

Vybrané kapitoly obecné fyziologie a patofyziologie v obrázcích a schématech

IVA 2018/FVL/1200/04

JAROSLAVA TOMENENDALOVA

ZUZANA KLÍMOVÁ

ALEXANDR KAŠPAR

TOMÁŠ KLEMA

Obsah

Předmluva	2
1. Zpětná vazba.....	3
1.1. Obecné schéma zpětné vazby.....	3
1.2. Typy zpětné vazby.....	4
1.3. Poruchy zpětné vazby	6
2. Fyziologie a patofyziologie buňky	8
2.1. Komunikace buněk	8
2.2. Poškození buňky	9
2.3. Adaptace buněk, tkání	10
2.4. Buněčná smrt.....	11
2.5. Buněčný cyklus	14
2.6. Karcinogeneze.....	14
3. Působení fyzikálních faktorů na organismus	18
3.1. Působení elektrického proudu.....	18
3.2. Elektromagnetické vlnění	18
3.3. Vliv tepla a chladu na organismus	22
3.4. Změny atmosférického tlaku	23
4. Zánět.....	26
4.1. Systémy realizující zánětovou odpověď.....	26
4.2. Fáze zánětu	31
4.3. Projevy zánětu	32
5. Reaktivní formy kyslíku a dusíku.....	33
5.1. Úvod	33
5.2. Procesy, při kterých jsou produkovány ROS	36
5.3. Choroby, při kterých se uplatňují ROS	39
5.4. Obrana proti ROS.....	42
6. Místní cirkulační poruchy	43
6.1. Mechanismy regulace cévního tonu.	43
6.2. Poruchy cirkulace.....	44
6.3. Edém.....	47
7. Imunitní systém	48
7.1. Nespecifická a specifická imunita	48
7.2. Imunitní reaktivita a tolerance	50
7.3. Patologie imunitního systému	51
8. Stres.....	56
8.1. Mechanismy.....	56
8.2. Stresové nemoci	58
9. Šok	60
9.1. Obecná patogeneze	60
9.2. Typy šoku.....	61
9.3. Kompenzace šoku	63
10. Použitá a doporučená literatura	63

Předmluva

Tento text byl vytvořen v rámci projektu IVA VFU Brno číslo **2018/FVL/1200/04** jako součást kurzu **Obecná fyziologie a patofyziologie ve schématech a animacích**, umístěného na stránkách Moodle VFU.

Celý projekt je určen zejména studentům fyziologie, patofyziologie a navazujících disciplín, ve kterých se téma obecné fyziologie a patofyziologie objevuje. Slouží tedy výhradně k výukovým účelům studentů VFU Brno.

Vytvořená schémata, obrázky a animace jsou doprovázeny krátkým textem a jsou zamýšleny jako doplněk k dalším studijním textům nikoliv jako samostatný a kompletní studijní materiál. Díky své názornosti mají usnadnit pochopení vybraných fyziologických a patofyziologických procesů.

Doufáme, že pro Vás bude materiál užitečný a pomůže Vám k pochopení dané problematiky.

Autorský kolektiv:

MVDr. Jaroslava Tomenendálová Ph.D., MVC. Zuzana Klímová, MVC. Alexandr Kašpar a MVC. Tomáš Klema.

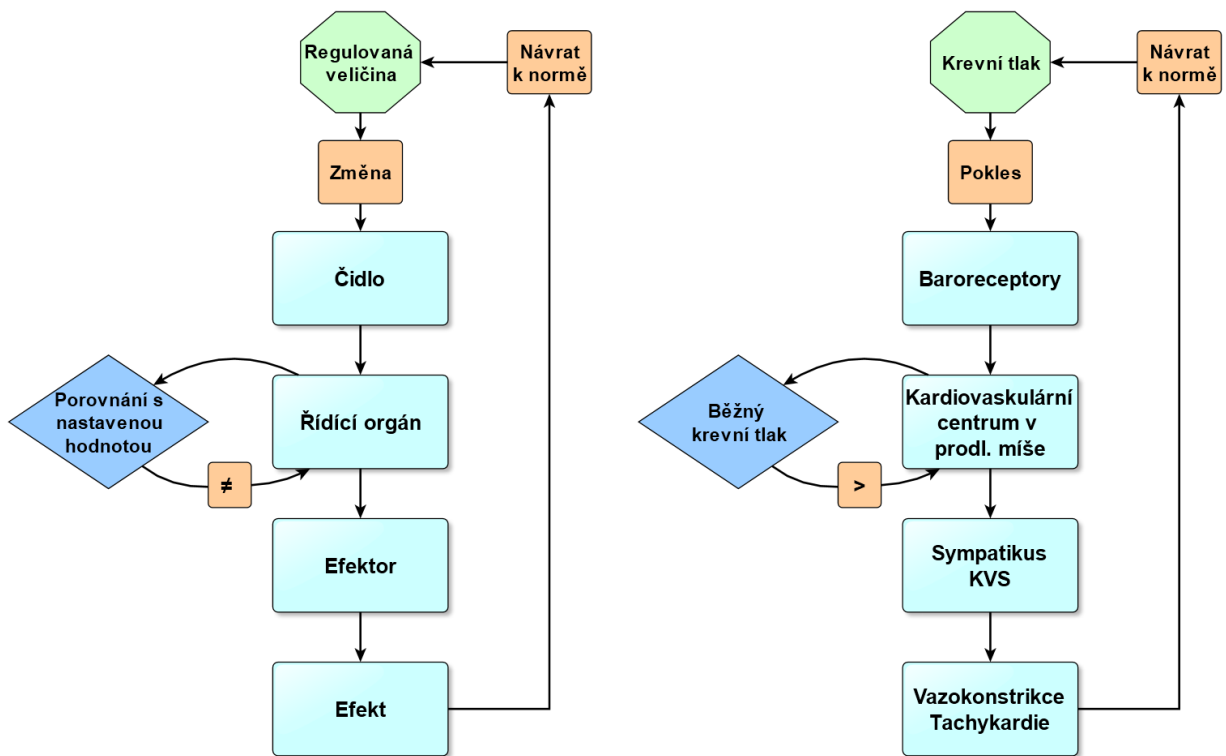
1. Zpětná vazba

Stabilita vnitřního prostředí (homeostáza) je dosažena kontrolou probíhajících procesů a reakcí. Důležitou roli hraje zpětná vazba (ZV).

1.1. Obecné schéma zpětné vazby

ZV zahrnuje:

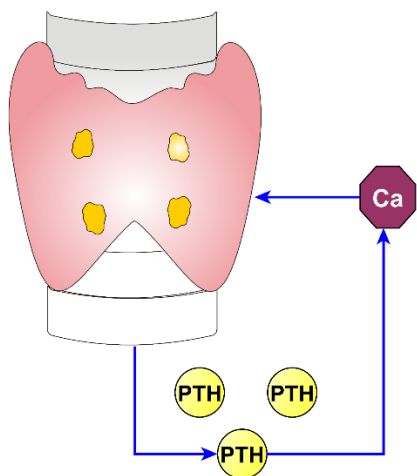
Regulovanou **veličinu** (proměnná), která se může měnit v závislosti na podmínkách (např. vychýlení externími vlivy) → **čidlo/receptor**, který získá informaci o hodnotě veličiny a odesílá ji do řídicího centra → **řídící orgán**, který porovná získanou hodnotu s hodnotou přednastavenou (set point) a v případě nerovnosti vyšle pokyn efektoru (nervově, zejména vegetativním systémem či hormonálně) → **efektor**, obvykle žláza nebo sval je aktivován/inhibován, což vyústí v **efekt**, který vrací kontrolovanou veličinu do "normy" (výchozího stavu). (Obr.1)



Obrázek 1 Obecné schéma zpětné vazby (vlevo). Příklad řízení krevního tlaku (vpravo).

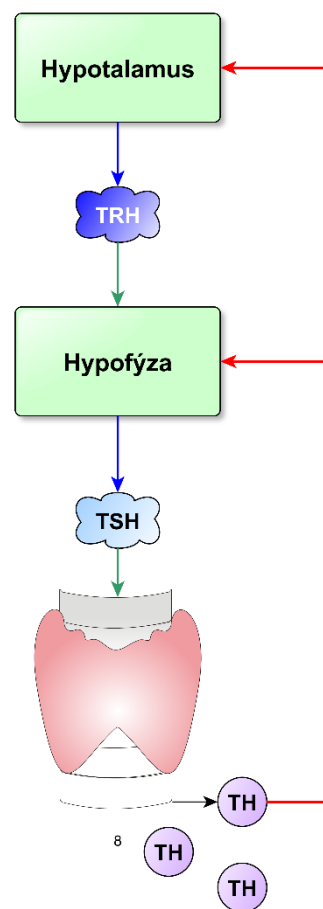
1.2. Typy zpětné vazby

Z hlediska složitosti rozdělujeme zpětnou vazbu **jednoduchou** a **složitou**.

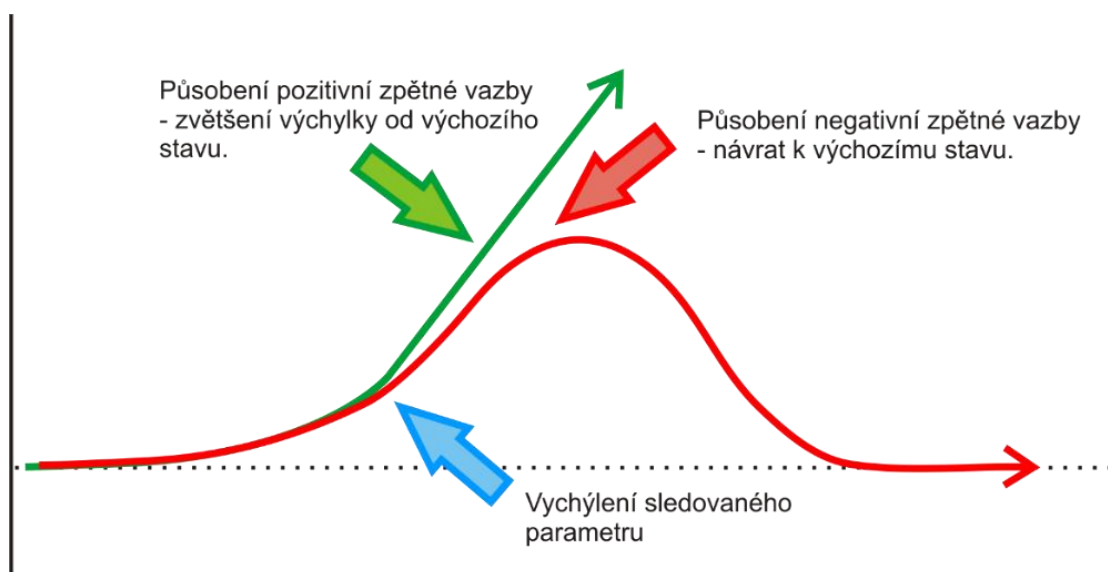


Obrázek 2 Při **jednoduché negativní zpětné vazbě** vede změna řízené veličiny přímo ke změně efektorové aktivity, např. koncentrace hormonu (zde PTH) je regulována přímo koncentrací kontrolovaného parametru (zde vápníkem).

Obrázek 3 **Složitá negativní zpětná vazba** je založena na regulaci produkce hormonu (CRH, TRH) koncentrací periferního hormonu (TH – tyreoidální hormony). Uplatňuje se u hormonů, které jsou součástí endokrinní osy – zejména hypotalamus-hypofýza-periferní endokrinní



V závislosti na směru změny regulované veličiny rozlišujeme **negativní** a **pozitivní** ZV

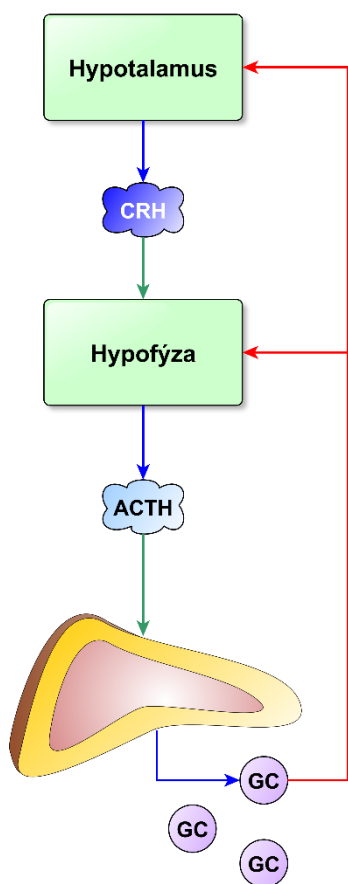


Obrázek 4 **Pozitivní zpětná vazba** zvětšuje odchylku od původního stavu a zvyšuje tak míru nestability systému, zatímco **negativní zpětná vazba** výchylku vrací k výchozímu stavu a tím pádem systém stabilizuje.

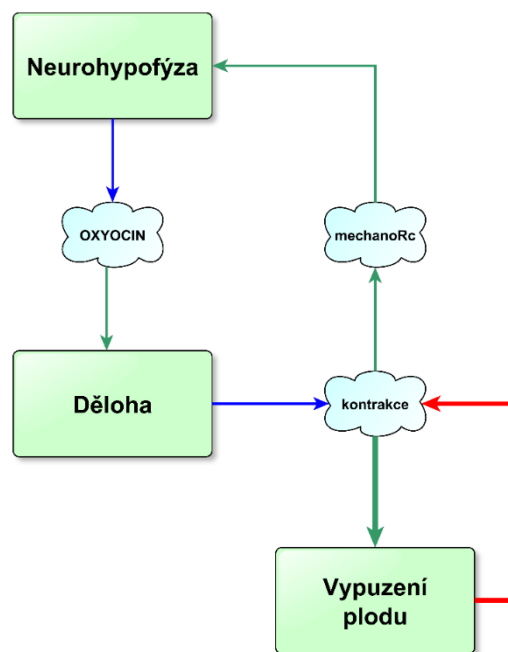
Většina biologických procesů je řízena negativní zpětnou vazbou. Příkladem jsou všechny endokrinní osy hypotalamus-hypofýza-periferní endokrinní žláza, ale např. i kontrola hladiny glukózy (inzulinem a glukagonem – obojí je negativní zpětná vazba!), řízení krevního tlaku a mnoho dalších.

Pozitivní zpětná vazba je v biologických systémech mnohem méně častá. Příkladem jsou některé endokrinní regulace (porod, ovulace), některé kaskádové reakce (systém komplementu, koagulační kaskáda) nebo například depolarizace při akčním potenciálu

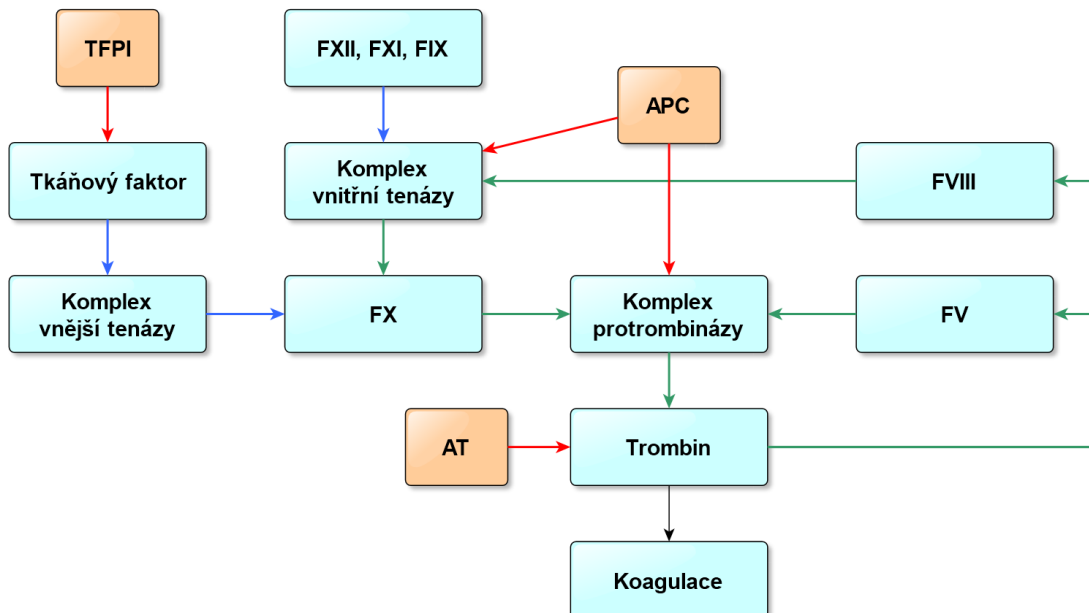
Cílem pozitivní ZV je výchylku sledovaného parametru od „normy“ zvětšit a tím urychlit regulovaný proces (např. porod). I pozitivní vazba musí být regulována (inhibitory, východiskem...).



Obrázek 5 Principem **negativní zpětné vazby** je vrátit výchylku sledovaného parametru (zde glukokortikoidy – GC) zpět do „normy“, tzn. původního stavu. GC působí negativně zpětnovazbně (červená šipka) na hypotalamus a hypofýzu, tzn. tlumí sekreci CRH, resp. ACTH.

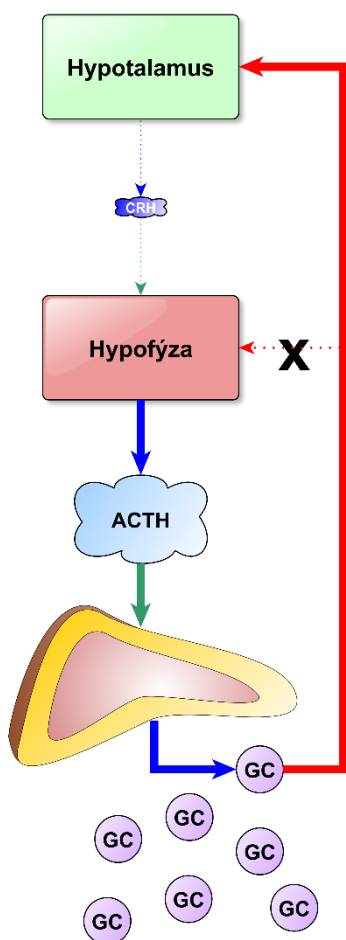


Obrázek 6 **Pozitivní zpětná vazba**. Neurohypofýzou produkovaný oxytocin stimuluje kontrakce dělohy. Stahy aktivují receptory, které nervovými drahami zvyšují sekreci oxytocinu neurohypofýzou (pozitivní zpětná vazba - zelená šipka), který dále zesiluje kontrakce děl dělohy. Pozitivní zpětná vazba musí mít východisko – tím je v tomto případě vypuzení plodu. Kontrakce zeslabují, mechanoreceptory nejsou stimulovány a sekrece oxytocinu klesá.



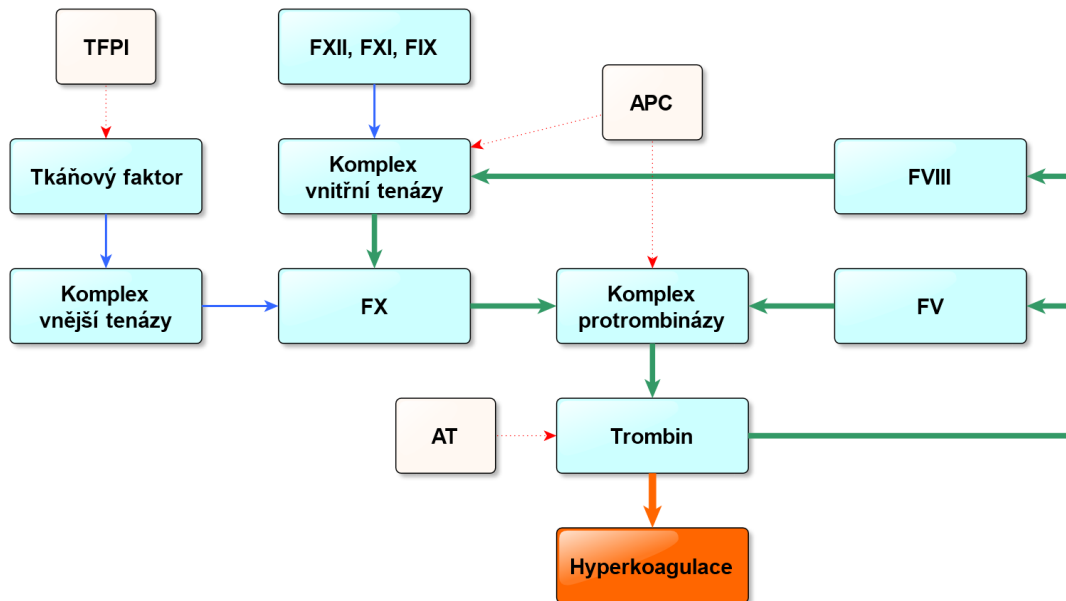
Obrázek 7 **Positivní zpětná vazba** se zapojuje např. i v systému hemokoagulace. Koagulační kaskáda začíná uvolněním tkáňového faktoru, vznikem vnější tenázy a aktivací FX, který aktivuje malé množství trombinu. Ten zatím nedostačuje k štěpení fibrinogenu, ale aktivuje faktory FV, VIII a XI, které následně tvoří vnitřní tenázu a s FX komplex protrombinázy, štěpící dostatečné množství protrombinu na trombin, který z fibrinogenu tvoří vláknitý fibrin. Trombin tak vlastně zpětnovazebně zvyšuje svoji aktivaci (pozitivní ZV). Viz zelené šipky. Aby nedocházelo k nadměrné koagulaci a vzniku nežádoucích trombů je celý proces kontrolován negativní ZV řadou přirozených inhibitorů koagulace (červené šipky). Jsou to zejména inhibitor tkáňového faktoru (TFPI), antitrombin (AT) a aktivovaný protein C (APC) – více viz hemostáza.

