlosťou tvorby týchto denaturovaných proteínov v prítomnosti škodlivých agens.

Určité genetické poruchy sú charakterizované akumuláciou buniek, ktoré zvyčajne nepovažujú za reverzibilné. Za týchto podmienok chýba kľúčový enzým, ktorý sa podieľa na metabolizme intracelulárnych živín, čo viedlo k zavedeniu pojmu „vrodene chyby metabolizmu“. Substrát alebo niektorý medziprodukt (napr. glykogén alebo lipid) sa hromadí v bunkách. Glykogén sa môže hromadiť v bunkách, najmä v pečeni a/alebo v svalovom tkanive, čo značne znižuje dostupnosť glukózy týmto aj iným bunkám tela. Tieto ochorenia sa nazývajú glykogenózy (glycogen storage disease, GSD). Forma glykogenózy závisí od toho, ktorý enzým je v metabolizme glukózy nefunkčný. V súčasnosti existuje približne 10 typov glykogenóz (Sun a spol., 2015). Choroby ukladania lipidov vznikajú tiež ako vrodene chyby metabolizmu (Ertunc a Hotamisligil, 2016). Za týchto podmienok sa lipidy akumulujú v mnohých tkanivách tela, vrátane pečene, obličiek, pľúc, sleziny, mozgu a kostnej drene, čo spôsobuje rozsiahlejšie nedostatky v ich funkcii. Medzi dedičné choroby pri skladovaní lipidov zaraďujeme najmä Gaucherovu chorobu, Niemann-Pickovu chorobu a Tay-Sachsovu chorobu. Aj prírodné telesné pigmenty sa môžu akumulovať v bunkách, ak sú prítomné v nadmernom množstve. Melanín, pigment kože zodpovedný za svetlú alebo tmavú pokožku, môže byť prítomný v koži v nadmernom množstve počas nadmernej aktivácie hypofýzy spojenej s endokrinnou poruchou nazývanou Addisonova choroba. Bilirubín a hemosiderín

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE

sú pigmenty, ktoré vznikajú pri rozpade hemoglobínu v erythrocytoch. Bilirubín môže byť prítomný v nadbytku v tele a prijímaný bunkami v prípade neprimerane veľkého rozpadu erythrocytov, obštrukčných ochorení žlčových ciest alebo počas ochorení pečene. Tkanivá tela majú v tomto prípade charakteristický žltý odtieň, označovaný ako žltáčka. Lipofuscín je nerozpustný žltohnedý pigment, ktorý sa hromadí v bunkách, najmä svalov, kožných a nervových bunkách. Vzniká rozpadom bunkových organel, nazývaných lyzozómy a je považovaný za normálny marker procesu starnutia a „opotrebovania“, pretože sa zisťuje najmä v tkanivách u starších jedincov. Pigmentové škvrny nazývané aj pečňové škvrny sú viditeľné na koži starších jedincov. Nadmerná akumulácia lipofuscínu sa vyskytuje pri ochoreniach spojených s vyšším vekom, ako je napr. makulárna degenerácia, kde sa lipofuscín hromadí v sietnici a pri Alzheimerovej chorobe, kde sa hromadí v mozgu.

Minerálny prach obsahuje nerozpustné anorganické častice, ktoré môžu byť veľmi problematické po vstupe do tela. Po vdýchnutí sú tieto častice vychytávané pľúcnyimi bunkami a hromadia sa tam, pretože nemôžu byť degradované fagocytózou alebo odstránené z tohto tkaniva. Ich prítomnosť vyvoláva chronické zápalové reakcie, ktoré vážne poškodzujú pľúcne tkanivo a vedú k chorobám. Expozícia týmito látkami sa najčastejšie spája s ťažbou uhlia, azbestu, železa a olova.

3.2. Ireverzibilné poškodenie bunky

Pokračujúcim poškodením sa poškodenie stáva nezvratným, kedy sa bunka nedokáže obnoviť a odumrie. Existujú dva typy bunkovej smrti – **nekróza** a **apoptóza** – ktoré sa líšia svojou morfológiou, mechanizmami a úlohami v chorobách a fyziológii. Ak je poškodenie membrán ťažké, enzýmy unikajú z lyzozómov, vstupujú do cytoplazmy a trávajú bunku, čo vedie k nekróze. Bunkový obsah tiež preniká cez poškodenú plazmatickú membránu a vyvoláva hostiteľskú reakciu (zápal).

Prokaryotické aj eukaryotické bunky podliehajú veľmi drsným mikroenvironmentálnym podmienkam prakticky okamžitým a nekontrolovateľným spôsobom. Takáto forma bunkového zániku bola nazvaná „**náhodná smrť buniek**“ (ACD; *accidental cell death*), odráža mechanickú demontáž bunkových zložiek, ktoré sú vystavené nadmerným teplotám, deštruktívnym silám a/alebo tlakom, a nezahŕňa žiadne molekulárne mašinerie (Galluzzi a spol., 2015). Okrem toho, tak prokaryota ako aj eukaryota vyvinuli systémy, ktoré umožňujú bunkám smrť zažívať mierne, ale za nevratných porúch intracelulárnej alebo extracelulárnej homeostázy (Green a spol., 2014). Táto forma zániku buniek sa nazýva „**regulovaná smrť buniek**“ (RCD) a opiera o aktiváciu geneticky kódovaného mechanizmu a preto sa môže modulovať pomocou farmakologických alebo genetických zásahov.

Všeobecne sa RCD aktivuje, keď adaptívna odpoveď na bunkovej úrovni na stres zlyhá, a teda tvorí mechanizmus na zachovanie homeostázy organizmu (Green a Levine, 2014). Chyby kaskád transdukcie signálu, ktoré riadia RCD v eukaryotoch, boli spojené s klinicky

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

relevantnými stavmi vrátane akútneho poškodenia mozgu, neurodegenerácie, srdcovej mŕtvice, poškodenia pečene a vírusovej infekcie (všetky sú spojené s nadmernou stratou postmitotických buniek), ako aj autoimunitné poruchy a neoplastické stavy, ktoré sú spojené s defektným RCD (Brenner a spol., 2013).

Treba poznamenať, že jeden konkrétny variant RCD, ktorý je známy ako „**programovaná smrť buniek**“ (PCD), sa začína vo vopred stanovenom bode života bunky ako súčasť (post-)embryonálneho vývoja alebo udržiavania tkanivovej homeostázy u dospelých (Fuchs a Steller, 2011). PCD sa opiera o rovnaké molekulárne mechanizmy, ktoré sú základom stresových foriem RCD, čo naznačuje, že môže byť tiež spomalený alebo urýchlený špecifickými chemickými látkami alebo genetickými manévrami (Galluzzi a spol., 2016).