1.3. Poruchy zpětné vazby



Nefunkční zpětná vazba vede k narušení homeostázy. Porucha může postihnout každý z kroků zpětné vazby, receptory, řídicí centrum, efektor... příkladem může být hyperfunkce endokrinní žlázy, která nereaguje na inhibici (viz obr. 8) nebo naopak neschopnost reagovat na stimulaci (např. neschopnost pankreatu při diabetu mellitu produkovat inzulín jako reakci na hyperglykémii). Narušena může být i reaktivita na přirozené inhibitory.

Obrázek 8 **Porucha negativní zpětné vazby**. Tumory endokrinních žláz obvykle nereagují na zpětnovazebnou inhibici periferním hormonem (nebo jsou inhibovány jen nefyziologicky vysokými hladinami). Dochází tak k narušení negativní zpětné vazby. Funkční tumor adenohypofýzy produkuje ACTH nezávisle na regulaci – tzn. nepotřebuje stimulaci pomocí CRH a není inhibován periferními GC. Následkem je produkce nefyziologicky vysokých dávek ACTH, které stimulují kůru nadledvin k produkci GC, což vede k rozvoji hyperadrenokorticismu (sekundárního, centrálního). Produkce CRH je výrazně snížena v důsledku inhibice hypothalamu negativní zpětnou vazbou vysokou hladinou GC. Na pokles GC to však nemá vliv, jelikož nádor adenohypofýzy produkuje velké množství ACTH i bez stimulace.

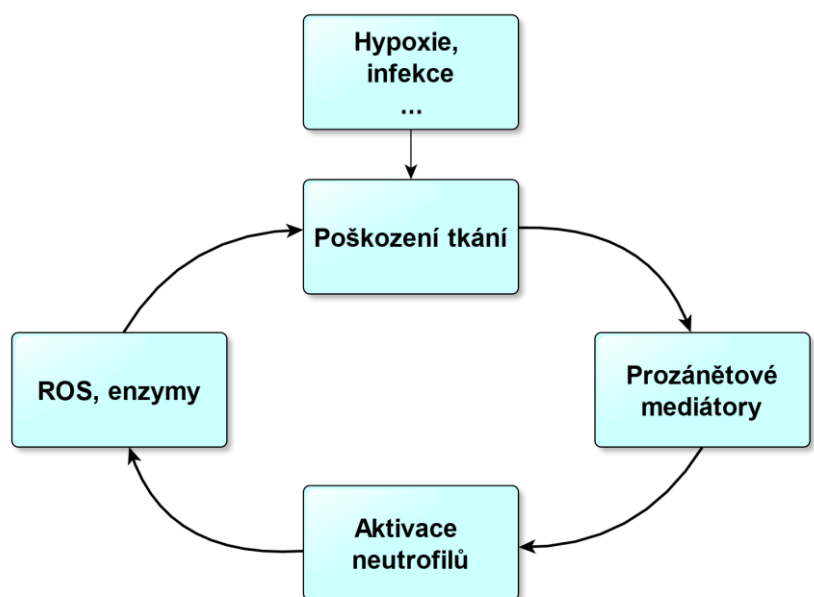


Obrázek 9 **Porucha regulace pozitivní zpětné vazby.** Regulace koagulace spočívá v zapojení přirozených inhibitorů (viz obr. 7). V případě, že některý z inhibitorů chybí nebo je produkován jen v nízkém množství (geneticky podmíněná porucha syntézy, získaná porucha syntézy, vyčerpání inhibitoru...) nebo koagulační faktory nereagují na jeho působení (kvalitativní defekt koagulačního faktoru), převáží prokoagulační mechanismy nad antikoagulačními a dochází k hyperkoagulaci. Následkem je vznik trombů a tromboembolické nemoci. Vyčerpání přirozených inhibitorů koagulace se uplatňuje např. v patogenezi DIC (viz hemostáza).

Bludný kruh (circulus vitiosus)

Zvláštním případem patologické pozitivní zpětné vazby je bludný kruh. Výchylka hodnoty sledovaného parametru dále zhoršuje původní stav, prohlubuje odchylku od normy a může vést až ke kolapsu daného systému. Bludný kruh se uplatňuje v patogenezi celé řady stavů a může vést až ke zhroucení homeostázy a smrti pacienta. Příkladem je šok, SIRS, selhání srdce...

Obrázek 10 **Bludný kruh.** Klasickým bludným kruhem je autoagresivní působení neregulovaného zánětu. Poškození tkání (např. infekcí) vede k uvolnění celé řady prozáněťových mediátorů (DAMPs, cytokiny, prostaglandiny...), jež mají za úkol přilákat a aktivovat buňky imunitního systému. Aktivované neutrofilů se snaží zneškodnit bakterie pomocí enzymů a kyslíkových a dusíkových radikálů. Spolu s patogeny jsou však poškozovány i fyziologické tkáně, což vede k uvolnění dalších mediátorů, přilákání dalších neutrofilů a dalšímu poškození tkání... Vzniku bludného kruhu mohou bránit fyziologické protizáněťové mechanismy – inhibitory cytokinů, glukokortikoidy, proteiny akutní fáze...

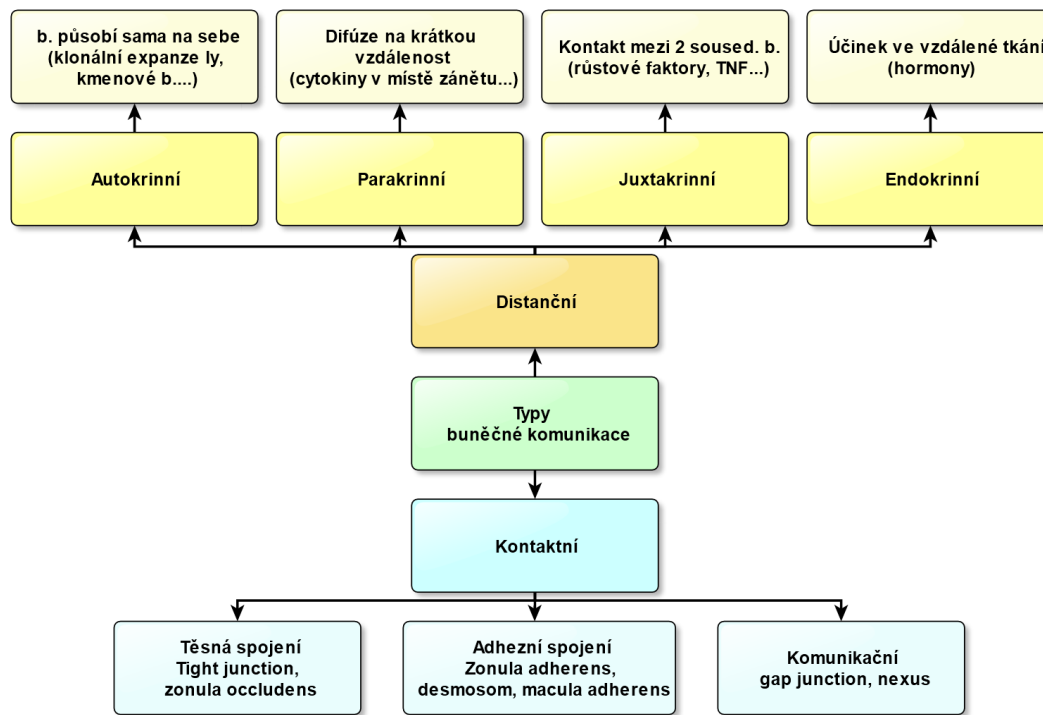


2. Fyziologie a patofyziologie buňky

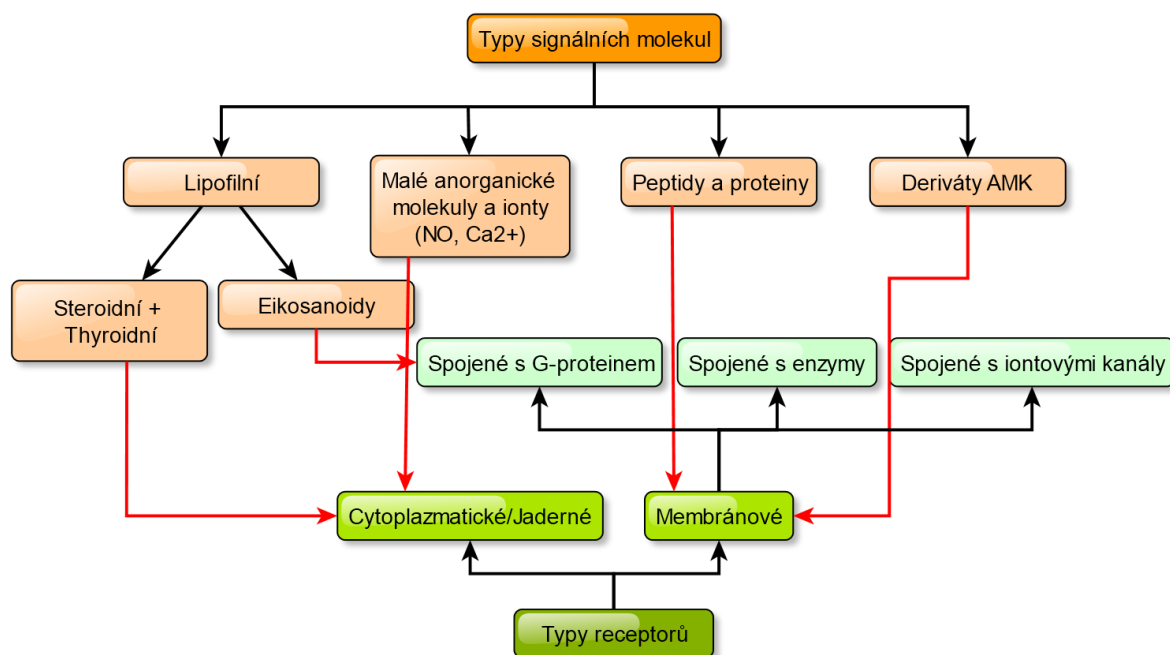
2.1. Komunikace buněk

Komunikace buněk je založena na přenosu signálu (chemického, elektrického) mezi buňkami. Umožňuje a reguluje **růst, vývoj a organizaci tkání, orgánů a celého organismu**.

Buňky mohou komunikovat kontaktem, případně distančně pomocí chemických látek (hormonů, cytokinů, mediátorů...).



Obrázek 12 **Komunikace buněk**. Distanční pomocí molekul (cytokiny, hormony) nebo kontaktní.

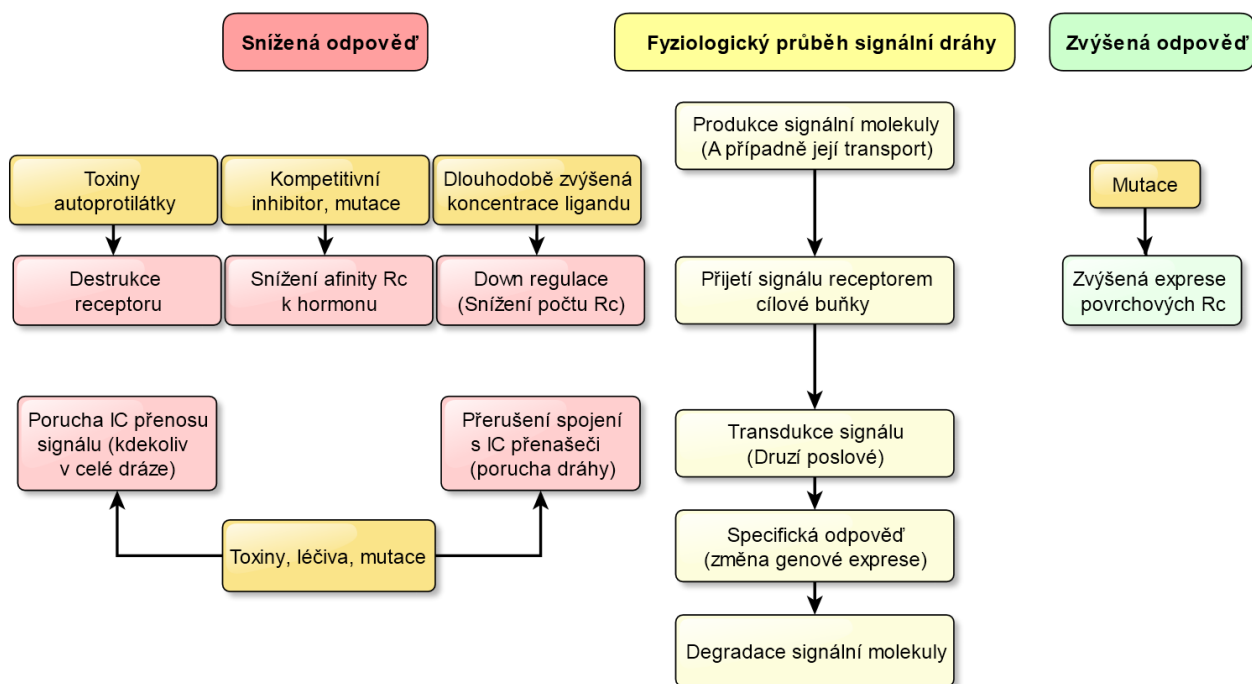


Obrázek 11 **Distanční komunikace buněk** – typy signálních molekul a receptory, na které se váží. AMK – aminokyseliny, NO - oxid dusnatý.

Signalizace obecně probíhá v několika krocích.

1. Produkce signální molekuly
2. Přijetí signálu receptorem cílové buňky
3. Přenos signálu = transdukce – druzí poslové
4. Specifická odpověď – změna exprese genů a proteosyntézy
5. Degradace signální molekuly

Reakce na signál může být normální, patologicky zvýšená či snižená.



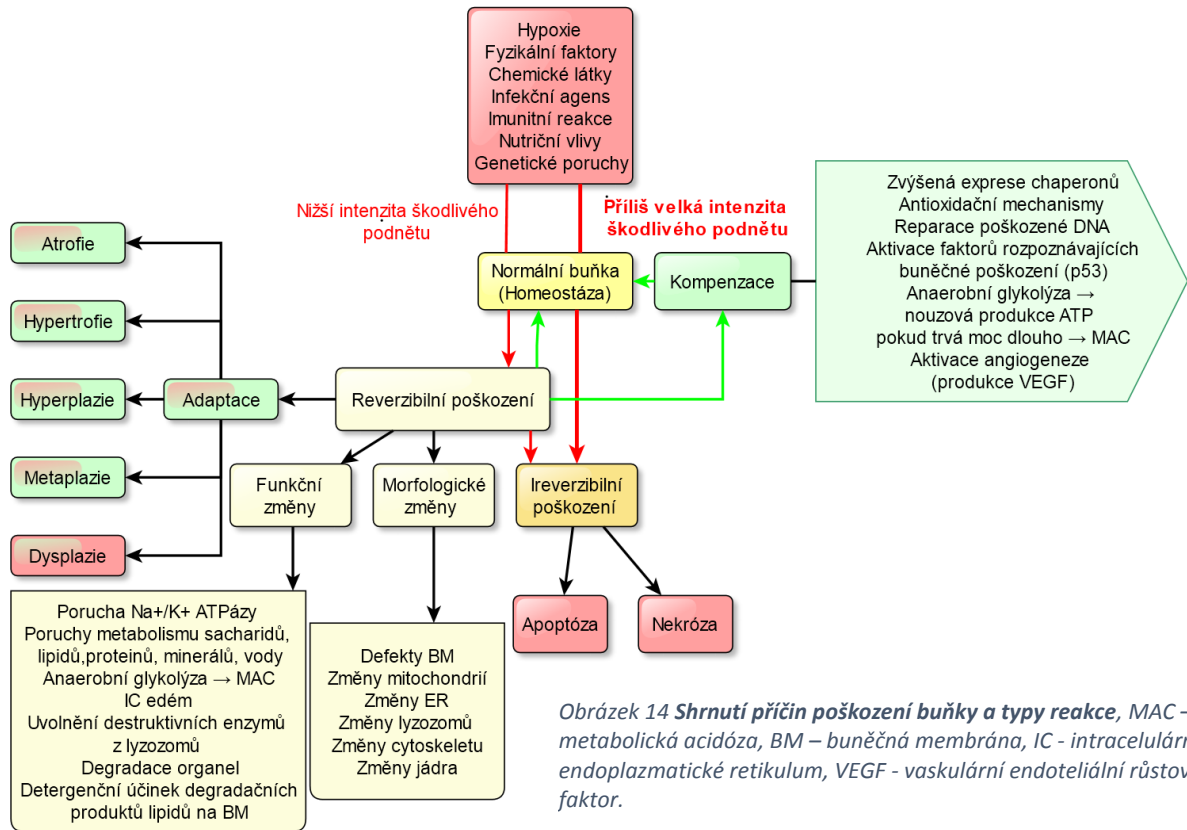
Obrázek 13 Fyziologický průběh signální dráhy (žlutě), příčiny snížené reaktivity (červeně) a zvýšené reaktivity (zeleně). Rc – receptor, IC – intracelulární

2.2. Poškození buňky

Buněčné poškození je jakákoli změna, která má za následek ztrátu schopnosti udržovat homeostatický stav, což vede k funkčním a morfologickým změnám buněk. Jedná se o trvalý fyziologický proces, který buňka neustále kompenzuje.

- funkční poškození – obvykle na začátku, souvisí zejména se sníženou rezervou ATP
- morfologické – změna ultrastruktury buněk., obvykle později.

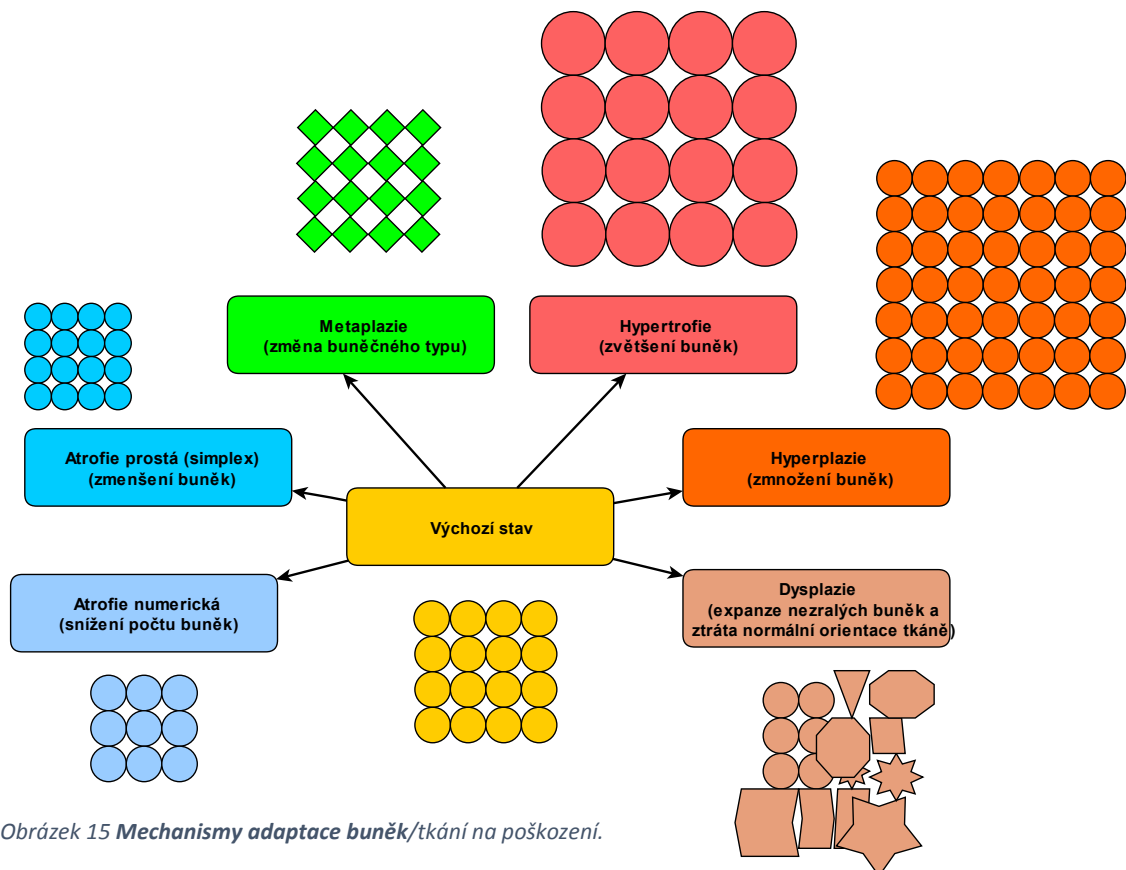
Následkem může být zhoršení situace buňky (obvykle), vedoucí k regresivním změnám. Méně často dochází k výskytu nových vlastností (progresivní změny), např. v důsledku genetických změn (karcinogeneze).



Obrázek 14 *Shrnutí příčin poškození buňky a typy reakce*, MAC – metabolická acidóza, BM – buněčná membrána, IC - intracelulární, ER - endoplazmatické retikulum, VEGF - vaskulární endotelální růstový faktor.

2.3. Adaptace buněk, tkání.

Buňka se může na změněné podmínky adaptovat. Adaptace je proces, který vede ke znovunastolení porušené rovnováhy, avšak změněný stav může být jak východiskem k návratu do původní rovnováhy, tak i předstupněm trvalého poškození či zániku buňky.



Obrázek 15 *Mechanismy adaptace buněk/tkání na poškození.*

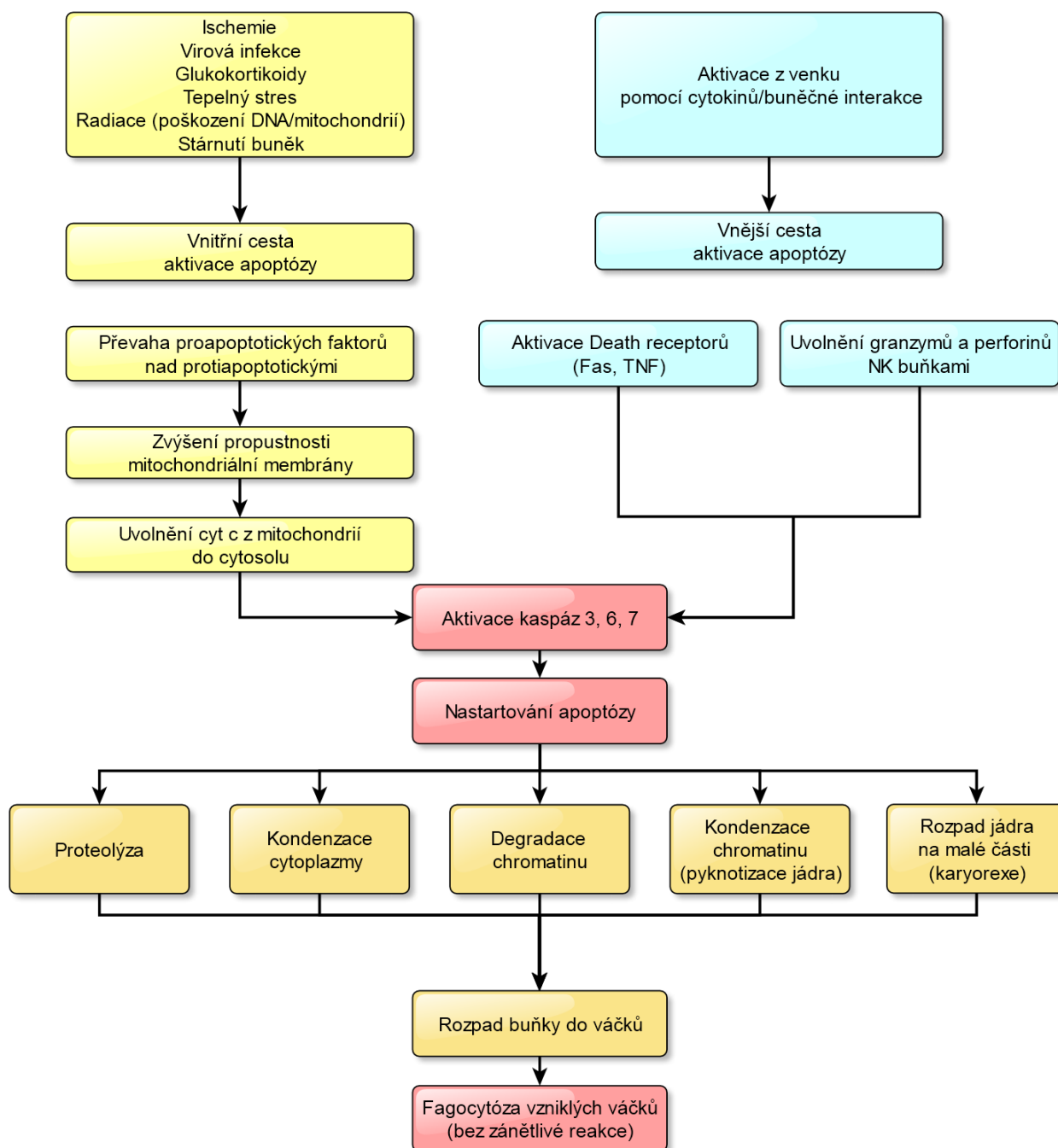
2.4. Buněčná smrt

Buněčná smrt je proces, jehož výsledkem je zánik jedné buňky. Rozlišujeme 2 typy buněčné smrti

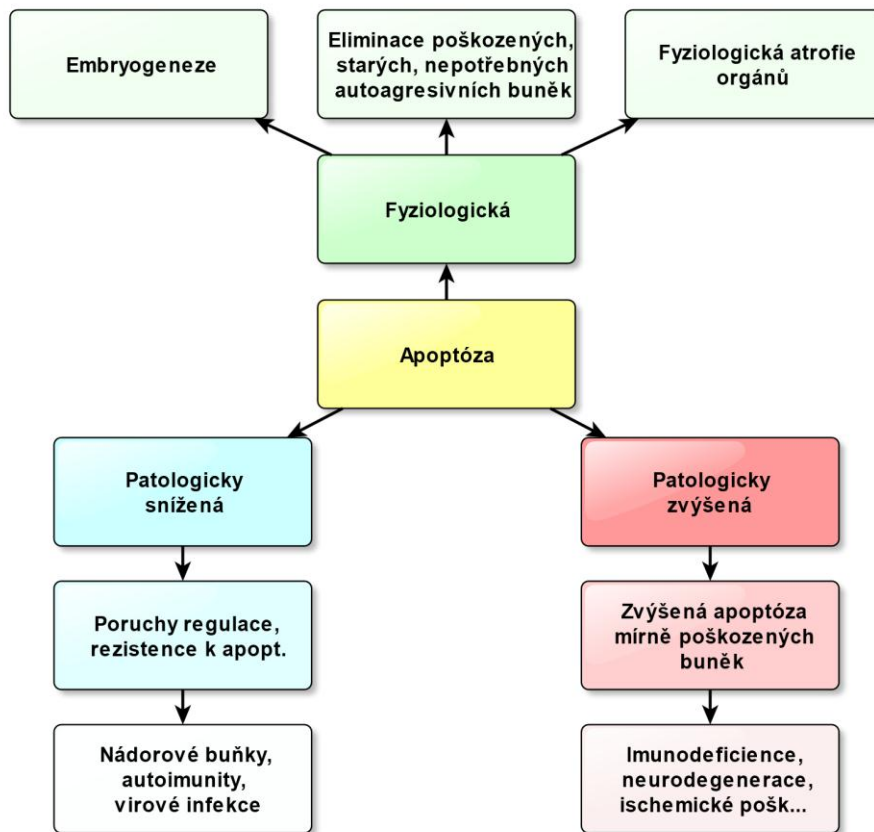
- Naprogramovaný, kontrolovaný, aktivní a jasně daný proces vyžadující energii, po kterém nevzniká zánět – apoptóza.
- Nekontrolovaný rozpad buňky spojený s vylitím jejího obsahu do extracelulárního prostředí, což vede k poškození dalších buněk a vzniku zánětu – **nekróza**.

2.4.1. Apoptóza

Apoptóza je programovaná buněčná smrt, která se spouští v okamžiku, kdy pro-apoptotické faktory (NF, PGE, kaspázy, NO, ROS, p53, bax, glukokortikoidy) převýší anti-apoptotické (BCL-2 gen, inhibitory kaspáz). Jde o aktivní proces vyžadující energii. Existují 2 cesty – vnitřní, mitochondriální, spuštěná poškozením buňky a vnější, v důsledku signalizace z vnějšku (cytotoxické lymfocyty, TNF, aktivace Fas-ligandu).



Obrázek 16 Schéma apoptózy – vnitřní a vnější cesta.

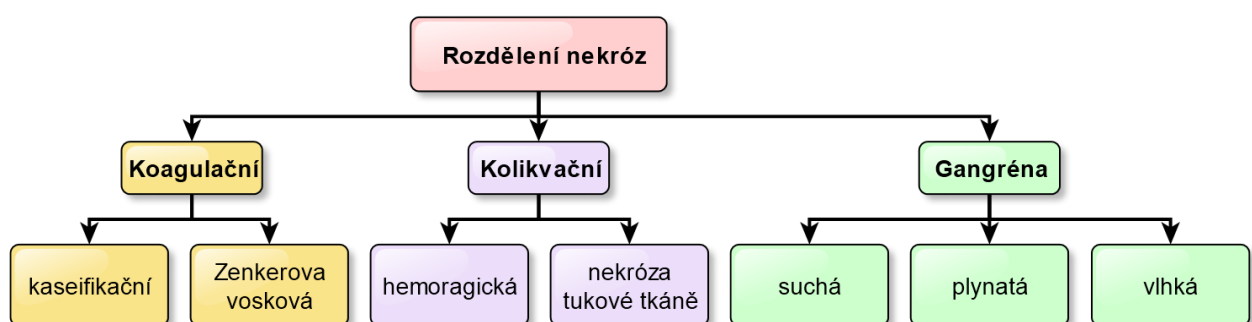


Apoptóza probíhá fyziologicky při odstraňování nepotřebných, poškozených či nebezpečných buněk. Patologicky zvýšená apoptóza je příčinou řady degenerativních chorob, patologicky snižená se uplatňuje v karcinogenezi, u některých autoimunit či virových onemocnění.

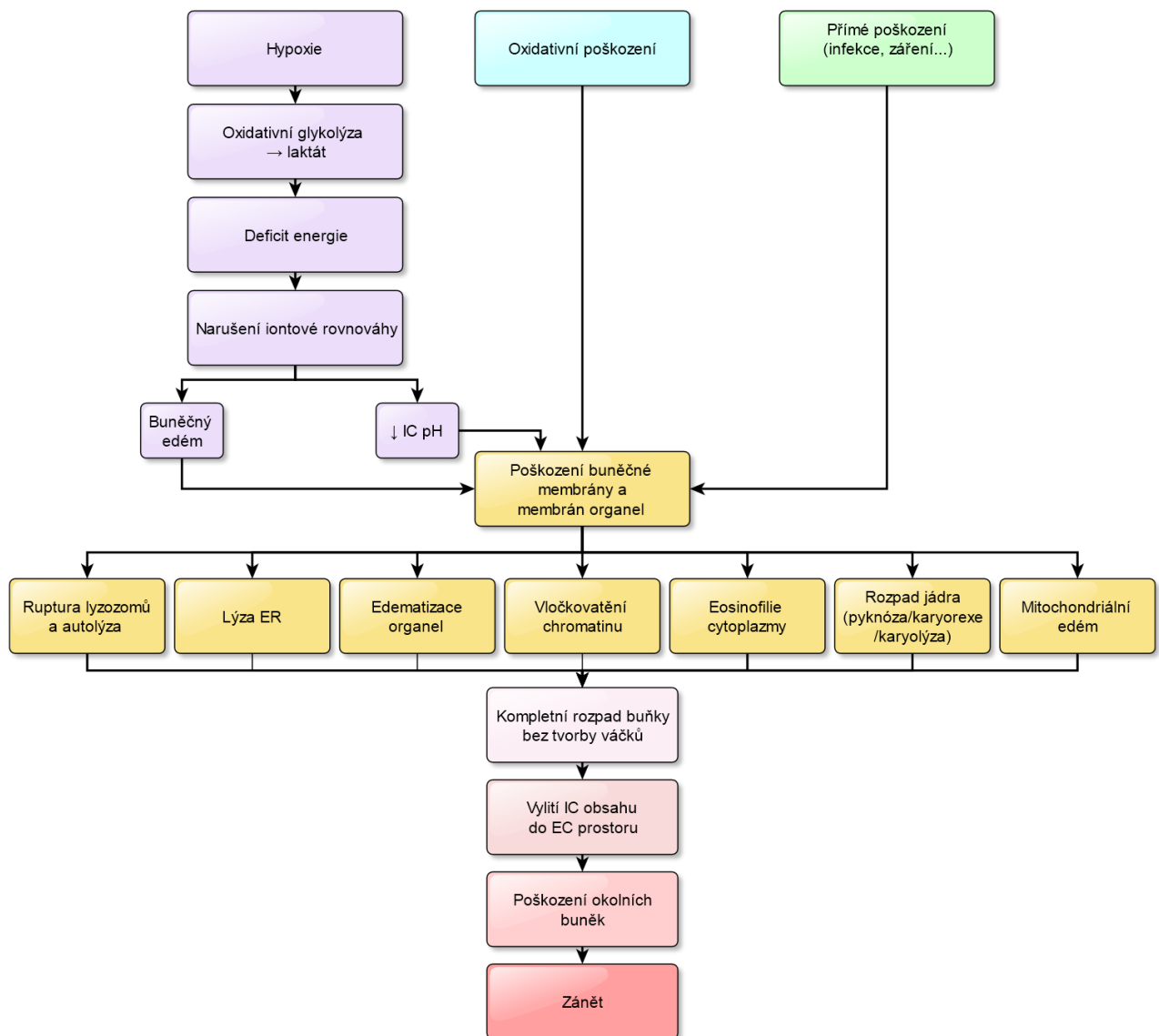
Obrázek 17 Zapojení apoptózy ve fyziologických a patologických procesech.

2.4.2. Nekróza

Nekróza je patologický, pasivní proces v důsledku neschopnosti buňky udržet homeostázu (zejména iontovou rovnováhu). Z hlediska patomorfologie rozlišujeme několik typů nekrózy.



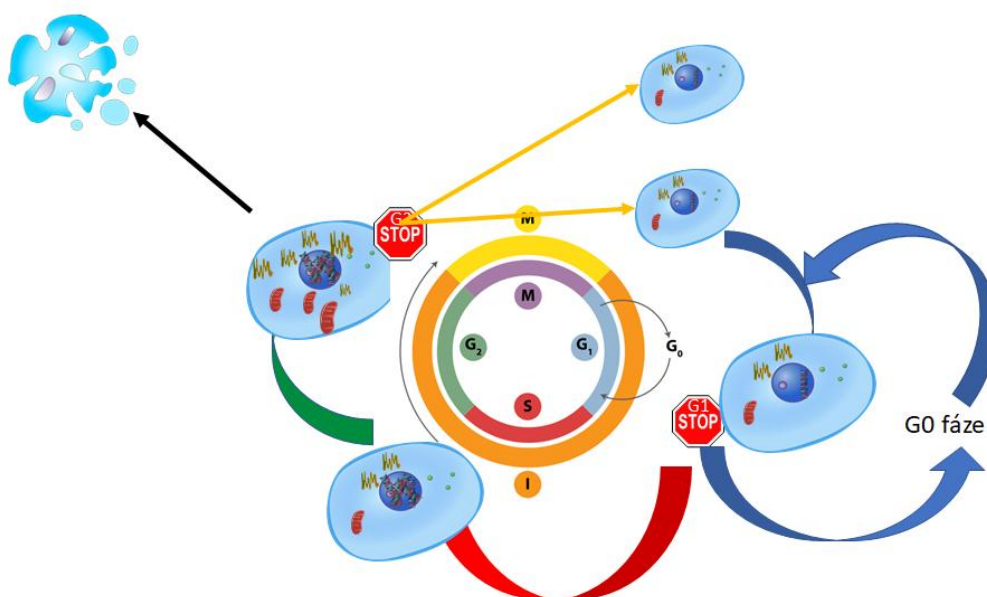
Obrázek 18 Typy nekrózy z hlediska patomorfologie.



Obrázek 19 **Příčiny a průběh nekrózy**. IC intracelulární, EC extracelulární, ER endoplazmatické retikulum.

2.5. Buněčný cyklus

Buněčný cyklus je posloupnost dějů vedoucích od jednoho buněčného dělení k druhému.



Po mitóze vznikají dvě nové, dceřiné buňky → buňka vstupuje do G₁ cyklu – zdvojení buněčné hmoty a tvorba spousty proteinů → kontrolní bod G₁ – buňka 1) se bude dělit/2) dělení se oddálí/3) vstoupí do G₀ fáze → S fáze – zdvojení jaderné DNA → G₂ fáze – zdvojení některých organel, syntéza proteinů pro buněčné dělení → kontrolní bod G₂ – kontrola celistvosti DNA → M fáze → profáze → metafáze → kontrolní bod v anafázi (kontrola napojení dělicích vřetének) → telofáze → 2 nové dceřiné buňky

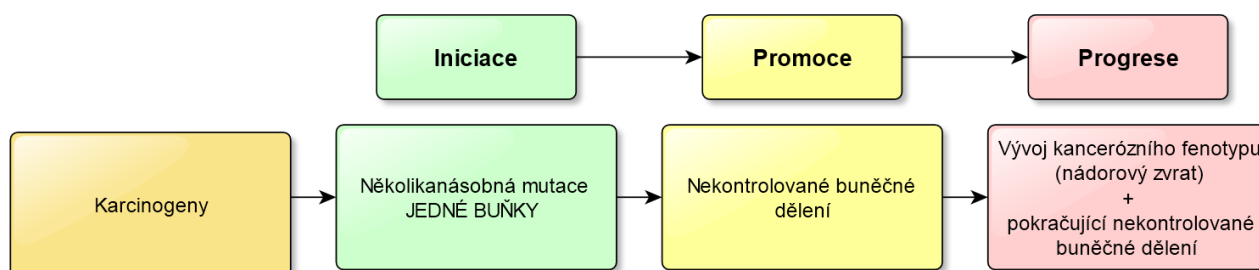
Obrázek 20 Buněčný cyklus

2.6. Karcinogeneze

2.6.1. Patogeneze nádorového růstu

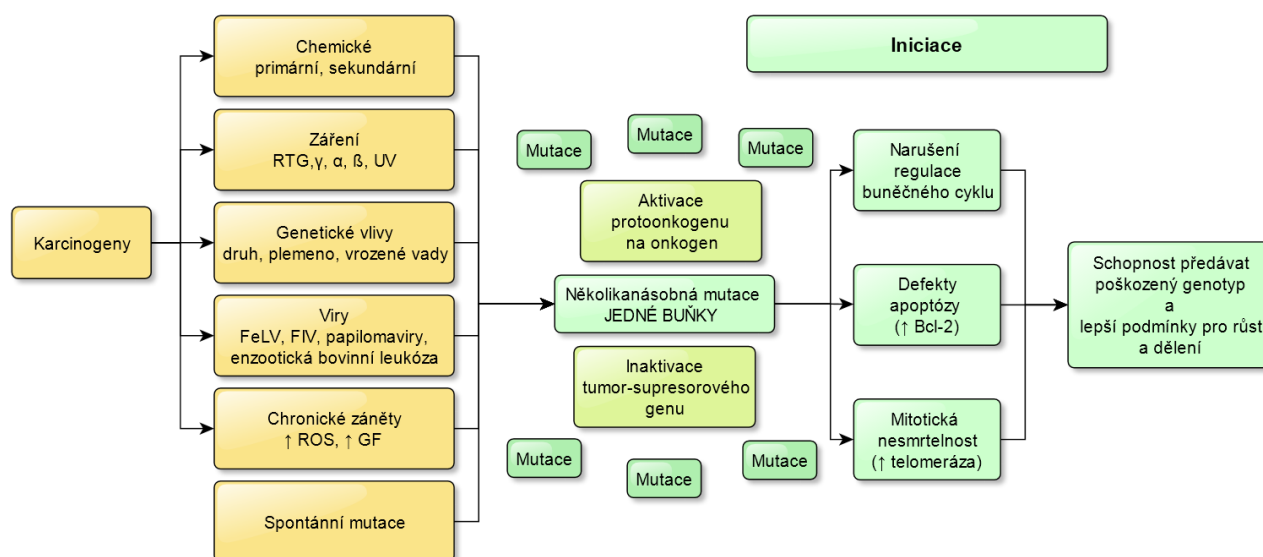
Karcinogeneze (kancerogeneze) je několika fázový děj, během kterého dochází ke změně normálního buněčného genotypu a fenotypu JEDNÉ BUŇKY na genotyp a fenotyp nádorový (neoplastický). Ke karcinogenezi jsou náchylné pouze dělicí se buňky. U nedělicích se nebo bezjaderných buněk nemůže dojít k neoplastické transformaci. (Tzn., neexistuje nádor z erytrocytů, ale z hematopoetických kmenových buněk ano). Nejčastěji dochází k narušení regulace přechodu buněčného cyklu z G₁ fáze do S-fáze a k defektům apoptózy. Během patogeneze jsou důležité mutace onkogenů a antionkogenů (tumor supresorových genů).