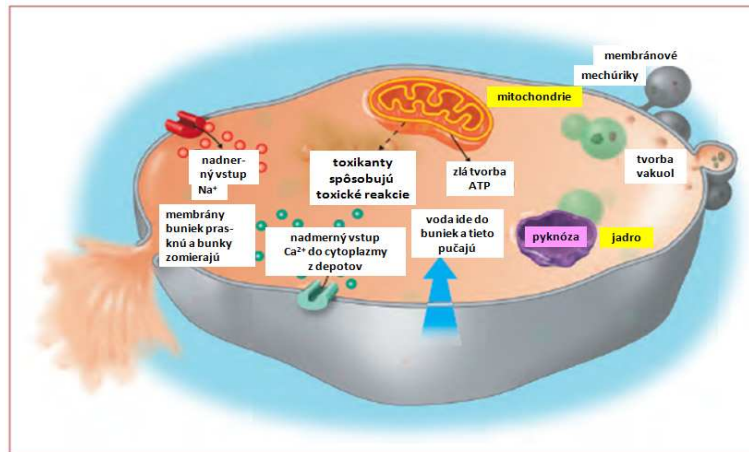
Kaskády prenosu signálu, ktoré riadia RCD, počas vývoja sa značne rozširovali, najmä vytvorením eukaryotického života (t.j. keď sa vyvinuli orgány vrátane mitochondrií) a spolu s prechodom od čisto jednobunkového stavu k multicelularite (Geen a Victor, 2012). V dnešnej dobe bolo u cicavcov opísaných najmenej päť mechanicky odlišných variantov RCD (Galluzzi a spol., 2016): (1) vnútorná apoptóza (Tait a Green, 2010), (2) vonkajšia apoptóza (Wajant, 2002), (3) nekroptóza (Linkermann a Green, 2014), (4) prechodná permeabilita mitochondriami (MPT) regulovanej nekrózy (Vanden Berghe a spol., 2014) a (5) ferroptóza (Dixon a spol., 2012). Navyše sú dobre charakterizované ďalšie formy alebo RCD vrátane parthanatos, autosis a pyroptosis (Galluzzi a spol., 2016).

3.2.1. Nekróza

Nekróza je proces, pri ktorom poškodenie vedie priamo k neplánovanej smrti buniek a autolýze (samonatrávenie). Proces sprevádzajú charakteristické zmeny štruktúry, ktoré ovplyvňujú všetky časti bunky: plazmatickú membránu, jadro, cytoplazmu a bunkové orgány (Kearney a Martin, 2017). Väčšinu týchto zmien je možné pozorovať aj histologicky. V jadre dochádza k degradácii vlákien chromatinu a zmenšovaniu organel. Toto sa nazýva *pyknóza*. Mitochondriálne membrány praskajú, čo spôsobuje, že mitochondrie bobtnajú a prasknú. V cytoplazme sa tvoria vakuoly. Zhoršená tvorba ATP vedie k zablokovaniu membránových pump, čo umožní, aby ióny sodíka sa intracelulárne hromadili. To vŕahuje vodu do bunky a rozširuje cytoplazmu. Nakoniec bunka praskne (obr. 16).

Obsah bunky vrátane intracelulárnych enzýmov sa vylučuje do extracelulárnej tekutiny a nakoniec sa rozptýli do krvného obehu. Úroveň týchto látok v krvi koreluje so stupňom nekrózy buniek. Tieto intracelulárne látky, najmä enzýmy, môžu byť charakteristické pre konkrétne typy buniek – predstavujú určitý typ rukopisu bunky. Výsledkom je, že ich prítomnosť v krvi indikuje nekrotickú smrť buniek v špecifických orgánoch, ako je srdce alebo pečeň (tabuľka 3) a môže sa použiť v klinickej diagnóze. Uvoľňovanie chemických mediátorov z odumierajúcich buniek počas nekrózy spúšťa zápalovú reakciu. Účelom tejto reakcie je odstrániť bunkové úlomky a uľahčiť proces hojenia.

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE



Obr. 16 – Nekrotické procesy. Zlá tvorba ATP vedie k dysfunkcii membránových pump, čo vedie k nadmernému prítoku sodíkových iónov. Toto vedie k zvýšeniu osmotického tlaku, ktorý ťahá vodu do bunky. Bunka a jej orgány pučajú. Vápnikové ióny sa uvoľňujú z cytoplazmických zásob, čím sa aktivujú intracelulárne enzýmy, ktoré ďalej zhoršujú mitochondriálnu funkciu a poškadzujú membrány. Plazmatická membrána vytvára mechúriky (blistre), ktoré oslabujú jej integritu. Toxikanty sa hromadia vo vnútri bunky, čo môže poškodiť jej štruktúru. Jadro sa zmršťuje a vytvára hustú štruktúru (pyknóza), ktorá sa rozpadá. V bunke sa tvoria početné vakuoly. Bunkové membrány praskajú a nastupuje zápal.

Tab. 3 – Bežné intracelulárne enzýmy uvoľnené pri poškodení bunky

ENZÝMY	TKANIVO (ZDROJ)
Alanínaminotransferáza (ALT)	Srdce, pečeň a obličky
Alkalická fosfatáza (ALP)	Pečeň a kosť
Amyláza (AMS)	Pancreas
Aspartátaminotransferáza (AST)	Pečeň, kostrový sval, srdce, pancreas, obličky
Kreatinkináza (CK)	Mozog, srdce, kostrový sval
Laktátdehydrogenáza (LDH)	Pečeň, obličky, kostrový sval, erytrocyty

Existujú štyri identifikovateľné druhy nekrózy: koagulačná, kolikvačná, kazeifikačná a tuková. Typ indukovanej nekrózy môže závisieť od typu postihnutého tkaniva a od povahy škodlivého činiteľa (tabuľka 4).

Tab. 4 – Typy nekrózy

TYP	CHARAKTERISTIKA
Koagulačná	Primárne ide o denaturáciu bielkovín. Bunka zachováva tvar.
Kolikvačná	Charakterizované rýchlym uvoľňovaním veľkých množstiev lyzozomálnych enzýmov. Bunka skvapalňuje.
kazeifikačná	Tkanivová štruktúra nie je úplne skvapalnená. Bunka vyzerá ako syr.
Tuková	Membrány tukových buniek sú poškodené, čo spôsobuje uvoľňovanie triacylglycerolov. Triacylglyceroly sa premieňajú na voľné mastné kyseliny, ktoré sa viažu na vápenaté ióny. Tkanivo sa stáva kriedoité a bielé.

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE

Koagulačná nekróza je charakterizovaná denaturáciou proteínu. Dobrým bežným príkladom koagulačnej denaturácie bielkoviny je ak sa vajíčko zachytí. Bielkovina sa stáva bielou a vytvára pevnú želatínovú hmotu, ktorá dobre drží tvar. Bunky, ktoré sa podrobujú koagulačnej nekróze, sa správajú podobným spôsobom a z toho dôvodu postihnuté tkanivo spočiatku udržuje svoj tvar pred rozpadom. Ischemické poškodenie postihujúce srdce alebo obličky je tiež dobrým príkladom koagulačnej nekrózy.

Kolikvačná nekróza nastáva, keď sa lyzozomálne tráviace enzýmy uvoľňujú rýchlo a vo veľkých množstvách počas bunkovej smrti, čo vedie k okamžitej autolýze bunky. Postihnuté tkanivo sa rýchlo rozkladá, stráca svoju štruktúru a stáva sa polotuhou hmotou. Nevratné ischemické poškodenie mozgu má za následok kolikvačnú nekrózu.

Kazeifikačná nekróza je kombinácia kolikvačných a koagulačných procesov, kde štruktúra tkanív nie je úplne rozložená pôsobením lyzozomálnych enzýmov. Dotknuté tkanivo má konzistenciu tvarohu, čo viedlo k pomenovaniu kazeifikačná, čo znamená „syru podobný“. Príkladom je chronická tuberkulóza v pľúcach.