Patogenezi karcinogeneze formálně dělíme do 3 fází – iniciace, **promoce** a **progrese**.



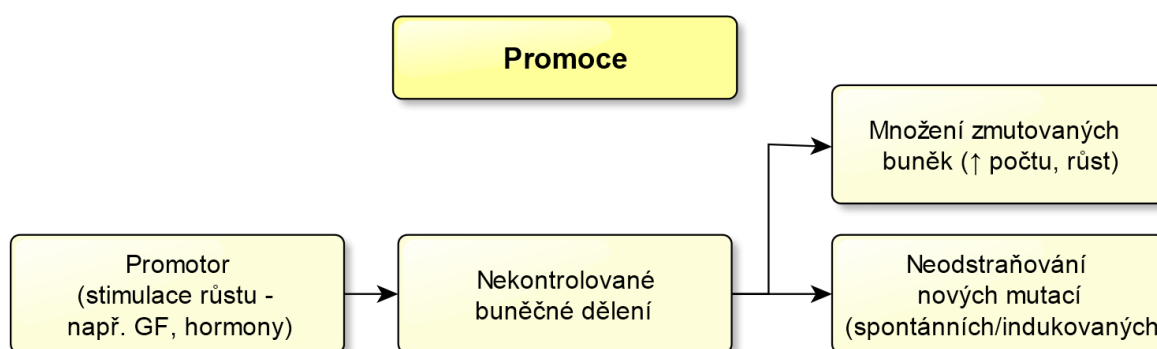
Obrázek 21 Schéma **patogeneze nádoru**.

Iniciace zahrnuje poškození DNA – ať už mutací nebo poruchou reparace. **Jedna mutace nestačí** – musí dojít k mnoha mutacím, aby byla buňka změněna na nádorovou. Nezbytná je inaktivace tumor supresorových genů (fyziologicky fungují jako brzda buněčného cyklu) a aktivace protoonkogenů (fyziologické geny podílející se na chodu buněčného cyklu a dělení buněk) na onkogeny (patologicky zvyšující rychlost buněčného cyklu a schopnost buňky se dělit).



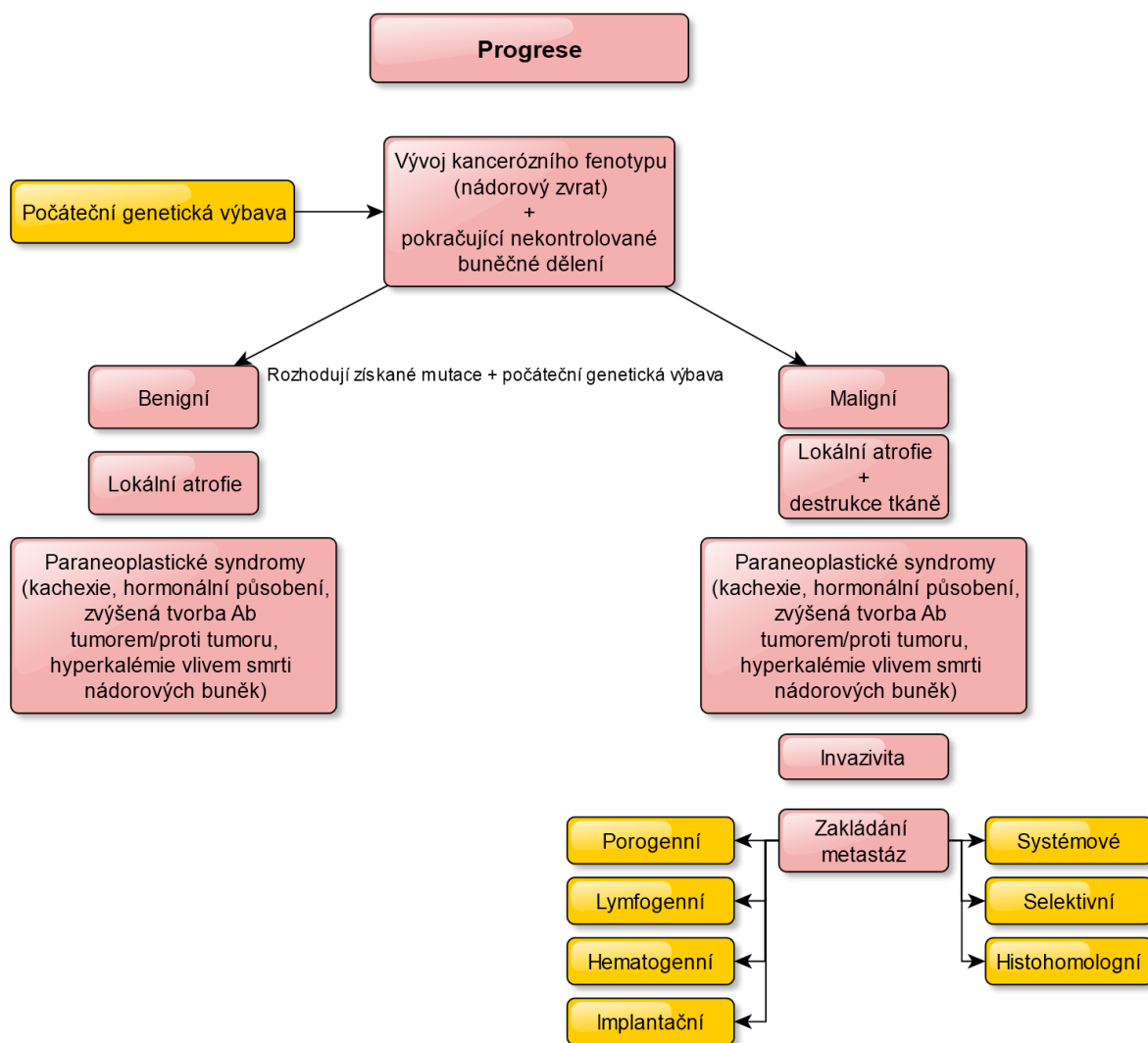
Obrázek 22 **Iniciace nádorového růstu** – mutace genů účastnících se buněčného dělení.

Ve fázi **promoce** je iniciovaná buňka (s mutovaným genomem) podporována v množení růstovými faktory, hormony, cizorodé látky... Promotory podporují množení mutujících buněk a tím vznik tumoru, ale nemusejí samy vyvolávat mutace.



Obrázek 23 **Promoce nádorového růstu** – podpora dělení buňky vnějšími faktory.

Progrese – během promoce se buňka intenzivně dělí a může procházet buněčným cyklem „bez kontroly“, je vyšší šance, že dojde ke spontánní/indukované mutaci, která nebude opravena, a že tedy dojde k nádorovému zvratu, během kterého buňka získá nové vlastnosti. Vyvíjí se tak nádorový fenotyp.



Obrázek 24 Progrese nádorového růstu – buňka postupně získává nádorový fenotyp.

2.6.2. Vlastnosti nádorové buňky a biologické vlastnosti nádorů

Mezi základní vlastnosti nádorové buňky, díky kterým získává výhodu oproti buňkám fyziologickým patří:

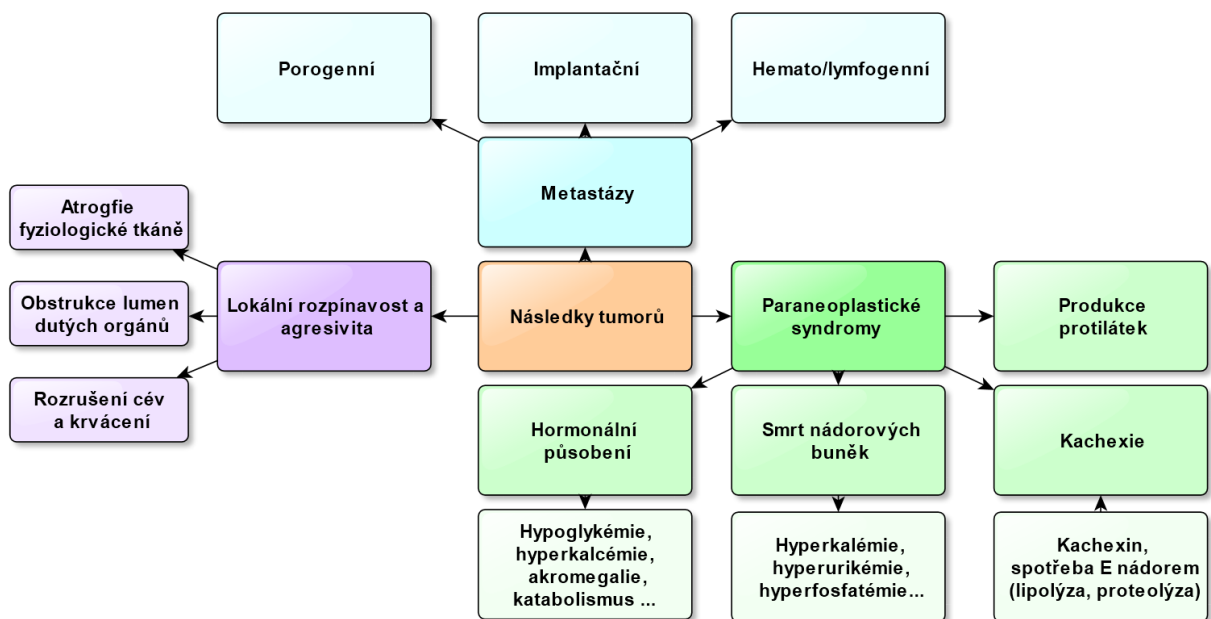
- schopnost odolávat a unikat obranným mechanismům hostitele
- relativní nesmrtelnost – neomezený počet dělení díky enzymu telomeráza
- snížená závislost na metabolických podnětech prostředí
- schopnost růstu jako samostatný nezávislý živý organismus
- snížená schopnost přejít při nedostatečném přísunu živin do klidové růstové fáze (spíše rovnou podlehnou apoptóze/nekróze)
- ztráta kontaktní inhibice

<u>NÁDORY BENIGNÍ</u>	<u>NÁDORY MALIGNÍ</u>
organoidní stavba	histologní stavba
homologní, diferencované buňky, uniformní vzhled, nízký počet mitóz	heterologní, vysoce diferencované až nediferencované, polymorfni buňky, často s atypiami, někdy mnohojaderné, se zvýšenou mitotickou aktivitou a polyploidii nebo aneuploidii jádra polymorfni, atypická, hyperchromní
vazivově opouzřené	nepřesně ohraničené
růst – místně expanzivní, pomalejší než u maligních zachovaná vzájemná kohezivita buněk	růst – infiltrativní/invazivní → vysoká alterace tkáně
mechanická komprese okolní tkáně → nízká alterace tkáně	infiltrativní/invazivní → vysoká alterace tkáně
snadná totální chirurgická exstirpace	obtížně odstranitelné
· NIKDY nezakládají metastázy	mohou metastazovat

Tab. 1 Biologické vlastnosti nádorů

2.6.3. Následky tumorů

Neoplastické proliferace působí nejen na své nejbližší okolí. Mohou také způsobovat systémové problémy, které mohou být mnohem závažnější a mohou způsobit smrt dříve, než nádor diagnostikujeme.

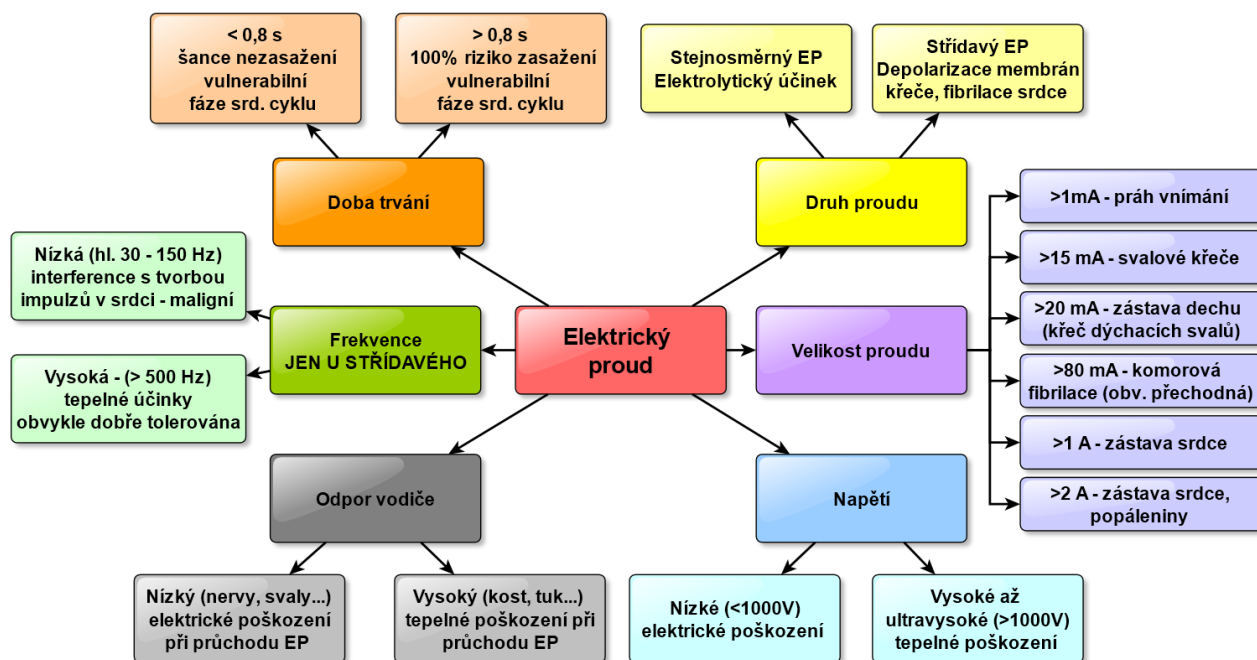


Obrázek 25 Následky nádorů.

3. Působení fyzikálních faktorů na organismus

3.1. Působení elektrického proudu

Elektrický proud je definován jako uspořádaný pohyb nosičů (např. elektrony, ionty, ...) elektrického náboje. Jako stejnojmenná fyzikální veličina se vyjadřuje množství elektrického náboje, který projde za jednotku času daným průřezem - označuje se I a její jednotka je ampér [A]. Vliv elektrického proudu na organismus je závislý na mnoha faktorech (viz obr.)



Obrázek 26 Shrnutí účinků **elektrického proudu** dle jeho vlastností.

3.2. Elektromagnetické vlnění

Elektromagnetické vlnění je děj, kdy se prostorem šíří příčné vlnění elektrického a magnetického pole. Každé elektromagnetické záření je charakterizováno vlnovou délkou, která určuje jeho vlastnosti. Přechody mezi jednotlivými zářeními jsou plynulé a často se i překrývají. Typy, vlnovou délku, využití a účinek elektromagnetického záření na organismus shrnuje tabulka.

	Elektromagnetické vlnění/záření	Vlnová délka	Použití, výskyt	Účinek na organismus
Neionizující záření	Radiové vlny	15 km – 10 cm	Rozhlas, televize	Při dlouhodobé experimentální expozici netermální poškození (nervové poruchy)
	Mikrovlny	10 cm – 0,1 mm	Mikrovlnka, wifi, mobily	Rozkmitání molekul vody – tepelné poškození, denaturace bílkovin
	Infračervené záření	0,3 mm – 750 nm	Dálkové ovladače, tepelné záření	Tepelné účinky – hyperemie, popáleniny, úpal, úžeh
	Viditelné světlo	760 nm – 390 nm	Vidění, biorytmy, orientace	Fotodermatózy
	Ultrafialové záření	390 nm – 10 nm	Sterilizace, opalování, tvorba vit. D	Nekrózy buněk, poškození DNA – mutagenní účinky, sněžná slepota, UV A fotodermatózy
Ionizující záření	Rentgenové záření	10 nm – 1 pm	RTG	Proniká do tkání, poškození buněk – nekróza, apoptóza, vznik ROS, mutagenní efekt,
	Gama záření	< 300 pm	Sterilizace, radioterapie nádorů, radioizotopová diagnostika	Ionizace a excitace molekul, vznik ROS, poškození DNA. Nemoc z ozáření – akutní (zejména rychle se dělící buňky – hemopoetické, sliznice, GIT, kůže), chronická – mutagenní účinek, fibrózy orgánů, sterilita

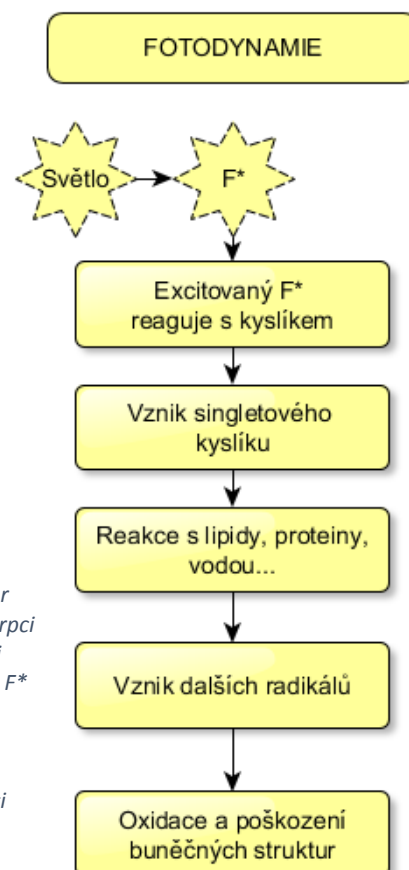
Tab. 2. Účinky elektromagnetického záření.

3.2.1. Působení světla

Fotodermatózy

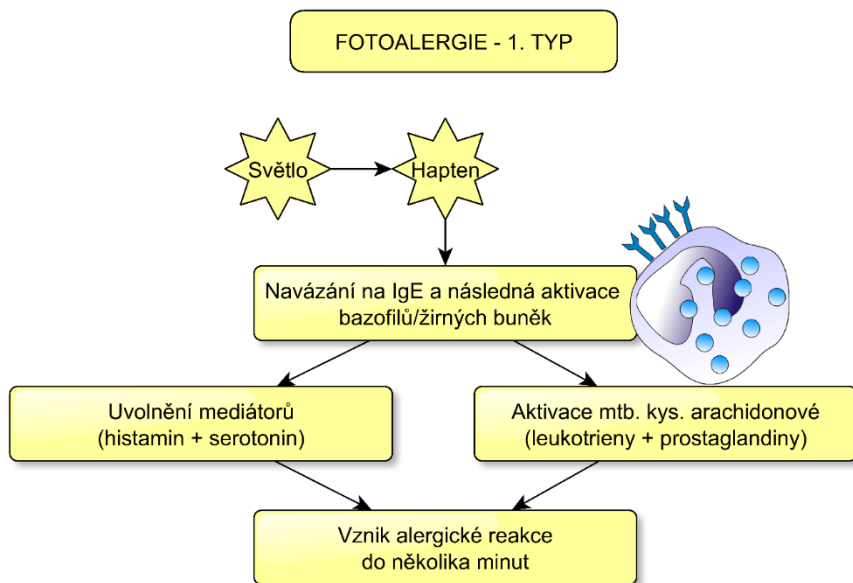
Poškození organismu (zejm. kůže) vyvolané viditelným a/nebo UV A zářením v důsledku fotodynamie nebo fotoalergie.

Fotodynamie je kvantitativní změna kůže v důsledku působení světla a exogenního nebo endogenního fotosenzibilizátoru (porfyriny, hypericin, dehet...). Poškození tkání je způsobeno volnými radikály.

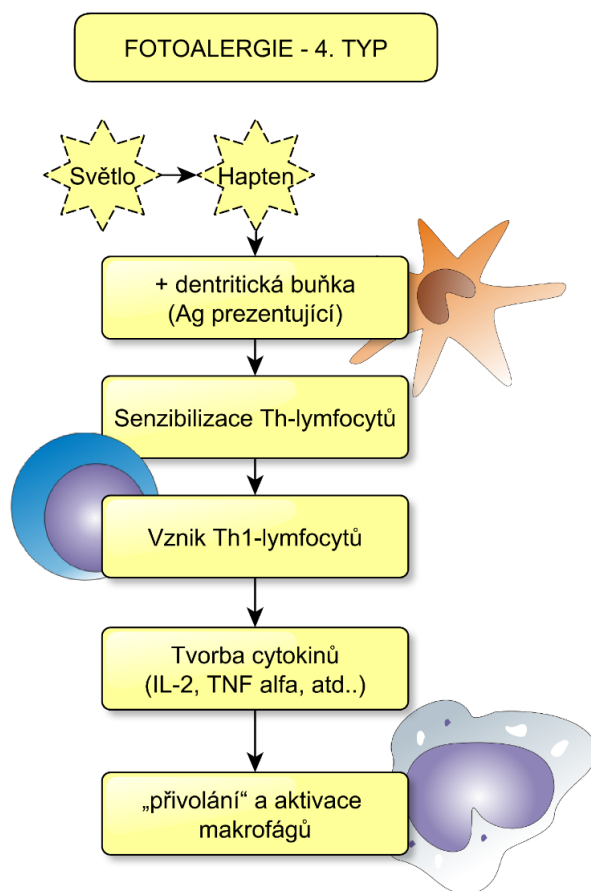


Obrázek 27 **Fotodynamie**. Fotosenzibilizátor (F^*) se dostává do kůže, zde dochází k absorpci světla (UVA, viditelného). F^* přebírá energii fotonů a dochází k jeho excitaci. Excitovaný F^* reaguje s kyslíkem, vzniká singletový kyslík (1O_2), který reaguje substrátem (lipidy, proteiny) za vzniku volných radikálů (hydroxylové, peroxylové). Dochází k oxidaci lipidů, proteinů a poškození tkáně.

Fotoalergie je imunologicky zprostředkované poškození kůže v důsledku působení světla a fotosenzibilizátoru. Podle druhu zapojených buněk rozlišujeme fotoalergii 1. a 4. typu



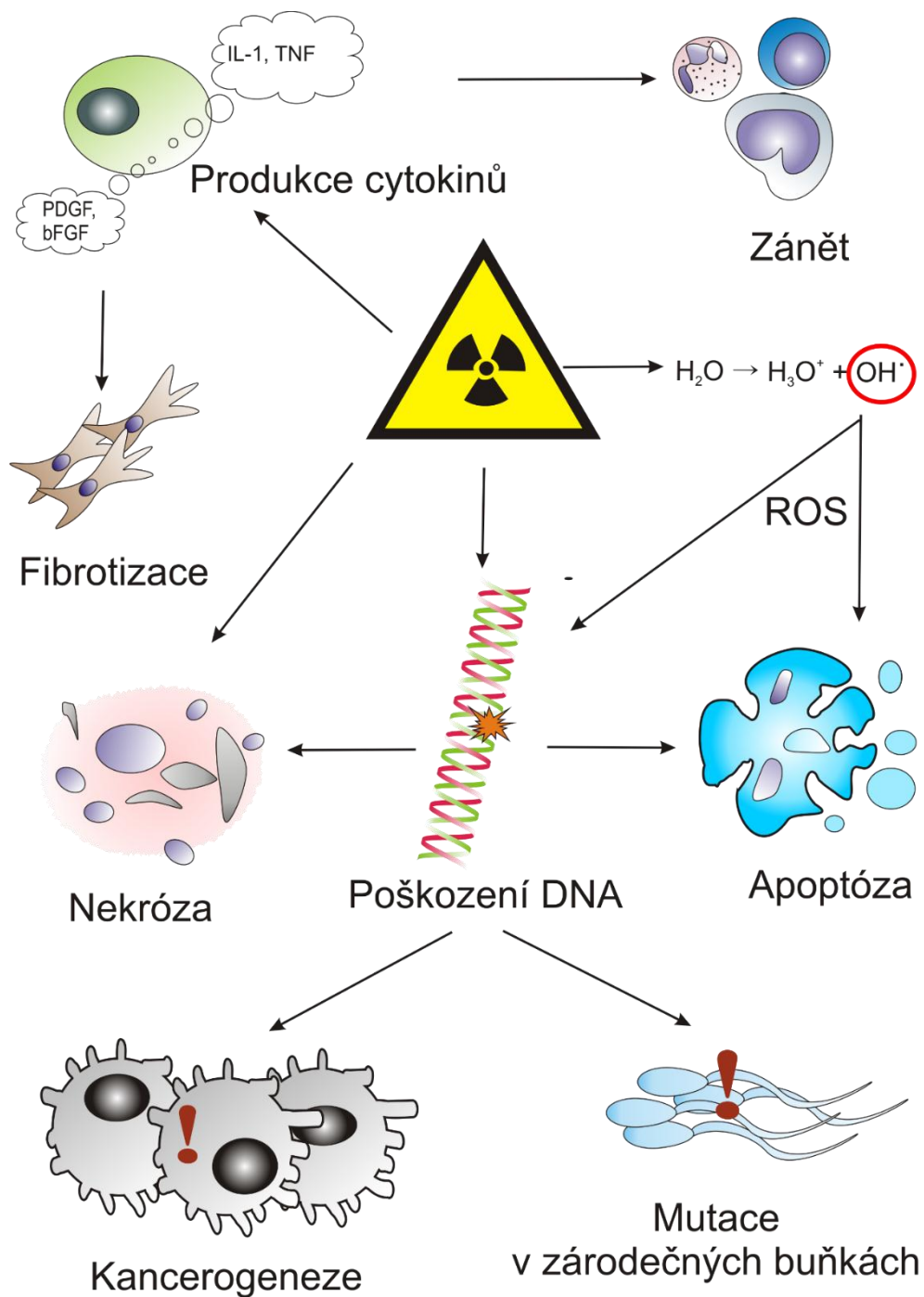
Obrázek 28 **Fotoalergie I. typu.** Fotoaktivní látka (fotosenzibilizátor, F*) se přímým kontaktem nebo krví dostává do kůže, zde dochází k absorpci světla (UVA, viditelného). F* funguje jako hapten, váže se na bílkoviny obsažené v kůži a stává se alergenním. Dochází k časné hypersenzitivní reakci (1. typu), zprostředkované IgE, žirnými buňkami, histaminem a dalšími mediátory.



Obrázek 29 **Fotoalergie IV. typu.** Fotoaktivní látka (fotosenzibilizátor, F*) se přímým kontaktem nebo krví dostává do kůže, zde dochází k absorpci světla (UVA, viditelného). F* funguje jako hapten, váže se na bílkoviny obsažené v kůži a stává se alergenním. Dochází k opožděné hypersenzitivní reakci (4. typu), kdy je hapten je prezentován Langerhansovými buňkami T lymfocytům, které infiltrují tkáň. Dochází k aktivaci makrofágů, žirných buněk a produkci cytokinů.

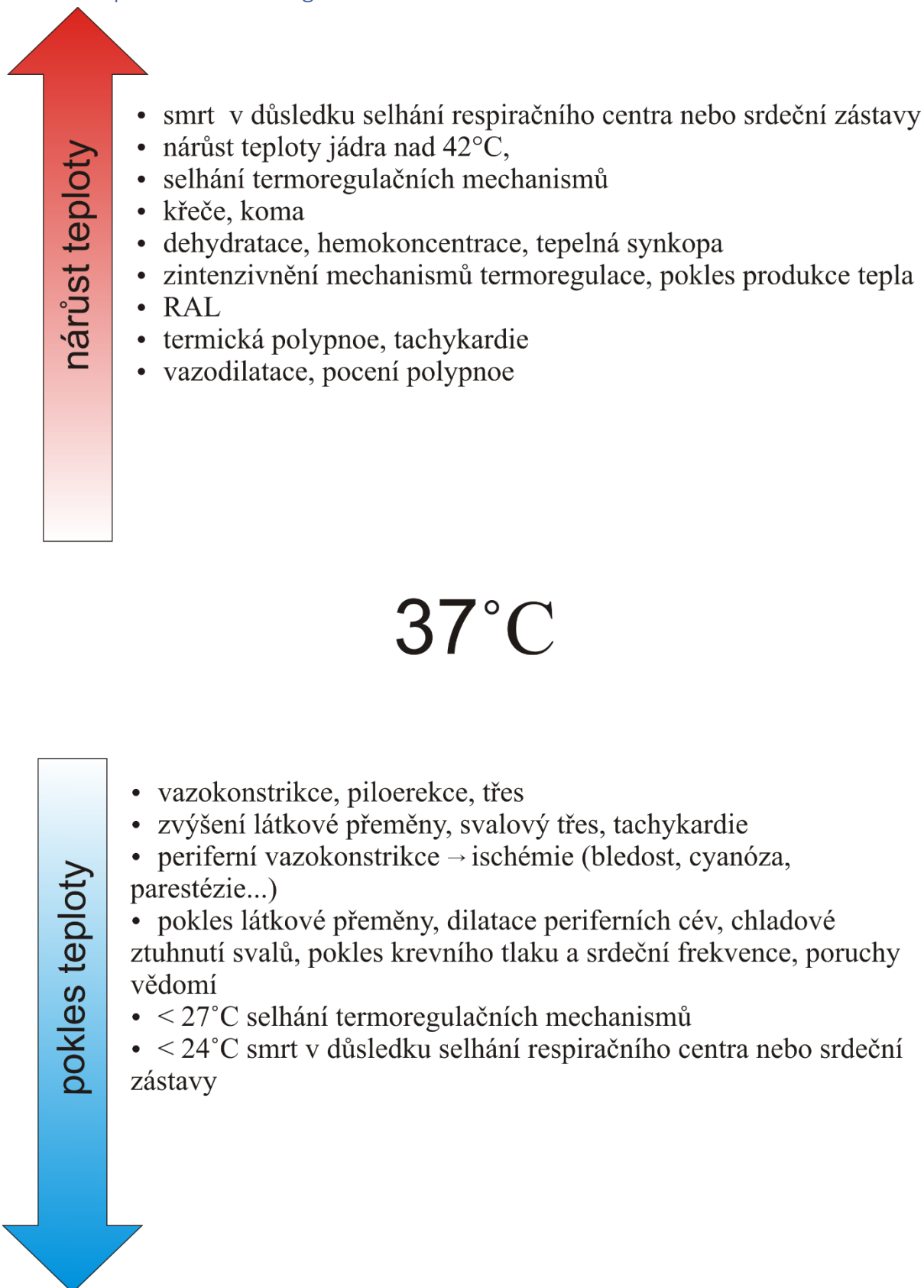
3.2.2. Působení ionizujícího záření

Poškození elektromagnetickým zářením (hmotných částic nebo fotonů), které má schopnost ionizovat atomy nebo excitovat jejich jádra.



Obrázek 30 **Poškození ionizujícím zářením** na subcelulární úrovni může být způsobeno přímou ionizací a excitací molekul (např. DNA), produkcí volných radikálů (ROS), poškozením genetické informace (kancerogeneze, mutagenita), indukci zánětu, apoptózy či nekrózy.

3.3. Vliv tepla a chladu na organismus

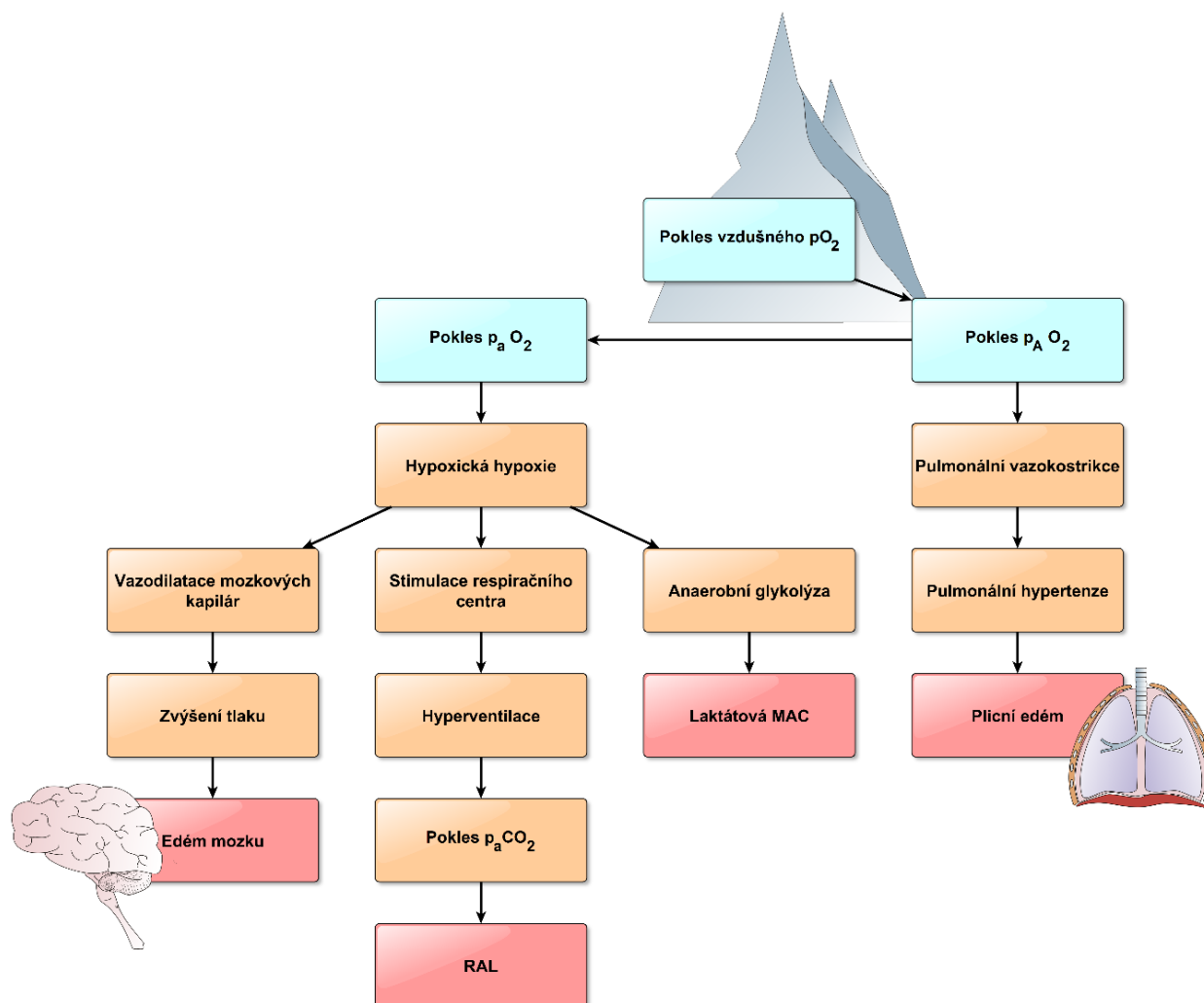


Obrázek 31 Shrnutí působení tepla, resp. chladu na organismus.

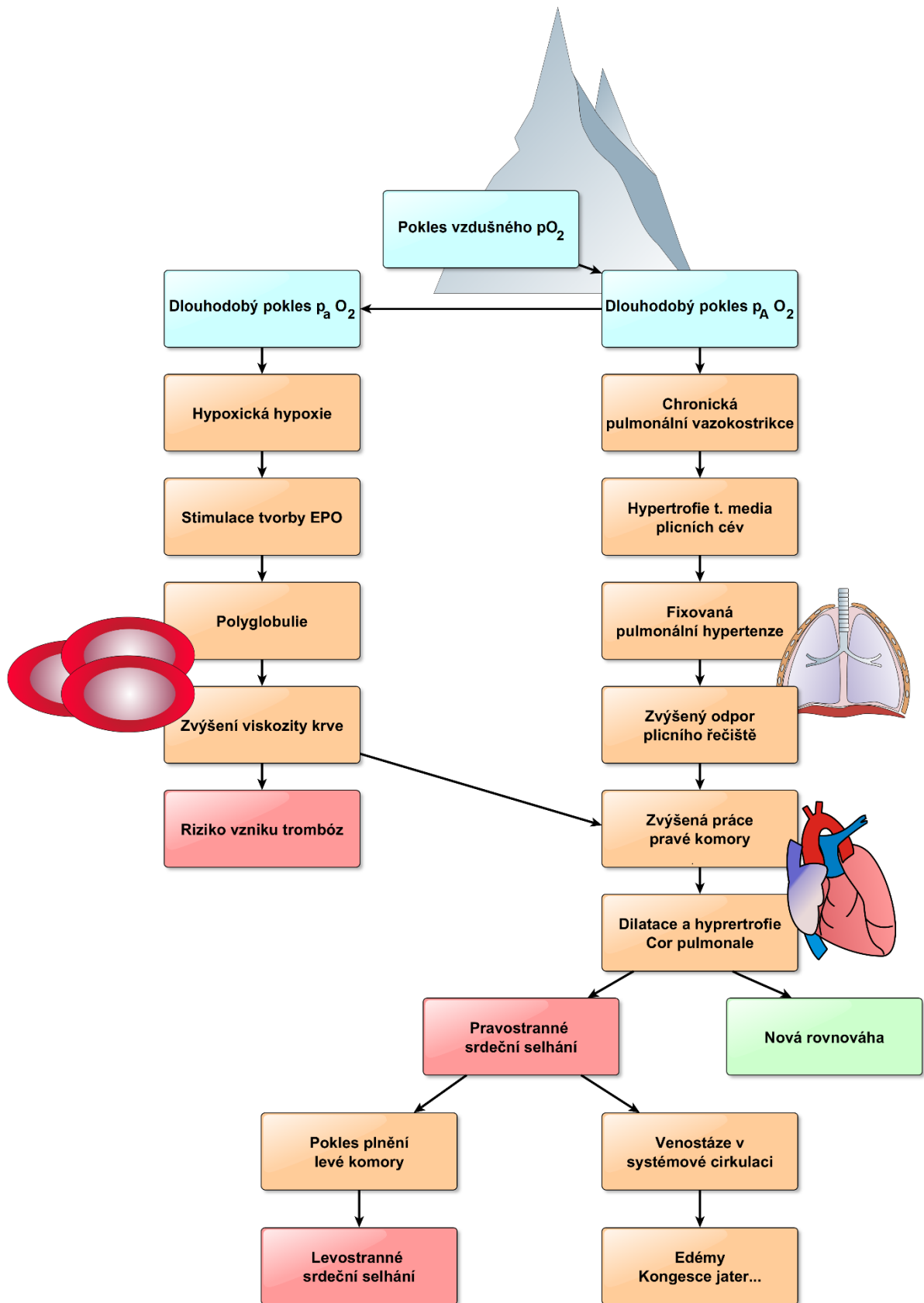
3.4. Změny atmosférického tlaku

3.4.1. Hypobarie

S rostoucí nadmořskou výškou klesá atmosférický tlak, tento pokles je spojen s poklesem parciálního tlaku kyslíku ve vzduchu. Hlavní příčinou tzv. horské (výškové) nemoci (*morbus altitudinis*) je tedy hypoxická hypoxie.



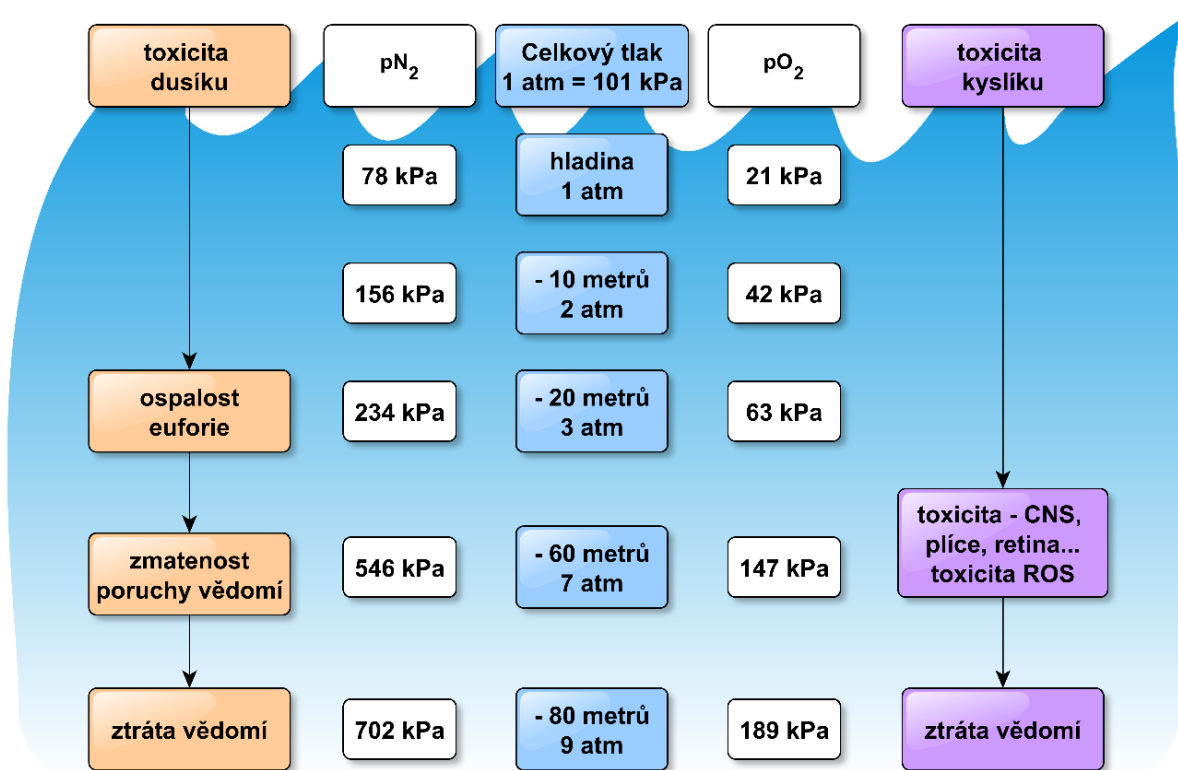
Obrázek 32 Patogeneze **akutní horské choroby**. RAL respirační alkalóza, MAC metabolická acidóza.