Tuková nekróza sa vyskytuje v tukovom tkanive. Membrány tukových buniek sú poškodené, čo vedie k uvoľneniu triacylglycerolov do tkaniva. Lipázy pôsobia na triacylglyceroly, čo vedie k tvorbe voľných mastných kyselín. Ióny vápnika sa viažu na tieto tkanivové mastné kyseliny a vytvárajú vápenaté mydlá, čo sa nazýva zmydelnenie. Postihnuté tkanivo je kriedovité a bielé. Tuková nekróza sa vyskytuje pri pankreatitíde, keď pankreatické tráviace enzýmy postihujú obklopujúce tukové tkanivo.

Gangréna je termín spojený s nekrózou relatívne veľkého množstva tkaniva v dôsledku ischemie. Postihnuté tkanivo sa zvyčajne zmení na čierne, môže byť studené a zapácha. Zvyčajne existuje jasne identifikovateľná hranica medzi postihnutým a normálnym tkanivom. Gangréna môže zahŕňať kolikvačnú alebo koagulačnú nekrózu. Gangréna, ktorá sa vyvíja v koži, napr. postihuje chodidlo alebo prsty, obyčajne má charakter koagulačnej nekrózy. Postihnutá oblasť je vrásčitá a čierna a tejto forme hovoríme suchá gangréna. Vnútorne orgány sú postihnuté kolikvačnou nekrózou a nazýva sa vlhká gangréna. V niektorých prípadoch infekcie spôsobujú metabolické procesy infekčného organizmu plynové bubliny v postihnutej oblasti tkaniva. Toto sa nazýva plynová gangréna a môže sa vyskytnúť pri tkanivových infekciách spôsobených anaeróbnymi baktériami rodu *Clostridium*.

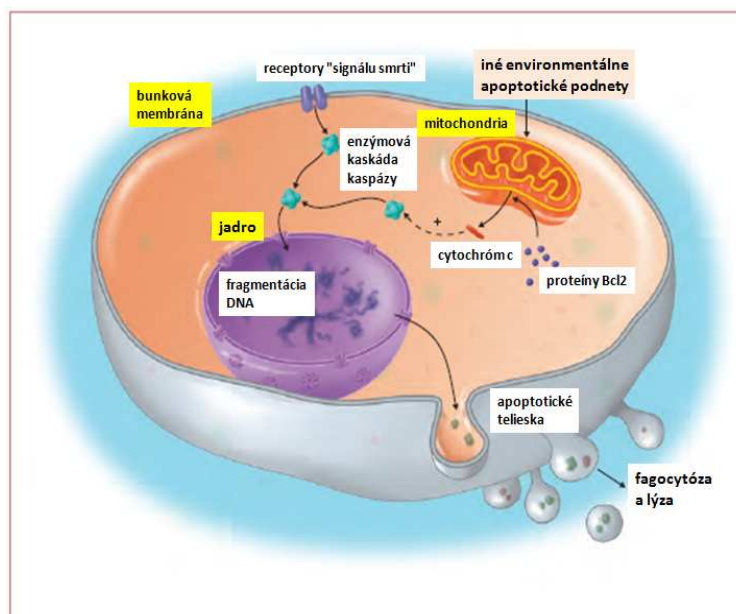
3.2.2. Apoptóza

Programovaná smrť buniek je neoddeliteľnou súčasťou bežného procesu udržiavania a vývoja tkaniva počas nášho života (Swart a spol., 2016). V nervovom systéme odumierajú neuróny, ktoré nevytvárajú vhodné spojenia. To sa deje aj počas formovania hlavy, tváre a gastrointestinálneho traktu, počas intrauterinného vývinu. Vidíme to pri remodelácii kosti po zlomenine, pričom sa snaží prestavať no pôvodný vzhľad. Táto fyziologická bunková smrť je

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE

tiež kľúčovou súčasťou regulácie imunitného systému, keď je telová bunka infikovaná vírusom alebo imunitná bunka reaguje proti vlastnému tkanivu.

Apoptóza sa považuje za formu fyziologickej alebo programovanej bunkovej smrti. Niektorí o nej hovoria ako o druhu „samovraždy“ bunky. Vyskytuje sa rýchlej odpovedi na špecifický podnet, kedy bunka už nie je potrebná alebo sa stala nadbytočnou v dôsledku zrenia tkaniva. Po prijatí podnetu bunka iniciuje kaskádu enzymatických reakcií, ktoré vedú k jej smrti. Spočiatku sa bunka zmenší a jadro sa kondenzuje. V tomto čase ostatné bunkové organely zostávajú normálne vo svojom vzhľade. Počas reakcie vznikajú jadro alebo jeho fragmenty obsahujúce membránové mechúriky. Potom celé bunkové fragmenty, ktoré vytvárajú apoptotické telesá sú pohltené susednými fagocytmi. Na rozdiel od nekrózy, smrť bunky nevyvoláva zápalovú odpoveď (obr. 17). Rozdiely medzi nekrozou a apoptózou sú zhrnuté v tabuľke 5.



Obr. 17 – Apoptóza. Apoptóza môže byť spustená aktiváciou takzvaných receptorov „signálu smrti“ (receptory TNF a Fas) alebo rôznych iných podnetov. Tieto receptory aktivujú kaskádu intracelulárnych reakcií zahŕňajúcich kaspázové enzýmy. Ďalšie podnety indukujú syntézu cytochrómu c v mitochondriách. Cytochróm c môže tiež aktivovať kaspázy. V jadre kaskáda spúšťa kondenzáciu chromatinu a fragmentáciu jadra. Fragmentované bunkové zložky sú zachytené v membránovo viazaných štruktúrach nazývaných apoptotické telesá, ktoré sú fagocytované. Neexistuje žiadna následná zápalová reakcia. Zdá sa, že Bcl-2 proteíny majú kľúčovú úlohu pri regulácii apoptózy.

Kľúčovými mediátormi apoptotického procesu sú proteolytické enzýmy nazývané kaspázy, tumor supresorický gén *p53*, ióny vápnika a receptory na povrchu bunky, tzv. receptor „signálu smrti“, Fas receptor a receptora pre TNF. Na druhej strane bolo preukázané, že rodina intracelulárnych proteínov zoskupených ako Bcl-2, potláčajú apoptózu za rôznych podmienok. Zdá sa, že intracelulárna rovnováha Bcl-2 proteínov môže byť dôležitá pri regulácii apoptózy.

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

Na druhej strane bolo preukázané, že rodina intracelulárnych proteínov zoskupených ako Bcl-2 potláča apoptózu za rôznych podmienok. Zdá sa, že intracelulárna rovnováha Bcl-2 proteínov môže byť dôležitá pri regulácii apoptózy.

Apoptóza súvisí s vývojom určitých ochorení. Ak nedôjde k apoptóze keď má, je predčasne spustená alebo sa v prítomnosti správneho podnetu k nej vôbec nedojde, môže sa vyvinúť ochorenie. Takéto prípady sú určité typy rakoviny, neurodegeneratívne ochorenia, ako je Parkinsonova choroba a Alzheimerova choroba a niektoré vrodené abnormality.