Obrázek 33 Patogeneze **chronické horské choroby**.

3.4.2. Hyperbarie

Se zvýšením atmosférického tlaku se organismus setká především při potápění. S každými 10 metry vodního sloupce stoupá tlak o 1 atm (101 kPa). S tím rostou i parciální tlaky jednotlivých plynů, které mají za zvýšeného tlaku toxický účinek.



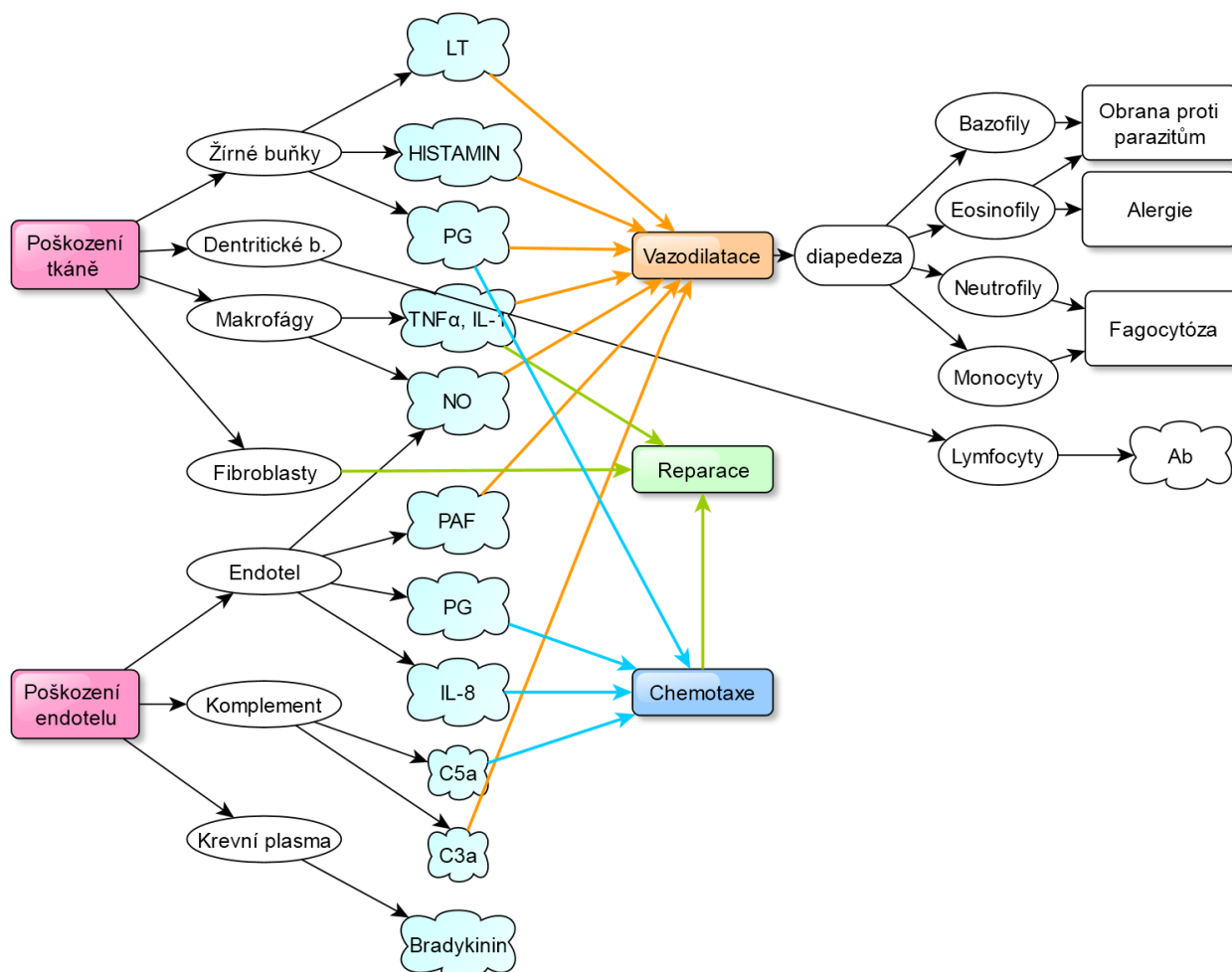
Obrázek 34 Toxicita plynů při vyšším atmosférickém tlaku.

4. Zánět

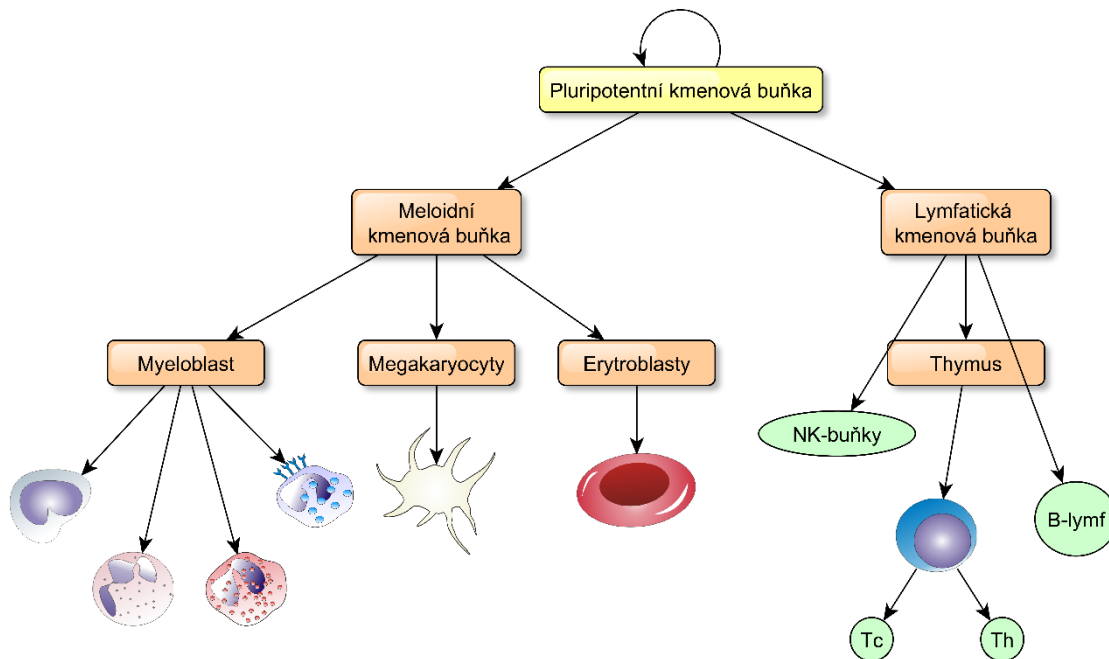
4.1. Systémy realizující zánětovou odpověď

Zánět je ustálený typ obranné a reparativní odpovědi organismu na poškození nebo vniknutí cizorodých látek. Probíhá ve vaskularizovaných tkáních za zapojení imunitních mechanismů. Cílem je lokalizovat proces a zabránit jeho šíření, odstranit vyvolávající noxu a nevratně poškozené buňky, reparovat postiženou tkáň a obnovit její funkci.

V procesu zánětu se neuplatňují pouze imunitní systém a leukocyty. Je to složitý systém, ve kterém se zapojuje řada buněčných i humorálních složek. Komplexní reakce je řízena zejména celou řadou cytokinů. Zánětová odpověď musí být ohraničená a kontrolovaná, kromě pro-zánětových faktorů a stimulů se tedy uplatňuje i řada proti-zánětových.



Obrázek 35 Schématické znázornění **buněčných a humorálních mechanismů uplatňujících se při zánětu**. LT leukotrieny, PG prostaglandiny, TNF – tumor necrosis factor, IL interleukin, NO oxid dusnatý, PAF platelet activating factor, C5a, C3a složky komplementu, Ab protilátky

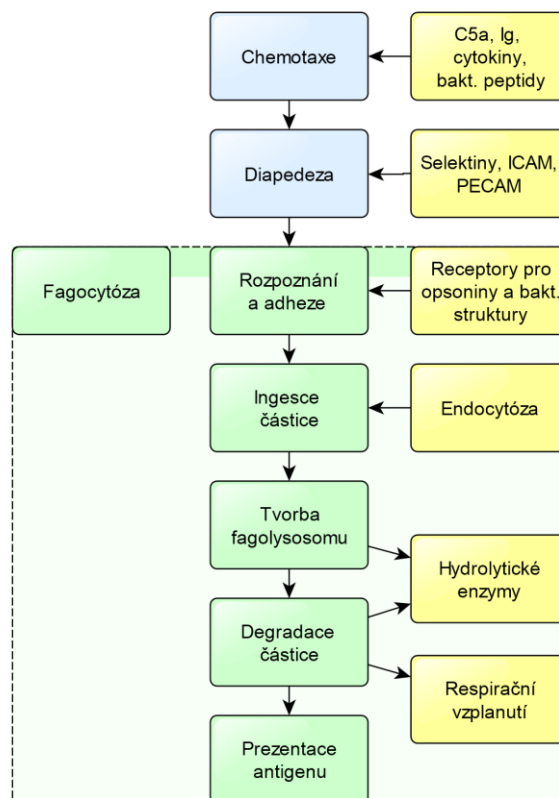


Obrázek 36 Hemopoéza – diferenciace buněk

Buňka	Funkce při zánětu
Endotel	Produkce NO, exprese adhezních molekul umožňujících diapdezu leukocytů, produkce cytokinů.
Trombocyty	Tvorba primární hemostatické zátky, syntéza mediátorů zánětu (serotonin, PAF, TXA2...)
Neutrofilní granulocyty	Fagocytóza, destrukce patogenů (hydrolytické enzymy, ROS), produkce cytokinů a zánětových mediátorů
Eosinofilní granulocyty	Reakce proti mnohobuněčným parazitům, hypersenzitivní reakce, omezeně fagocytóza. Produkce cytokinů, LT, PAF.
Bazofilní granulocyty a žírné buňky.	Žírné b. ve tkáních – uplatnění při časně zánětové reakci, sekrece histaminu, LT, PG, cytokinů. Cirkulující bazofily – parazitární infekce.
Monocyty, makrofágy	Fagocytóza, prezentace antigenu lymfocytům, hlavní producenti prozánětových cytokinů (zejména IL-1, IL-6 a TNF- α).
NK buňky	Cytotoxicita zprostředkovaná protilátkou (ADCC), virové infekce, protinádorová imunita
T lymfocyty	Specifická imunita založená na reakci proti specifickému antigenu – v pozdějších fázích zánětu. Th – řídicí fce, cytokiny, Tc – cytotoxická fce (protivirová, protinádorová imunita)
B lymfocyty	Specifická imunita založená na reakci proti specifickému antigenu – v pozdějších fázích zánětu. Produkce protilátek
Fibroblasty	Produkce vaziva (kolagen, proteoglykany, fibronectin...), reparace tkání.

Tab. 3. Buňky zapojené v procesu zánětu a jejich funkce.

Jedním z nejdůležitějších procesů probíhajících při zánětu patří fagocytóza. Fagocyty jsou především monocyty/makrofágy a neutrofilní granulocyty, v omezené míře i eosinofilní a bazofilní granulocyty. Proces fagocytózy vč. chemotaxe leukocytů a zapojených faktorů je znázorněn na obrázku 37.

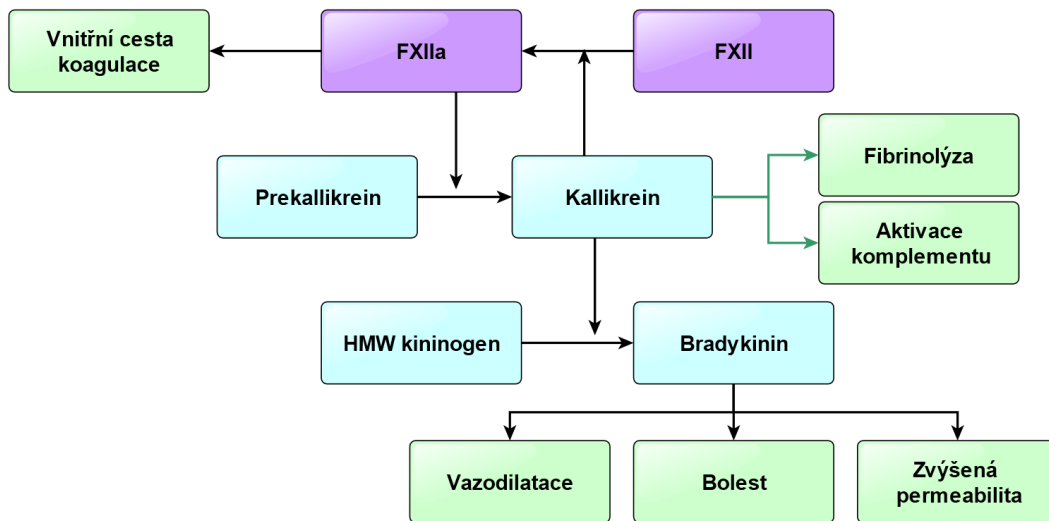


Obrázek 37 Schéma fagocytózy.

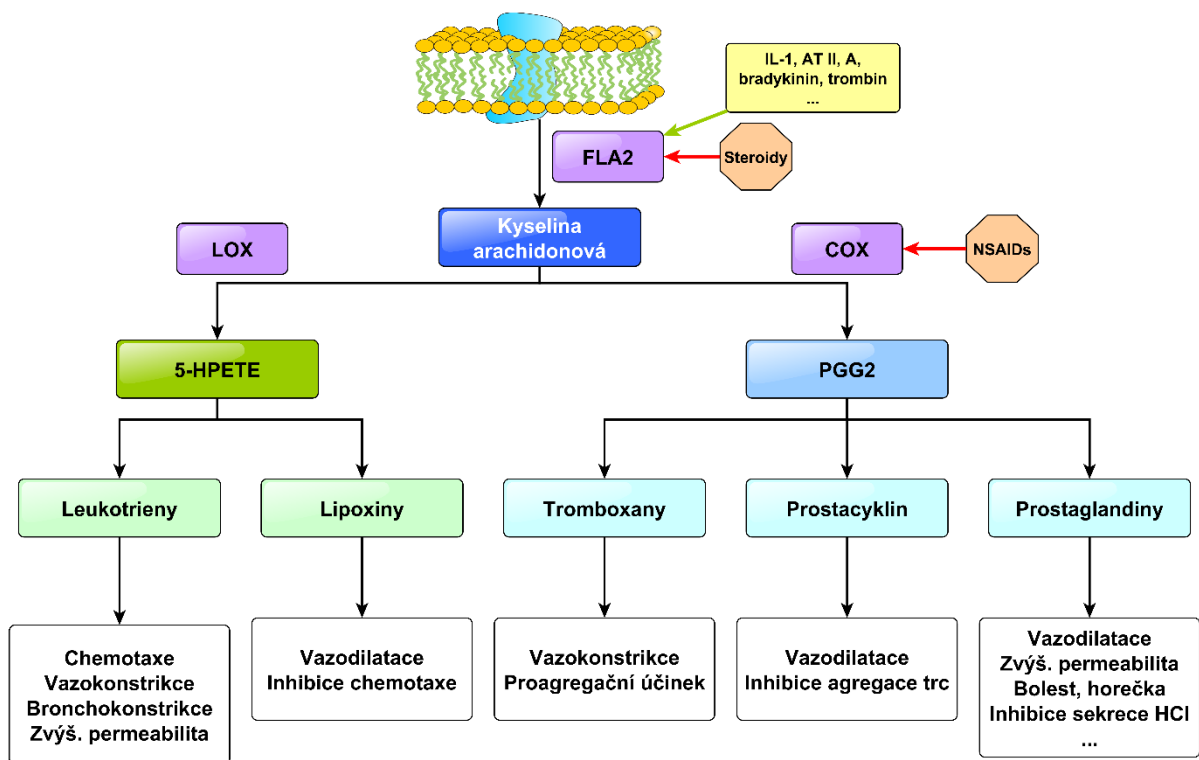
Mezi humorální faktory účastníci se zánětu patří metabolity kyseliny arachidonové, komplement, koagulační a fibrinolytický systém, kalikrein-kininový systém, protilátky, histamin, cytokiny, proteiny akutní fáze a další mediátory. Účinky shrnuje tab. 4.

Efekt	Mediátory
Vazodilatace	NO, histamin, serotonin, bradykinin, prostaglandiny, prostacyklin
Zvýšená permeabilita cév	Histamin, serotonin, bradykinin, prostaglandiny, leukotrieny, C3a, C5a
Vazokonstrikce	Endotelin, TXA2, serotonin, histamin (některé velké cévy), leukotrieny
Kontrakce hladkých svalů	Histamin, serotonin, bradykinin, prostaglandiny, PAF, leukotrieny
Chemotaxe	Protilátky, C3a, C4a, C5a, prozáněťové cytokiny (TNF- α , IL-8 ...) bakteriální toxiny, histamin, PAF, prostaglandiny...
Opsonizace	C3b a C4b, IgG, IgM
Degranulace žírných buněk	C3a, C5a, Fc receptor pro IgE
Agregace trombocytů	TXA2, PAF
Bolest	Bradykinin, histamin, serotonin, prostaglandiny
Horečka	IL-1, IL-6, TNF- α , PGE2
Leukopoeza	IL-3, G-CSF, GM-CSF, M-CSF

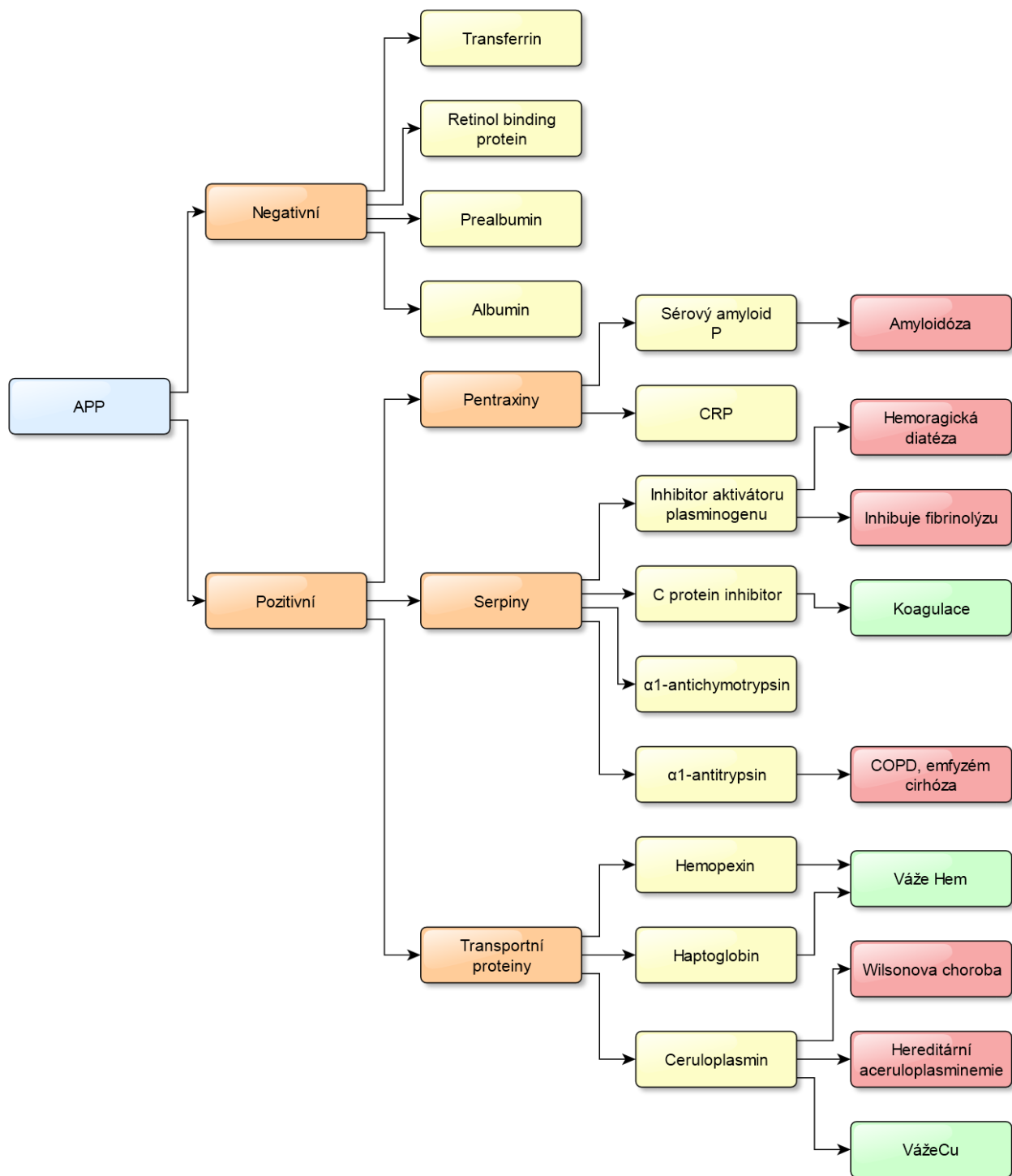
Tab. 4. Humorální faktory a jejich efekt při zánětu. Upraveno dle <https://www.msdevetmanual.com/pharmacology/anti-inflammatory-agents/chemical-mediators-of-inflammation>



Obrázek 38 **Propojení koagulace (fialově) a kalikrein-kininového systému (modře).** Zeleně efekty. HMW kininogen – vysokomolekulární k. (high molecular weight k.)