Tab. 5 – Porovnanie nekrózy a apoptózy

NEKRÓZA	APOPTÓZA
Patologická smrť bunky	Programovaná smrť bunky (samovražda)
Mnoho buniek je postihnutých v tkanive	Jedna alebo niekoľko buniek je postihnutých
Spôsobený nefyziologickými podnetmi	Indukovaný fyziologickými podnetmi
Neregulovaný proces	Regulovaný proces
Bunky bobtnajú, organely praskajú (vrátane jadra) a strácajú integritu jadra	Bunky scvrkávajú, organely sú normálne, jadro a organely kondenzujú a lámú do fragmentov obalených membránou
Plazmatická membrána stráca integritu	Plazmatická membrána nestráca integritu
Vyplavia sa lyzozomálne enzýmy	Nevyplavia sa lyzozomálne enzýmy
Jadro zaniká	Charakteristické zmeny jadra
Netvorí sa apoptotické telieska	Tvorí sa apoptotické telieska
Spúšťa zápal	Nie je prítomný zápal
Nevyžaduje energiu, pasívny proces	Na ATP závislý, aktívny proces
Charakterizovaný prebytkom vápnika	Aktivácia dráh bunkovej smrti
Evolučne nekonzervovaný proces	Evolučne konzervovaný proces
Mŕtvé bunky ingestujú neutrofily a makrofágy	Mŕtve bunky sú pohltené susednými bunkami

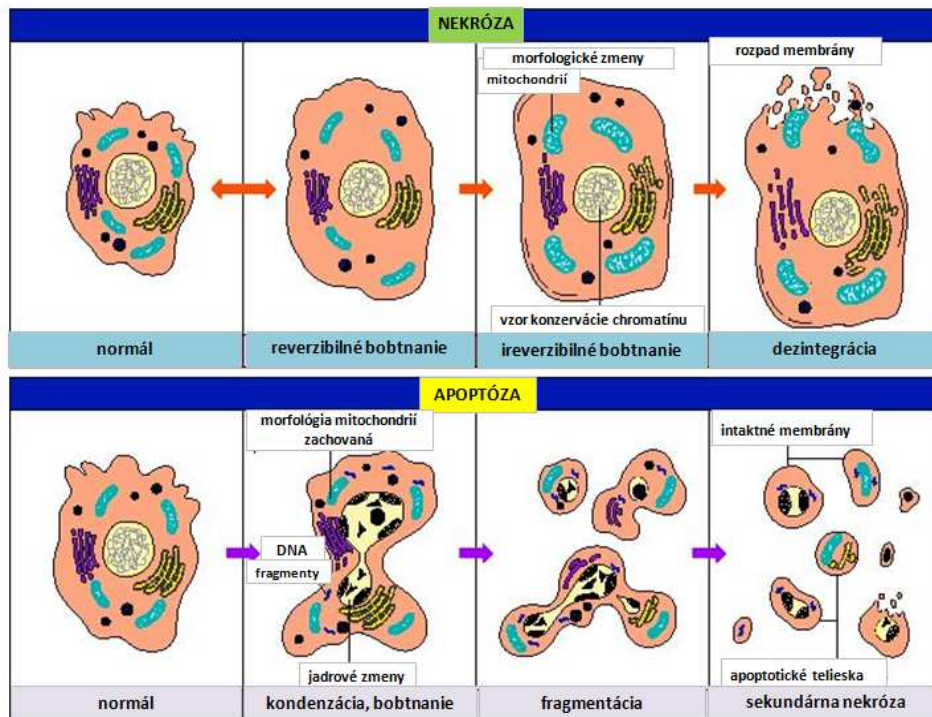
Porovnanie nekrózy a apoptózy schematicky znázorňuje obr. 18.

Doteraz sme sa sústredili hlavne na celé tkanivo alebo bunku ako jednotku. Určité činitele a stresory však spôsobujú výrazné zmeny zahŕňajúce len subcelulárne organely. Hoci niektoré z týchto zmien sa vyskytujú pri akútnom letálnom poškodení, iné sú pozorované v chronických formách poškodenia buniek a ďalšie sú adaptačné reakcie. V tejto časti sú diskutované niektoré z bežnejších a zaujímavejších z týchto reakcií.

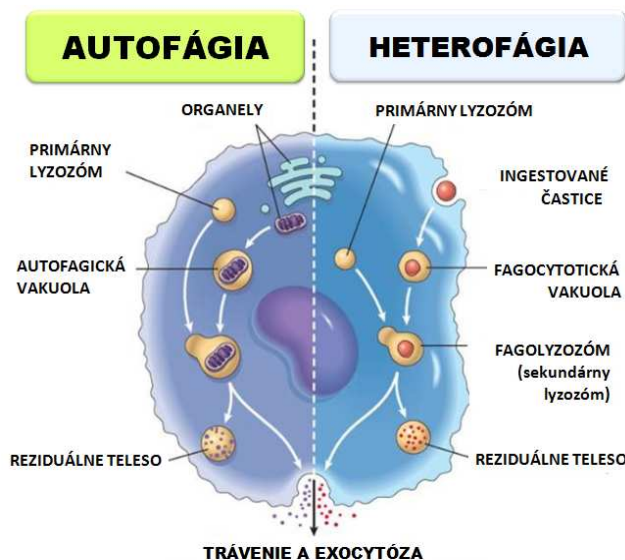
Autofágia sa vzťahuje na lyzozomálne trávenie vlastných zložiek bunky a je v kontraste s *heterofágiou*, pri ktorej bunka (zvyčajne makrofág) pohlcuje látky z extracelulárneho priestoru na intracelulárnu deštrukciu (obr. 19). Autofágia sa považuje za mechanizmus prežitia v čase deprivácie živín, takže hladujúca bunka žije tým, že konzumuje svoj vlastný obsah (Matthiassen a spol., 2017). V tomto procese sa intracelulárne organely a časti cytozolu najskôr oddeľujú od cytoplazmy v *autofagickej vakuole* vytvorenej z oblastí hrubého endoplazmatického retikula bez ribozómov. Vakuola sa spája s lyzozómom za vzniku autofagolyzozómu a bunkové zložky sa štiepia lyzozomálnymi enzýmami. Autofágia je iniciovaná niekoľkými proteínmi, ktoré registrujú depriváciu živín. Ak sa to neupraví, autofágia môže signalizovať bunkovú smrť apoptózou, čo je spôsob, ako dať najavo

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE

stresovanej alebo hladujúcej, ktorá sa už nemôže s touto situáciou vyrovať, že žije vlastne na vlastných orgánoch.



Obr. 18 – Porovnanie procesu nekrózy a apoptózy.