Obrázek 39 **Metabolismus kyseliny arachidonové.** Fialově enzymy: FLA2 - fosfolipáza A2, COX - cyklooxygenáza, LOX - lipoxygenáza. 5-HPETE - kyselina hydroperoxy-eikosatetraenová, PGG2 - prostaglandin G2. Zelená šipka - stimulace (AT II - angiotenzin II, IL-1 interleukin 1, A - adrenalin), červená šipka - inhibice (NSAIDs - nesteroidní antiflogistika).



Obrázek 40 **Proteiny akutní fáze**, reaktanty akutní fáze (RAF) neboli acute phase proteins (APP) jsou plazmatické proteiny, jejichž koncentrace se během zánětu mění nejméně o $\pm 25\%$. Jsou produkovány hepatocyty, pod vlivem cytokinů, glukokortikoidů... Zeleně fyziologická funkce, červeně patologie, při kterých se uplatňuje porucha daného APP. CRP C reaktivní protein, COPD chronická obstrukční plicní nemoc, Cu měď.

4.2. Fáze zánětu

Zánětová odpověď zahrnuje několik fází (viz tab).

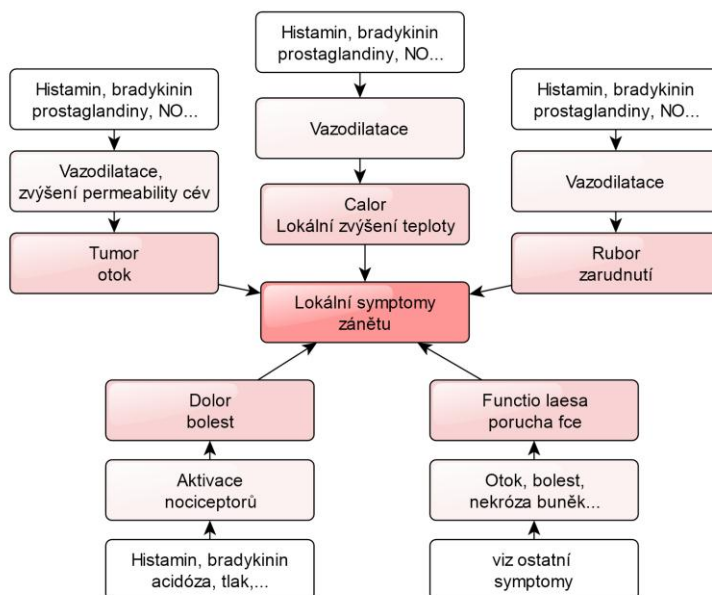
	Zapojené systémy	Hlavní děje
Poškození	Vnější a vnitřní noxy	Krvácení, nekróza buněk
Akutní cévní reakce	Endotel, trombocyty, komplement, kininový a koag. systém	Vazodilatace zvýšení permeability exsudace
Akutní buněčná reakce	Neutrofily, monocyty	Chemotaxe a diapedeza leukocytů, fagocytóza
Chronická buněčná reakce	Monocyty, lymfocyty	Prezentace antigenu, tvorba protilátek
Reparace	Fibroblasty	Tvorba kolagenu vznik jizvy

Obrázek 41 Fáze zánětu, zapojené systémy a hlavní patomechanismy jednotlivých fází.

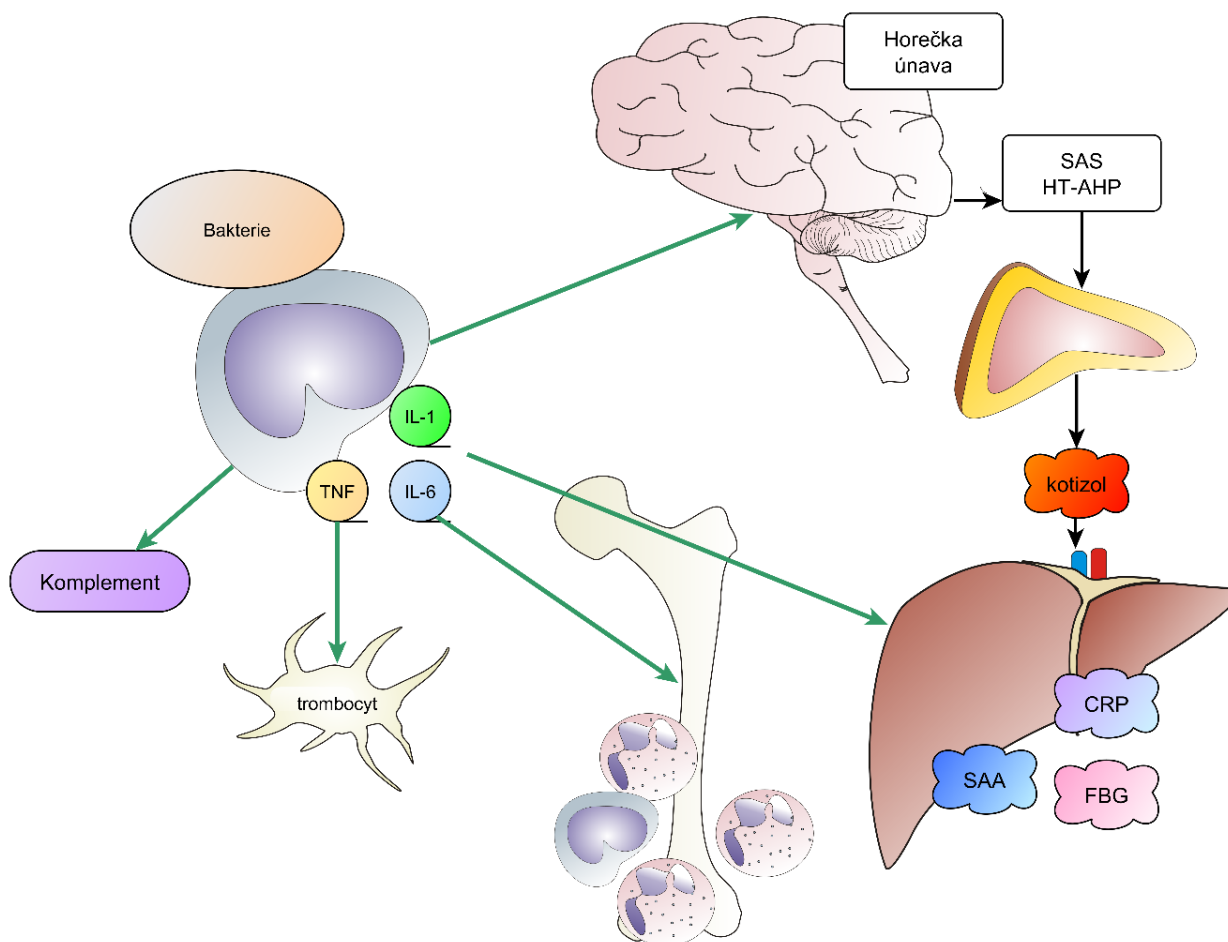
4.3. Projevy zánětu

Základní čtyři příznaky lokálního zánětu (zčervenání, bolest, otok a zvýšení teploty) popsal již ve starověku římský lékař a filosof Aulus Cornelius Celsus. V 19. století k nim Rudolf Virchow přidal pátý – poruchu funkce.

Většina systémových příznaků zánětu je zprostředkována působením prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, TNF α) uvolňovaných aktivovanými makrofágy. Ty působí ve vzdálených tkáních a orgánech a spouští tzv. reakci akutní fáze, ve které se zapojuje řada systémů a reakcí (neuroendokrinní, kostní dřeň, stresová osa, játra, metabolismus...)



Obrázek 42 Lokální symptomy zánětu a patomechanismy jejich vzniku. NO oxid dusnatý.



Obrázek 43 Celkové projevy zánětu jsou zprostředkovány působením prozánětlivých cytokinů produkovaných aktivovanými monocyty (IL interleukiny, TNF tumor necrosis factor) na vzdálené tkáň a orgány. SAS sympatoadrenální osa, HT-AHP osa hypothalamus adenohipofýza, SAA sérový amyloid A, CRP C-reaktivní protein, FBG fibrinogen.

5. Reaktivní formy kyslíku a dusíku

5.1. Úvod

Reaktivní formy kyslíku (ROS – reactive oxygen species) a dusíku (RNS - reactive nitrogen species) jsou různé látky, které se účastní řady fyziologických i patologických pochodů v organismu. Jejich společným znakem je reaktivita a schopnost ovlivňovat další (bio)molekuly – obecně působí jako oxidanty. Patří mezi ně různé chemické struktury (molekuly, anionty, radikály). Zejména radikály jsou velmi reaktivní. Radikál je chemická struktura (atom, iont, molekula...), mající ve vnějším obalu jeden nebo více **nepárových elektronů**. Nepárový elektron činí strukturu extrémně reaktivní, nestabilní. Rychlá reakce s dalšími molekulami ve snaze získat elektron do páru (vytržením elektronu) a utvořit tak stabilní konfiguraci, vede k přeměně původně stabilní molekuly na radikál s nepárovým elektronem. Následkem je řetězová reakce → stabilní molekula + radikál → stabilní molekula + radikál → ...



kyslík O



molekulový kyslík O₂

Obrázek



superoxid O₂⁻

Obrázek áľů.



peroxidový radikál O₂⁻²



peroxidový anion O₂⁻²



peroxid vodíku H₂O₂

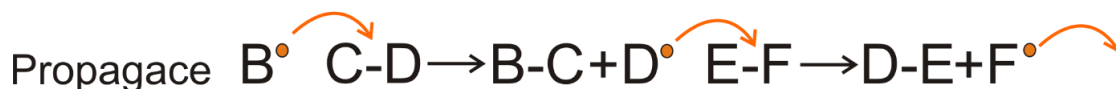


hydroxylový radikál HO[•]



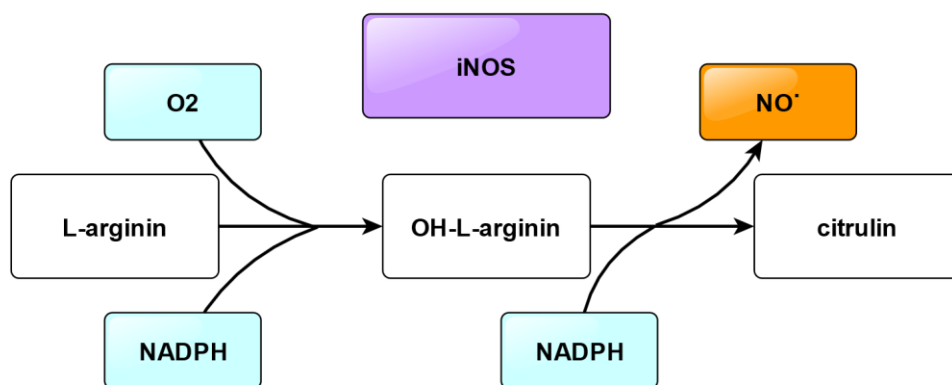
hydroxylový anion HO⁻

Obrázek 44 Některé z ROS s vyznačenou elektronovou strukturou. Nepárový elektron je vyznačen červenou tečkou.



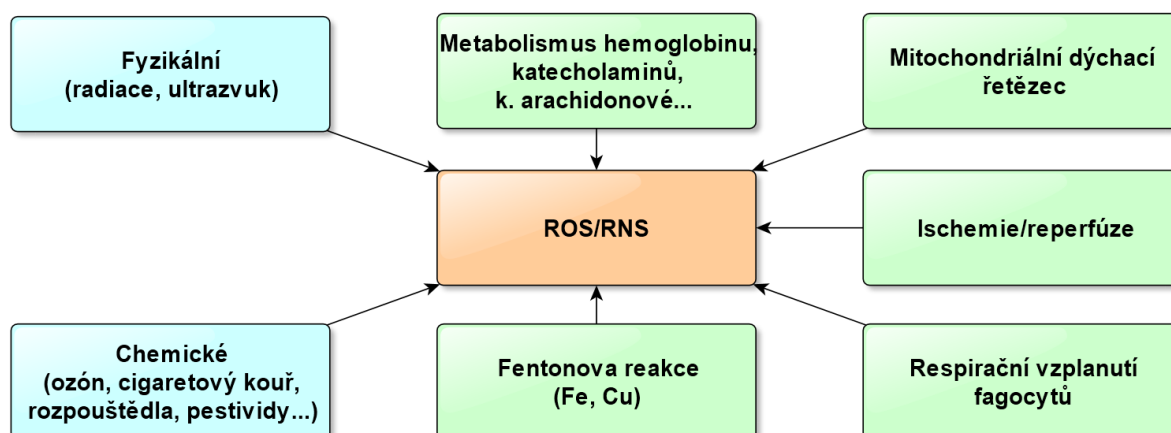
Obrázek 45 Schéma vzniku a reakce radikálů. Iniciace – vznik radikálu (např. excitace radiací). Propagace – reakce radikálu s okolními stabilními molekulami. Radikál doplní svoji elektronovou vrstvu a stává se stabilním, naopak z původně stabilní molekuly se odtržením elektronu stává radikál. Terminace: reakce dvou radikálů za vzniku stabilní molekuly nebo "zhášení" radikálu antioxidantem (scavengerem)

Nejdůležitější reaktivní molekulou dusíku je **oxid dusnatý NO**. V organismu má celou řadu fyziologických funkcí a je produkován různými buňkami: endotelem produkovaný NO (vazodilatace, inhibice adheze a agregace trombocytů a leukocytů), makrofágy a leukocyty produkovaný NO („informační molekula“, při reakci se superoxidem vznikajícím v průběhu respiračního vzplanutí leukocytů tvoří peroxynitrit (NADPH oxidáza) se silným antimikrobiálním potenciálem), v CNS slouží NO jako neurotransmitter a participuje např. v procesu paměti. Mezi následky excesivní produkce NO (např. při neregulovaném zánětu) patří nadměrná vazodilatace a rozvoj septického šoku.



Obrázek 46 **Syntéza oxidu dusnatého (NO)**. Při zánětu je syntéza katalyzována enzymem NOS = NO syntáza (iNOS – inducibilní NOS).

ROS a RNS jsou v organismu produkovány exogenními tak i endogenními, fyziologickými či patologickými reakcemi. Významným endogenním zdrojem je zejména dýchací řetězec a zánět.

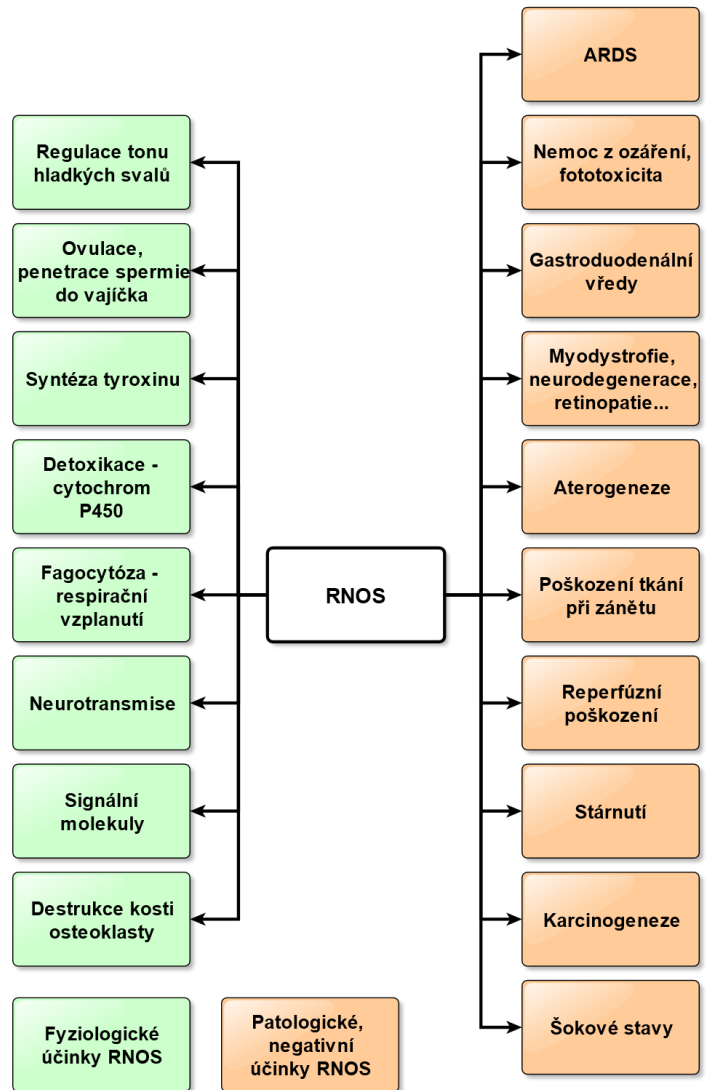


Obrázek 47 **Zdroje RNOS**. Zeleně endogenní, modře exogenní.

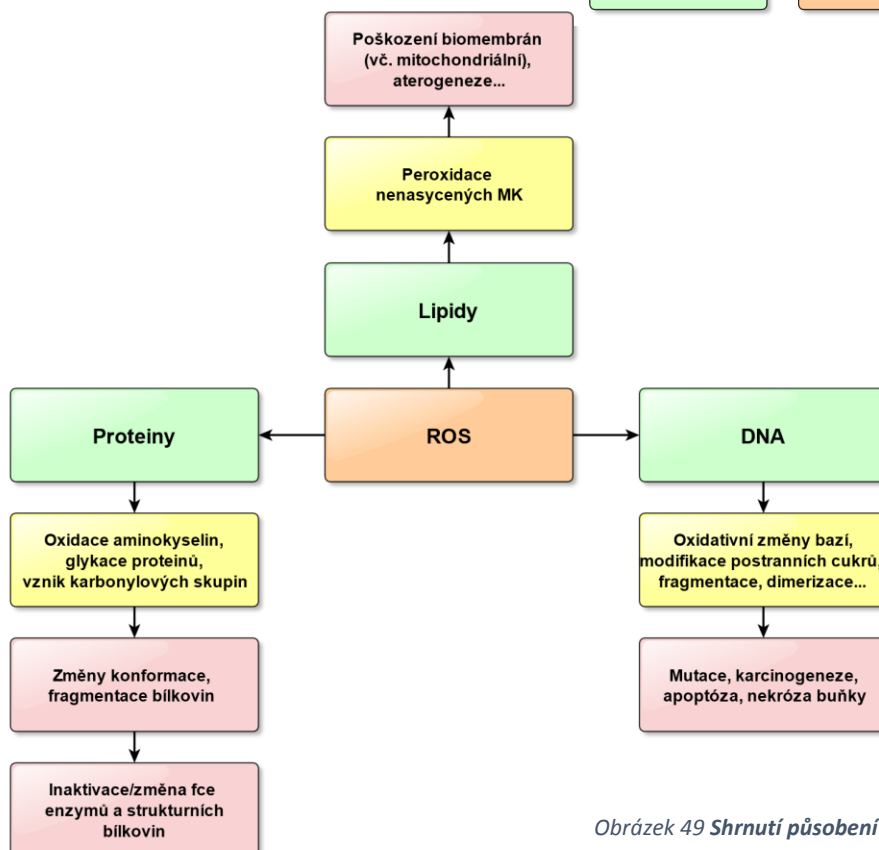
RNOS se uplatňují v řadě fyziologických procesů – fungují jako signální molekuly, účastní se redoxích reakcí (respirace, biotransformace xenobiotik i metabolitů, syntéza a degradace hormonů...), důležitá je jejich antimikrobiální role.