Obr. 19 – Porovnanie autofágie a heterofágie

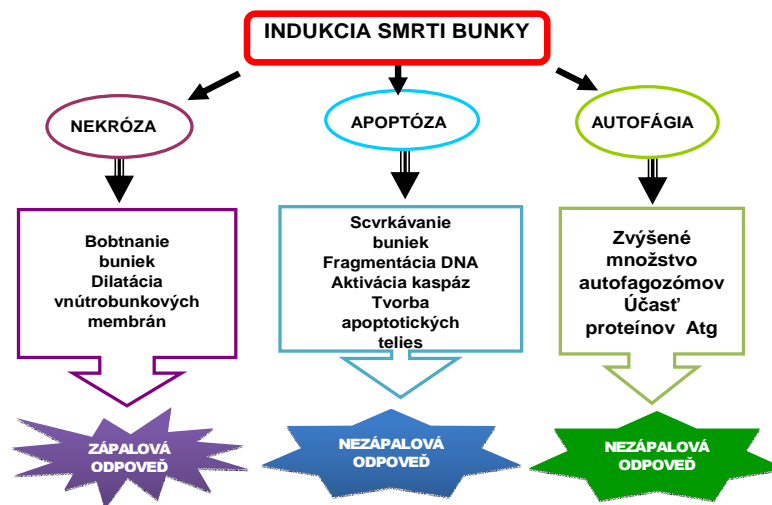
Enzýmy v lyzozómoch môžu rozkladať väčšinu proteínov a sacharidov, aj keď niektoré lipidy zostávajú nestrávené. Lyzozómy s nestráveným zvyškom môžu pretrvávajú vnútri buniek ako reziduálne telesá alebo môžu byť z bunky vytlačené. Pigmentové granulá *lipofuscínu* predstavujú nestráviteľný materiál, ktorý je výsledkom lipidovej peroxidácie sprostredkovanej voľnými radikálmi. Niektoré nestráviteľné pigmenty, ako sú častice uhlíka

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE

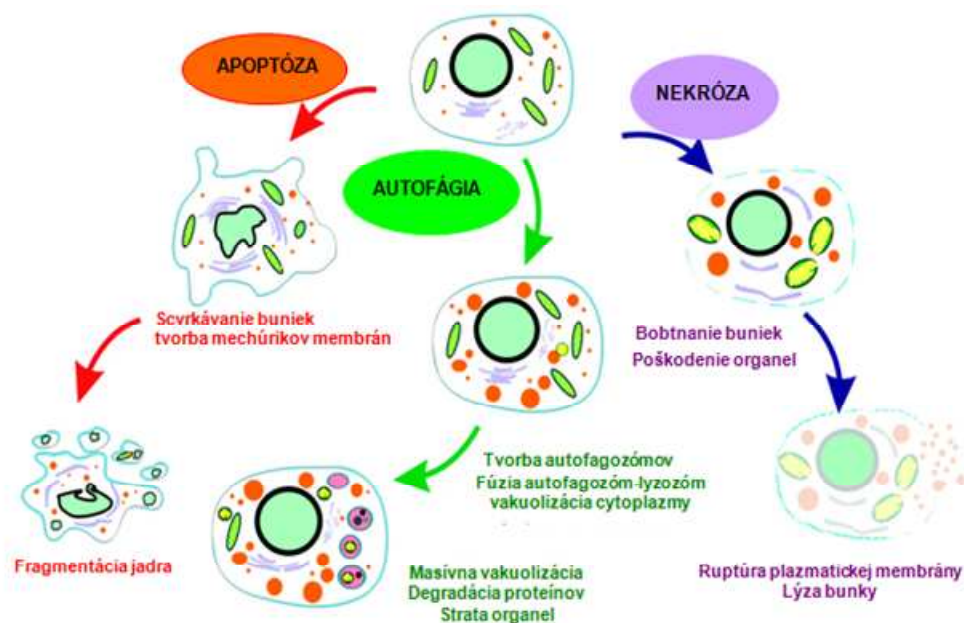
inhalované z atmosféry alebo ako inokulovaný pigment pri tetovaní, môžu pretrvávať po desaťročia vo fagolyzozómoch makrofágov.

Lyzozómy sú úložiská, v ktorých bunky zachytávajú materiály, ktoré sa nedajú úplne degradovať. Dedičné poruchy metabolizmu lyzozómov (akumulácie, skladovania), spôsobené nedostatkom enzýmov degradujúcich rôzne makromolekuly, vedú k abnormálnemu zhromažďovaniu medziproduktov metabolizmu v lyzozómoch buniek v celom tele. Neuróny sú obzvlášť náchylné na letálne poškodenie následkom takýchto akumulácií.

V súčasnosti sú apoptóza, nekróza, autofágia a parthanatos považované za základné formy smrti bunky (obr. 20 -22).

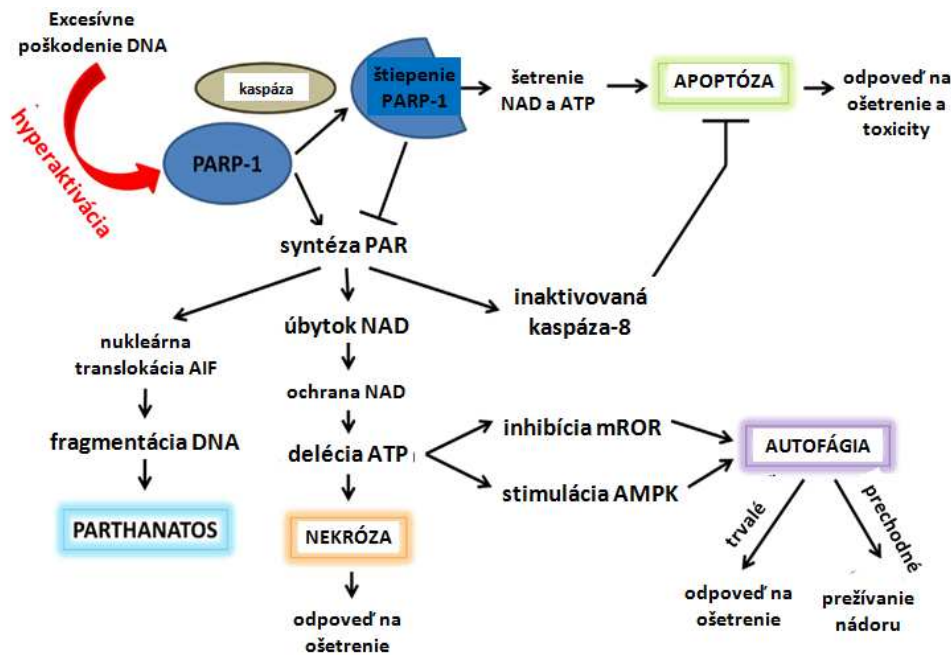


Obr. 20 – Tri spôsoby indukcie smrti bunky



Obr. 21 – Hlavné udalosti pri jednotlivých dráhach bunkovej smrti

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLÓGIE



Obr. 22 – Poly(ADP-ribóza) polymeráza-1 pôsobí ako prepínač medzi osudmi bunky. Hyperaktiváciou PARP-1 vedie k syntéze PAR a zbaňuje sa NAD a následne ATP. Zvýšenie PAR môže podporiť nekrózu, autofágiu alebo AIF (apoptózu indukujúci faktor) indukovanú parthanatos. Okrem PARylácie inaktivuje kaspázu-8, ktorá inhibuje apoptotickú signalizáciu. Alternatívne môžu aktivované kaspázy štiepiť PARP-1; výsledný štiepny produkt inhibuje neštiepenú PARP-1, šetrí NAD/ATP a podporuje apoptózu. Tieto dráhy bunkovej smrti zohrávajú úlohu pri prežívaní nádoru, ako aj v reakcii na protinádorovú liečbu.

Parthanatos je forma bunkovej smrti úzko spojená s mitochondriami (Galluzzi a spol., 2016). Mitochondrie majú základný význam pre eukaryotické bunky v ktorých sa podieľajú na kritických katabolických a anabolických dráhach. Navyše mitochondria zohrávajú kľúčovú úlohu v kaskádach signálnej transdukcie, ktoré sústreďujú mnohé (ale nie všetky) regulované varianty dráh bunkového zániku.

Parthanatos je zvláštna forma alebo RCD závislá od poly-(ADP-ribóza) polymerázy 1 (PARP1), jadrového proteínu zapojeného do opravy DNA a faktoru indukujúceho apoptózu, asociovaného s mitochondriami 1 (AIFM1) (Andrabi a spol., 2008). Hyperaktivácia PARP1 pomocou DNA alkylačných činidiel spôsobuje veľmi výrazné deplécie v intracelulárnych zásobách NAD^+ , čo vedie k potenciálne smrteľnej bioenergetickej kríze (Cimadamore a spol., 2009). Okrem toho sa zdá, že poly (ADP-ribózové) zvyšky generované PARP1 viažu AIFM1 v mitochondriálnom intermembránovom priestore a tým uprednostňujú jeho uvoľňovanie do cytozolu (Wang a spol., 2011). Pri väzbe na peptidylprolyl izomerázu A (PPIFA, najznámejšia ako CYP A) získa extramitochondriálna AIFM1 schopnosť translokovať do jadra a sprostredkovať rozsiahlu fragmentáciu DNA (WANG a spol., 2011). Preto sú mitochondrie potrebné na normálnu kinetiku parthanatos.

Autóza je forma autofagickej bunkovej smrti pri ktorej RCD sa realizuje molekulárnym mechanizmom makroautofágie (Liu a Levine, 2015). Navyše autóza atakuje plazmatickú membránu Na^+/K^+ ATPázou, čo znamená, že môže byť modulovaná chemickými činidlami,

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

ktoré sa zameriavajú na túto iónovú pumpu, ako sú napr. srdcové glykozidy (Menger a spol., 2012). Morfológické prejavy autózy sa odlišujú od klasickej apoptózy a nekrózy, zahŕňajú patognomonickú dilatáciu perinukleárneho priestoru a masívnu akumuláciu autofagických vakuol v cytoplazme (Kroemer a spol., 2009). Hoci niektoré zložky molekulárnych mechanizmov makroautofagie interagujú s mitochondriálnymi proteínmi (vrátane BCL2), zapojenie mitochondrií v signálnych transdukčných kaskádach, ktoré vedú k autóze, ešte neboli podrobne preskúmané.

Pyroptóza je forma RCD, ktorá sa opiera o štiepenie gasdermínu D (GSDMD) prostredníctvom zápalových kaspáz, t.j. kaspázy-1 (CASP1), kaspázy-4 (CASP4), kaspázy-5 (CASP5) alebo kaspázy-11 (Casp11, myšací ortológ CASP4 a CASP5 u človeka) (Lim a Kumar, 2015). Pyroptóza je teda vo všeobecnosti spojená so zhromažďovaním a aktiváciou takzvaných „inflamazómov“, ktoré sú supramolekulárnymi platformami, ktoré podporujú proteolytické spracovanie pro-interleukínu-1 β (pro-IL-1 β) a pro-interleukínu-18 (pro-IL18) závislé od CASP1, CASP4, CASP5 alebo Casp11 (Zitvogel a spol., 2012). Tieto údaje naznačujú že pyroptóza (1) sa môže vyskytovať len v bunkových typoch, ktoré exprimujú dostatočné množstvo zápalových kaspáz (napr. bunky monocytárnej línie) (Bergsbaken a spol., 2009), (2) je spojená s uvoľňovaním zreleho IL-1 β a IL-18 (Bergsbaken a spol., 2009) a (3) je citlivá na široké spektrum inhibítorov kaspáz, podobných ako Z-VAD-fmk (ktorý spomaľuje apoptózu), rovnako ako na chemické látky, ktoré špecificky blokujú CASP1, CASP4, CASP5 alebo Casp11 (ktoré nemajú žiadne účinky na apoptózu) (Galluzzi a spol., 2016).

Morfologicky sa pyroptóza prejavuje znakmi, ktoré sa aspoň čiastočne podobajú tým, ktoré charakterizujú apoptózou (Kepp a spol., 2010). Dôležité je, že sa ukázalo, že mitochondriálne ROS pôsobia ako intracelulárne signály nebezpečenstva a podporujú aktiváciu inflamazómov spojenú s CASP1-závislou RCD u niektorých buniek (Gurung a spol., 2015). Zdá sa však, že integrita mitochondrií je v prvých fázach pyroptotickej signalizácie ešte zachovaná (Fink a Cookson, 2006).

Stručne povedané, zostáva formálne preukázať, či sú mitochondrie hlavnou zložkou signálnych transdukčných kaskád, ktoré vyúsťujú do pyroptózy alebo či jednoducho pôsobia ako iniciátory pyroptózy v špecifických patofyziologických podmienkach.

Indukcia (hypertrofia) hladkého ER. Hladké ER (SER) sa podieľa na metabolizme rôznych chemických látok a bunky vystavené týmto chemickým látkam podliehajú hypertrofii ER v rámci adaptačnej odpovedi, ktorá môže mať dôležité funkčné dôsledky. Napríklad barbituráty sa metabolizujú v pečeni cytochrómom P-450 zmiešanou funkciou oxidázového systému, ktorý sa nachádza v SER. Predĺžené užívanie barbiturátov vedie k tolerancii, k zníženiu účinkov lieku a preto je potrebe používať vyššie dávky. Táto adaptácia je dôsledkom zvýšeného objemu (hypertrofie) SER v hepatocytoch a zvýšenej enzymatickej aktivity P-450. Napriek tomu, že modifikácia sprostredkovaná P-450 je často považovaná za „detoxikáciu“, mnohé zlúčeniny sú prostredníctvom tohto procesu škodlivejšie. Takým príkladom je tetrachlórmetán. Okrem toho produkty tvorené týmto oxidačným metabolizmom zahŕňajú

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

reaktívne formy kyslíka (ROS), ktoré môžu poškodiť bunku. Bunky prispôsobené jednému lieku majú zvýšenú kapacitu na metabolizáciu ďalších zlúčenín spracovávaných tým istým systémom. Ak teda pacienti, ktorí užívajú fenobarbital na epilepsiu, pri zvýšenom užívaní alkoholu, sú u nich účinné už subterapeutické hladiny protizáchvatového lieku, zapríčinené indukciou SER v reakcii na alkohol.

Mitochondriálne zmeny. Ako už bolo popísané dysfunkcia mitochondrií hrá dôležitú úlohu pri akútnom poškodení buniek a bunkovej smrti. Pri niektorých neletálnych patologických stavoch, počas života buniek môžu nastať zmeny počtu, veľkosti, tvaru a pravdepodobne aj funkcie mitochondrií. Napríklad pri hypertrofii buniek dochádza k zvýšeniu počtu mitochondrií v bunkách. Naopak, zníženie počtu mitochondrií je zisťované pri atrofii buniek (pravdepodobne následkom autofágie). Mitochondria môžu vykazovať mimoriadne veľké a abnormálne tvary (*megamitochondrie*), čo sa vyskytuje u hepatocytov pri rôznych nedostatkoch výživy a alkoholických ochoreniach pečene. Pri niektorých zdedených metabolických ochoreniach kostrového svalstva, mitochondriálnych myopatií, poruchy metabolizmu mitochondrií sú spojené so zvýšeným počtom nezvyčajne veľkých mitochondrií obsahujúcich abnormálne krysty.

Abnormality cytoskeletu. Cytoskelet sa skladá z vlákien aktínu a myozínu, mikrotubulov a rôznych tried intermediárnych filamentov, niekoľkých ďalších nepolymerizovaných a nefilamentových foriem kontraktálnych proteínov, ktoré prispievajú ku konštrukcii skeletu bunky. Cytoskelet je dôležitý pre mnohé bunkové funkcie, ako sú:

- intracelulárny transport organel a molekúl
- údržba základnej architektúry buniek (napr. polarita buniek, rozlíšenie hore a dole)
- prenos signálov bunka-bunka a bunka-extracelulárny matrix do jadra
- udržiavanie mechanickej pevnosti pre celistvosť tkanív
- mobilita buniek a
- fagocytóza.

Bunky a tkanivá reagujú na stresory prostredia (napr. stresové napätie v krvných cievach alebo zvýšené tlaky v srdci) tým, že neustále remodelujú svoje vnútrobunkové lešenie. Abnormality cytoskeletu sa vyskytujú pri rôznych patologických stavoch. Tieto abnormality sa môžu prejavovať ako abnormálny vzhľad a funkcia buniek (hypertrofická kardiomyopatia), aberantné pohyby intracelulárnych organel, poškodenie pohybu bunky alebo intracelulárne akumulácie fibrilárneho materiálu, napr. pri alkoholovom ochorení pečene. Poruchy v organizácii mikrotubulov môžu spôsobiť sterilitu tým, že inhibujú pohyblivosť spermií, ako aj vadnú pohyblivosť rias v respiračnom epiteli, čo vedie k chronickým infekciám v dôsledku zhoršeného vylučovania inhalovaných baktérií (Kartagenerov syndróm alebo syndrómu imotilných riasiniek).

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

Mikrotubuly sú nevyhnutné aj pre migráciu leukocytov a fagocytózu. Lieky, ktoré zabraňujú polymerizácii mikrotubulov (napr. kolchicín), sú užitočné pri liečení dny, pri ktorej symptómy sú spôsobené pohybom makrofágov smerom k kryštálom urátu s následnými frustrovanými pokusmi o fagocytózu a pri zápale. Nakoľko mikrotubuly tvoria mitotické vretienko, lieky, ktoré sa viažu na mikrotubuly (napríklad vinca alkaloidy) pôsobia tiež antiproliferatívne a môžu byť preto použiteľné ako protinádorové látky.

Použitá literatúra:

1. Abushouk, A.I., Negida, A., Ahmed, H., Abdel-Daim, M.M.: Neuroprotective mechanisms of plant extracts against MPTP induced neurotoxicity: Future applications in Parkinson's disease. *Biomed. Pharmacother.*, 85, **2017**, p. 635-645.
2. Andrabi, S.A., Dawson, T.M., Dawson, V.L.: Mitochondrial and nuclear cross talk in cell death: parthanatos. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1147, **2008**, p. 233-241.
3. Atherton, P.J., Greenhaff, P.L., Phillips, S.M., Bodine, S.C., Adams, C.M., Lang, C.H.: Control of skeletal muscle atrophy in response to disuse: clinical/preclinical contentions and fallacies of evidence. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 311 (3), **2016**, p. E594-604.
4. Baldwin, D.V.: Primitive mechanisms of trauma response: an evolutionary perspective on trauma-related disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 37 (8), **2013**, p. 1549-1566.
5. Bergsbaken, T., Fink, S.L., Cookson, B.T.: Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat. Rev. Microbiol.*, 7 (2), **2009**, p. 99-109.
6. Brenner, C., Galluzzi, L., Kepp, O., Kroemer, G.: Decoding cell death signals in liver inflammation. *J. Hepatol.*, 59 (3), **2013**, p. 583-594.
7. Bullock, S., Hales, M.: *Principles of Pathophysiology*. Pearson Education, Inc., Australia, ISBN 978-0733-99415-9, **2013**, p. 1-1198.
8. Burgess, E., Hassmén, P., Pumpa, K.L.: Determinants of adherence to lifestyle intervention in adults with obesity: a systematic review. *Clin. Obes.*, **2017**, doi: 10.1111/cob.12183.
9. Carbone, F., La Rocca, C., De Candia, P., Procaccini, C., Colamatteo, A., Micillo, T., De Rosa, V., Matarese, G.: Metabolic control of immune tolerance in health and autoimmunity. *Semin. Immunol.*, 28 (5), **2016**, p. 491-504.
10. Cimadamore, F., Curchoe, C.L., Alderson, N., Scott, F., Salvesen, G., Terskikh, A.V.: Nicotinamide rescues human embryonic stem cell-derived neuroectoderm from parthanatic cell death. *Stem Cells*, 27 (8), **2009**, p. 1772-1781.
11. Cohen, S., Danzaki, K., Maclver, N.J.: Nutritional effects on T-cell immunometabolism. *Eur. J. Immunol.*, 47 (2), **2017**, p. 225-235.
12. De Long, N.E., Holloway, A.C.: Early-life chemical exposures and risk of metabolic syndrome. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 10 (1), **2017**, p. 101-109.
13. Dixon, S.J., Lemberg, K.M., Lamprecht, M.R., Skouta, R., Zaitsev, E.M., Gleason, C.E., Patel, D.N., Bauer, A.J., Cantley, A.M., Yang, W.S., Morrison, 3rd. B., Stockwell, B.R.: Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 149 (5), **2012**, p. 1060-1072.
14. Ertunc, M.E., Hotamisligil, G.S.: Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. *J. Lipid Res.*, 57 (12), **2016**, p. 2099-2114.
15. Farris, S.D., Moussavi-Harami, F., Stempien-Otero, A.: Heart failure with preserved ejection fraction and skeletal muscle physiology. *Heart Fail. Rev.*, 22 (2), **2017**, p. 141-148.

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

16. Feriche, B., Garcia-Ramos, A., Morales-Artacho, A.J., Padial, P.: Resistance training using different hypoxic training strategies: a basis for hypertrophy and muscle power development. *Sports Med. Open.*, 3 (1), **2017**, doi: 10.1186/s40798-017-0078-z.
17. Fink, S.L., Cookson, B.T.: Caspase-1-dependent pore formation during pyroptosis leads to osmotic lysis of infected host macrophages. *Cell Microbiol.*, 8 (11), **2006**, p. 1812-1825.
18. Fuchs, Y., Steller, H.: Programmed cell death in animal development and disease. *Cell*, 147 (4), **2011**, p. 742-758.
19. Galluzzi, L., Bravo-San Pedro, J.M., Vitale, I., Aaronson, S.A., Abrams, J.M., Adam, D., Alnemri, E.S., Altucci, L., Andrews, D., Annicchiarico-Petruzzelli, M., Baehrecke, E.H., Bazan, N.G., Bertrand, M.J., Bianchi, K., Blagosklonny, M.V., Blomgren, K., Borner, C., Bredesen, D.E., Brenner, C., Campanella, M., Candi, E., Cecconi, F., Chan, F.K., Chandel, N.S., Cheng, E.H., Chipuk, J.E., Cidlowski, J.A., Ciechanover, A., Dawson, T.M., Dawson, V.L.: Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015. *Cell Death Differ.*, 22 (1), **2015**, p. 58–73.
20. Galluzzi, L., Kepp, O., Kroemer, G.: Mitochondrial regulation of cell death: a phylogenetically conserved control. *Microb. Cell*, 3 (3), **2016**, p. 101-108.
21. Green, D.R., Levine, B.: To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate. *Cell*, 157 (1), **2014**, p. 65-75.
22. Green, D.R., Victor, B.: The pantheon of the fallen: why are there so many forms of cell death? *Trends Cell Biol.*, 22 (11), **2012**, p. 555-556.
23. Green, D.R., Galluzzi, L., Kroemer, G.: Cell biology. Metabolic control of cell death. *Science*, 345 (6203), **2014**, Art. No. 1250256.
24. Gurung, P., Lukens, J.R., Kanneganti, T.D.: Mitochondria: diversity in the regulation of the NLRP3 inflammasome. *Trends Mol. Med.*, 21 (3), **2015**, p. 193-201.
25. Higgins, T.S., Reh, D.D.: Environmental pollutants and allergic rhinitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 20 (3), **2012**, p. 209-214.
26. Kaplan, S., Deniz, O.G., Önger, M.E., Türkmen, A.P., Yurt, K.K., Aydın, I., Altunkaynak, B.Z., Davis, D.: Electromagnetic field and brain development. *J. Chem. Neuroanat.*, 75 (Pt B), **2016**, p. 52-61.
27. Kearney, C.J., Martin, S.J.: An inflammatory-perspective on necroptosis. *Mol Cell.*, 65 (6), **2017**, p. 965-973.
28. Kepp, O., Galluzzi, L., Zitvogel, L., Kroemer, G.: Pyroptosis – a cell death modality of its kind? *Eur. J. Immunol.*, 40 (3), **2010**, p. 627-630.
29. Klötting, N., Blüher, M.: Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, 15 (4), **2014**, p. 277-287.
30. Kochegarov, A., Lemanski, L.F.: New Trends in Heart Regeneration: A Review. *J Stem Cells Regen. Med.*, 12 (2), **2016**, p. 61-68.
31. Kroemer, G., Galluzzi, L., Vandenabeele, P., Abrams, J., Alnemri, E.S., Baehrecke, E.H., Blagosklonny, M.V., El-Deiry, W.S., Golstein, P., Green, D.R., Hengartner, M., Knight, R.A., Kumar, S., Lipton, S.A., Malorni, W., Nunez, G., Peter, M.E., Tschopp, J., Yuan, J., Piacentini, M., Zhivotovsky, B., Melino, G., Nomenclature Committee on Cell D.: Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ.*, 16 (1), **2009**, p. 3-11.
32. Lim, Y., Kumar, S.: A single cut to pyroptosis. *Oncotarget*, 6 (35), **2015**, p. 36926-36927.
33. Linkermann, A., Green, D.R.: Necroptosis. *N. Engl. J. Med.*, 370 (5), **2014**, p. 455-465.
34. Liu, Y., Levine, B.: Autosis and autophagic cell death: the dark side of autophagy. *Cell Death Differ.*, 22 (3), **2015**, p. 367-376.
35. Losada-Barreiro, S., Bravo-Diaz, C.: Free radicals and polyphenols: The redox chemistry of neurodegenerative diseases. *Eur. J. Med. Chem.*, 133, **2017**, p. 379-402.
36. Masarone, M., Rosato, V., Dallio, M., Abenavoli, L., Federico, A., Loguercio, C., Persico, M.: Epidemiology and natural history of alcoholic liver disease. *Rev. Recent Clin. Trials*, 11 (3), **2016**, p. 167-174.

Ništiar, F., Rácz, O., Beňačka, R.: ÚVOD DO PATOLOGICKEJ FYZIOLOGIE

37. Mathiassen, S.G., De Zio, D., Cecconi, F.: Autophagy and the cell cycle: A complex landscape. *Front. Oncol.*, 7, **2017**, Art. No. 51.
38. Menger, L., Vacchelli, E., Adjemian, S., Martins, I., Ma, Y., Shen, S., Yamazaki, T., Sukkurwala, A.Q., Michaud, M., Mignot, G., Schlemmer, F., Sulpice, E., Locher, C., Gidrol, X., Ghiringhelli, F., Modjtahedi, N., Galluzzi, L., Andre, F., Zitvogel, L., Kepp, O., Kroemer, G.: Cardiac glycosides exert anticancer effects by inducing immunogenic cell death. *Sci. Transl. Med.*, 4, **2012**, Art. No. (143):143ra199.
39. Pearce, M.M.: Prion-like transmission of pathogenic protein aggregates in genetic models of neurodegenerative disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 44, **2017**, p. 149-155.
40. Rodríguez-Lara, S.Q., Cardona-Muñoz, E.G., Ramírez-Lizardo, E.J., Totsuka-Sutto, S.E., Castillo-Romero, A., García-Cobián, T.A., García-Benavides, L.: Alternative interventions to prevent oxidative damage following ischemia/reperfusion. *Oxid Med Cell Longev.*, 2016, **2016**, Art. No. 7190943.
41. Schmidt, D., Neumann, H.H.: Who performs gynecological cytology and how? *Pathologie*, 36 (6), **2015**, p. 553-558.
42. Sun, B., Brooks, E.D., Koeberl, D.D.: Preclinical development of new therapy for glycogen storage diseases. *Curr. Gene Ther.*, 15 (4), **2015**, p. 338-347.
43. Swart, C., Du Toit, A., Loos, B.: Autophagy and the invisible line between life and death. *Eur. J. Cell Biol.*, 95 (12), **2016**, p. 598-610.
44. Tait, S.W., Green, D.R.: Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 11 (9), **2010**, p. 621-632.
45. Vanden Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhouet, S., Walczak, H., Vandenabeele, P.: Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 15 (2), **2014**, p. 135-147.
46. Wajant, H.: The Fas signaling pathway: more than a paradigm. *Science*, 296 (5573), **2002**, p. 1635-1636.
47. Wang, Y., Kim, N.S., Haince, J.F., Kang, H.C., David, K.K., Andrabi, S.A., Poirier, G.G., Dawson, V.L., Dawson, T.M.: Poly(ADP-ribose) (PAR) binding to apoptosis-inducing factor is critical for PAR polymerase-1-dependent cell death (parthanatos). *Sci Signal*, 4, **2011**, Art. No. (167):ra20.
48. Zitvogel, L., Kepp, O., Galluzzi, L., Kroemer, G.: Inflammasomes in carcinogenesis and anticancer immune responses. *Nat. Immunol.*, 13 (4), **2012**, p. 343-351.
49. Zmora, N., Bashiardes, S., Levy, M., Elinav, E.: The role of the immune system in metabolic health and disease. *Cell Metab.*, 25 (3), **2017**, p. 506-521.