Vzhledem ke své reaktivitě mají potenciál poškozovat tkáň – toto patologické působení se nazývá souhrnným pojmem oxidační (oxidativní) stres. Negativní účinky se projeví zejména při zvýšené produkci RNOS (vnější vlivy, ischemie, zánět...) a/nebo snížené kapacitě antioxidantních systémů (nedostatek energie, nedostatek selenu a vitamínu E, vrozené dysfunkce enzymů...).

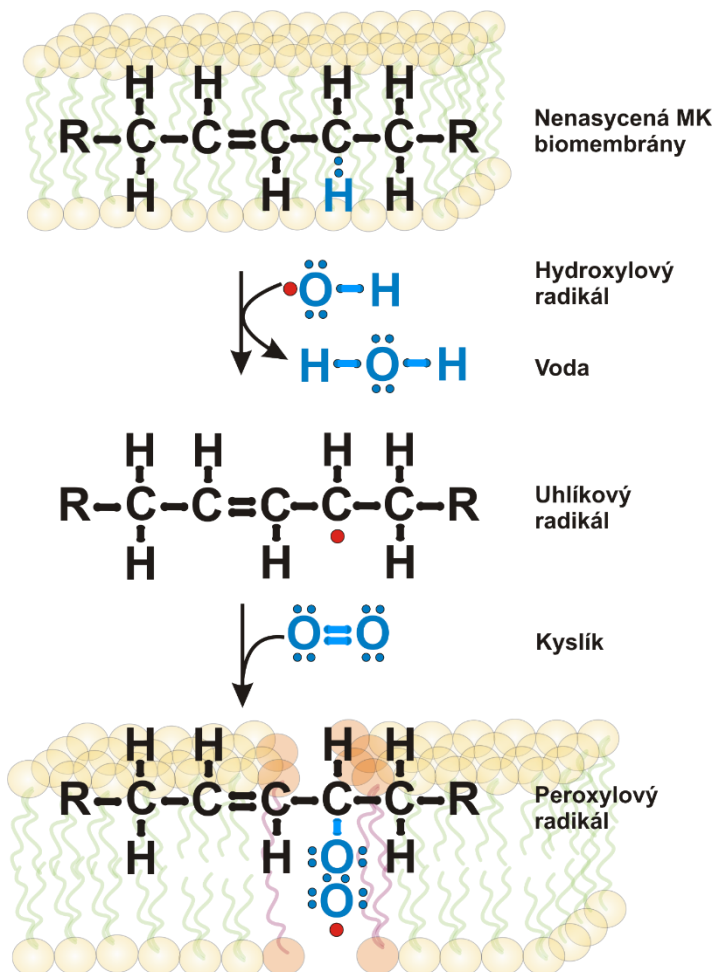
Obrázek 48 Schématický souhrn fyziologických a patologických efektů RNOS.



Mechanismus patogenního účinku RNOS spočívá v jejich tendenci reagovat s okolními (bio)molekulami a narušovat tak jejich strukturu a funkci.



Obrázek 49 Shrnutí působení RNOS na biomolekuly a jejich následků.

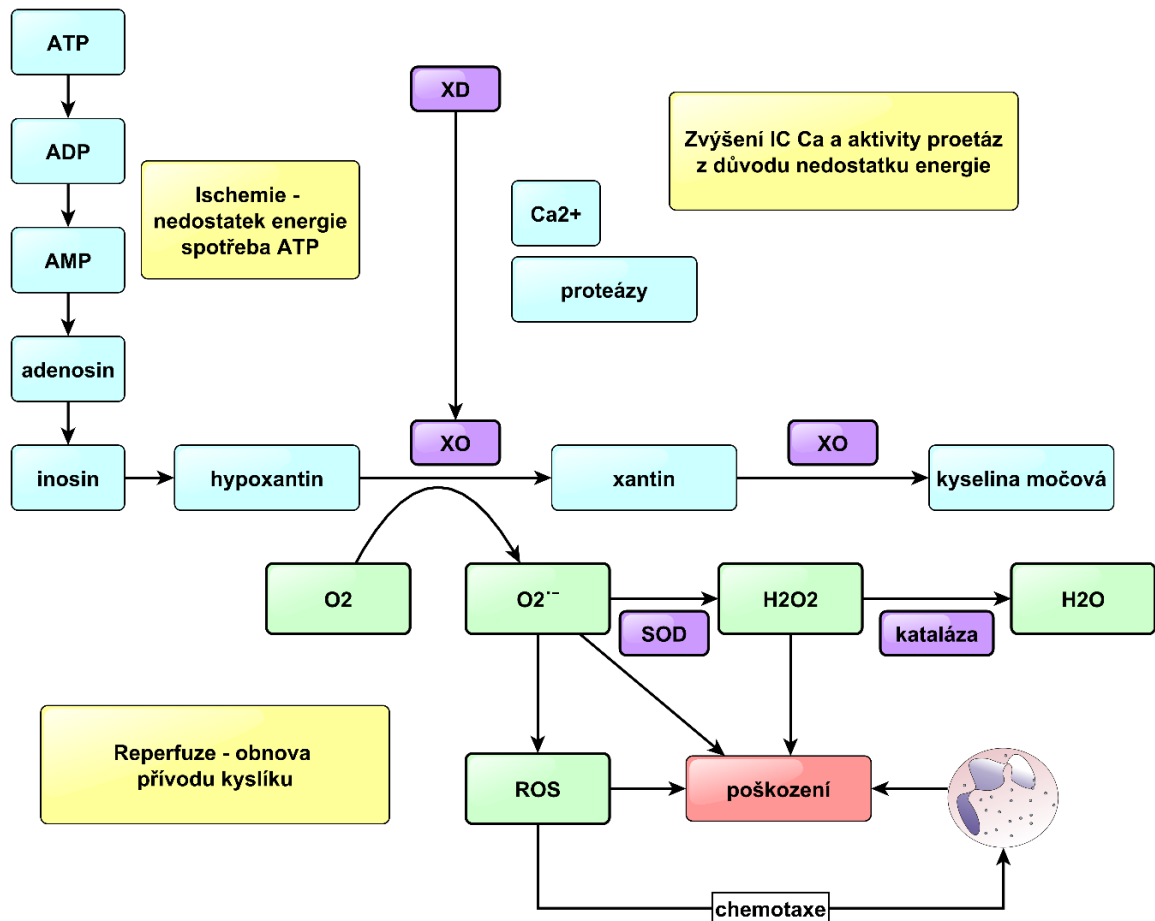


Obrázek 50 **Poškození biomembrány** lipoperoxidací. Upraveno dle: Held P. *An Introduction to Reactive Oxygen Species*. [https://www.biotek.com/assets/tech_resources/ROS%20White%20Paper_2015.pdf]. Oxidativní změny mastných kyselin (zejména polynenasycených) vedou k narušení vazeb, fluidity a integrity membrán. To vede k jejich destrukci, vč. membrán mitochondriálních (a následnému "úniku" dalších ROS produkovaných dýchacím řetězcem).

5.2. Procesy, při kterých jsou produkovány ROS

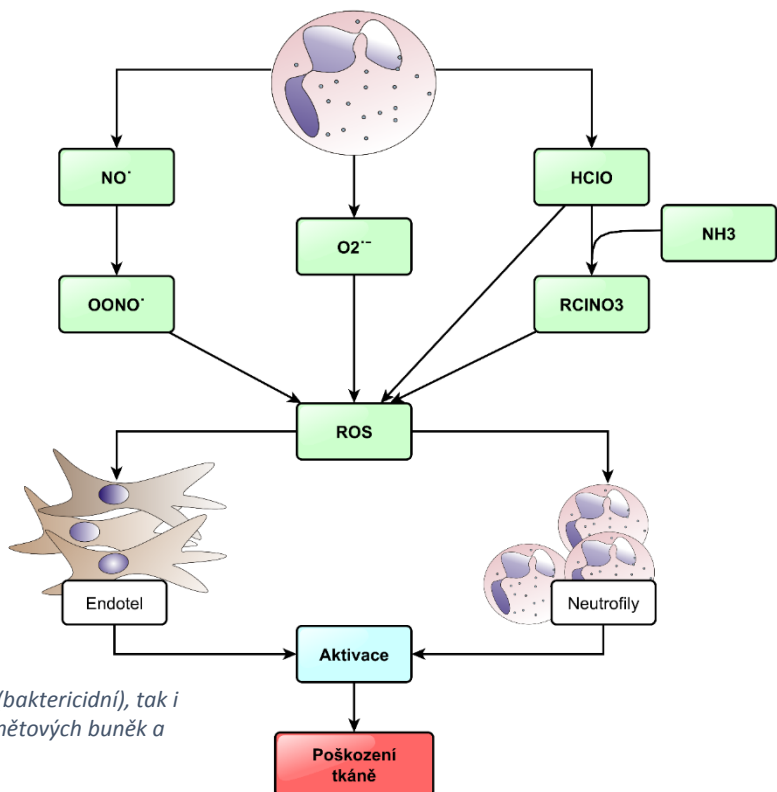
Excesivní produkce RNOS v důsledku zánětu (zejména chronického), ischemie/reperfúze, exogenních zdrojů (cigaretový kouř, těžké kovy, aromatické uhovodíky...) a dalších patomechanismů vede k tzv. oxidativnímu stresu. Poškození membrán, enzymů, DNA a dalších buněčných struktur má za následek poruchy funkce orgánů, stárnutí, degenerativní změny nebo nádorovou transformaci. RNOS svým působením na imunitní buňky i poškozením tkání dále podporují zánět, rozvíjí se bludný kruh.

Důležitým zdrojem ROS je proces ischemie – reperfúze. Ischemie a následná hypoxie vede k rychlému **vyčerpání energie**. Tkáň přechází na méně efektivní anaerobní glykolýzu (současně je produkován laktát a následná acidóza prohlubuje hypoxické poškození tkáně). ATP je degradován až na hypoxantin, který se hromadí v buňce. Následná degradace hypoxantinu až na kyselinu močovou pomocí **xantin oxidázy** je doprovázena produkcí **superoxidu**. Reperfúze vede k obnovení dodávky energie a kyslíku a umožní odvod toxických metabolitů (např. laktátu...). Pokud přichází reperfúze pozdě, je jejím následkem tvorba ROS ve tkáni postižené hypoxií.

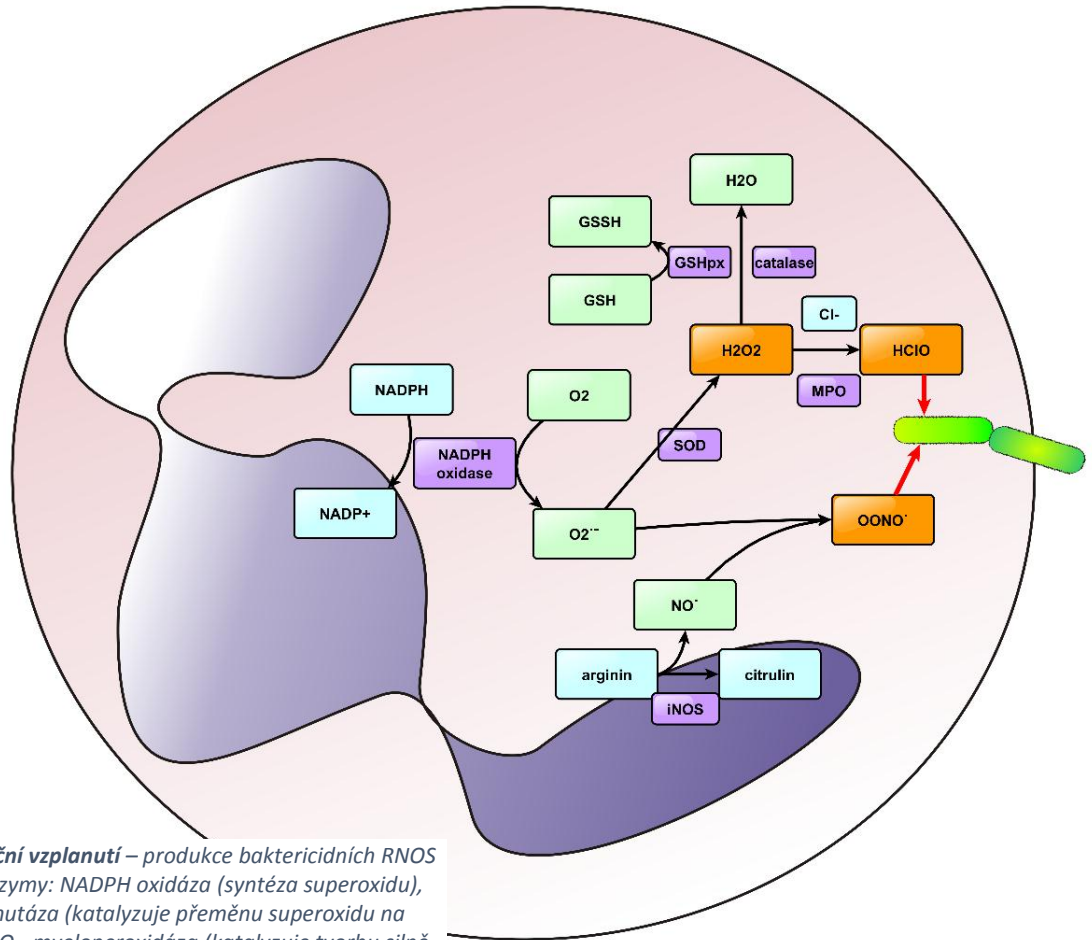


Obrázek 51 Mechanismus vzniku ROS v důsledku *ischemie – reperfuze*. XD – xantindehydrogenáza, XO - xantinoxidáza, SOD – superoxididismutáza

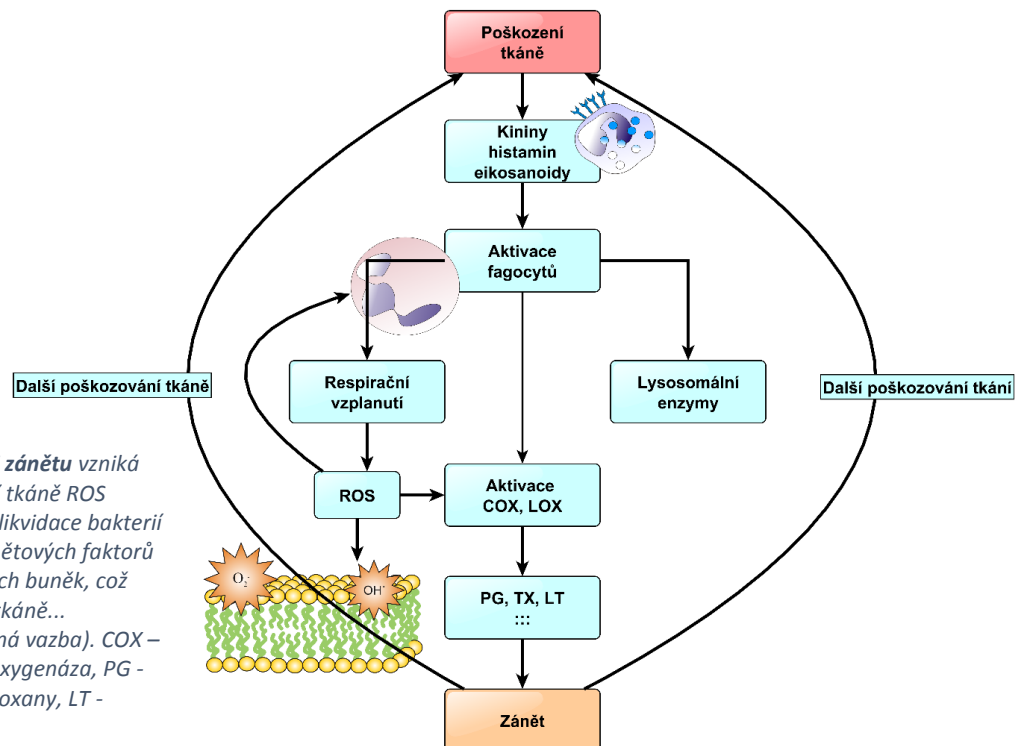
K významné produkci ROS dochází při zánětu. ROS a RNS jsou produkovány fagocyty (zejména neutrofilů) v rámci oxidativního (respiračního) vzplanutí. Působí baktericidně, vazodilatačně (NO), chemotakticky na další zánětové buňky. Při dysregulaci dochází k poškození i vlastních tkání. ROS hrají roli i v patogenezi septického šoku (nadměrná aktivace leukocytů, trombocytů, vazodilatace...)



Obrázek 52 ROS při zánětu mají jak pozitivní účinky (baktericidní), tak i negativní, spočívající v nadměrné aktivaci dalších zánětvých buněk a poškození tkání. RCINO3 – chloramin.



Obrázek 53 **Respirační vzplanutí** – produkce baktericidních RNOS fagocyty. Fialové enzymy: NADPH oxidáza (syntéza superoxidu), SOD - superoxid-dismutáza (katalyzuje přeměnu superoxidu na peroxid vodíku), MPO - myeloperoxidáza (katalyzuje tvorbu silně baktericidní kyseliny chlorné z peroxidu vodíku), iNOS - indukibilní NO syntáza. Antioxidační působení: GSHPx - glutathionperoxidáza a kataláza (catalase). Oranžově jsou znázorněny produkty s baktericidním účinkem.

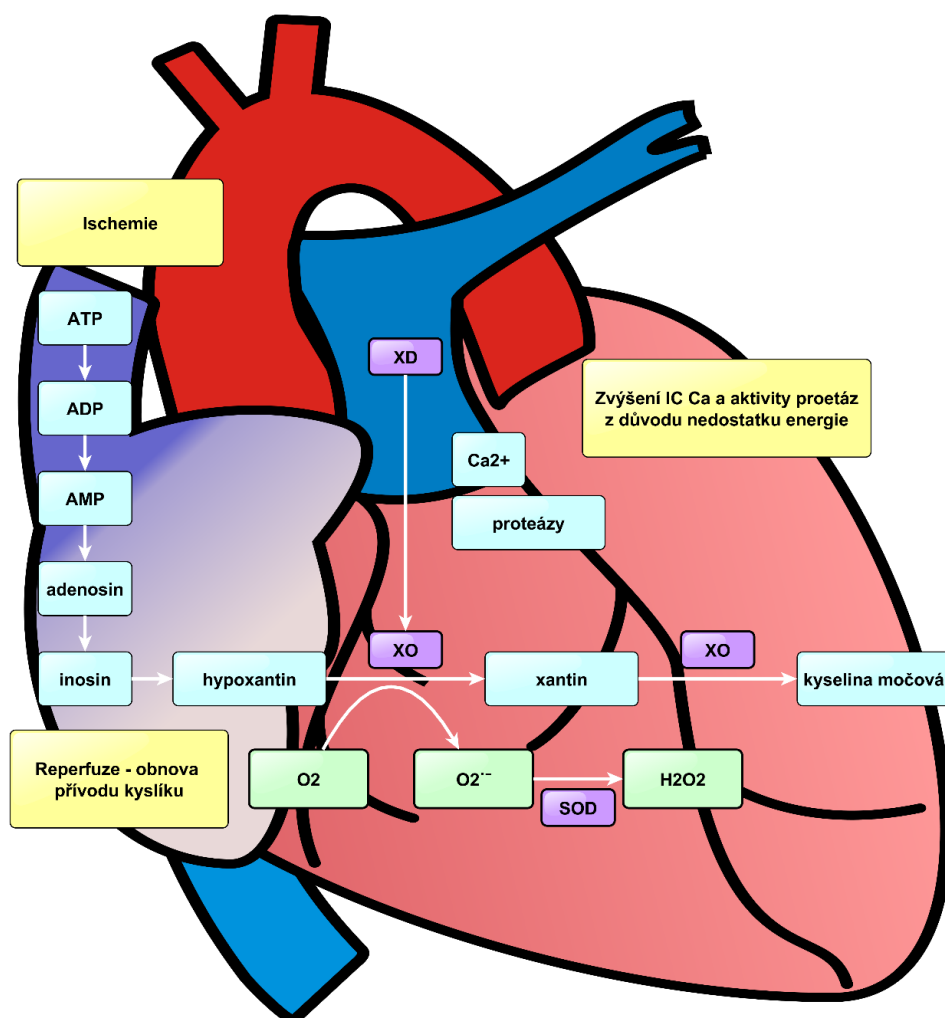


Obrázek 54 Při **dysregulaci zánětu** vzniká bludný kruh, kdy poškození tkáně ROS produkovanými za účelem likvidace bakterií indukuje další produkci zánětových faktorů a aktivaci dalších zánětových buněk, což vyústí v další poškození tkáně... (patologická pozitivní zpětná vazba). COX – cyklooxygenáza. LOX – lipoxygenáza, PG - prostaglandiny, TX - tromboxany, LT - leukotrieny

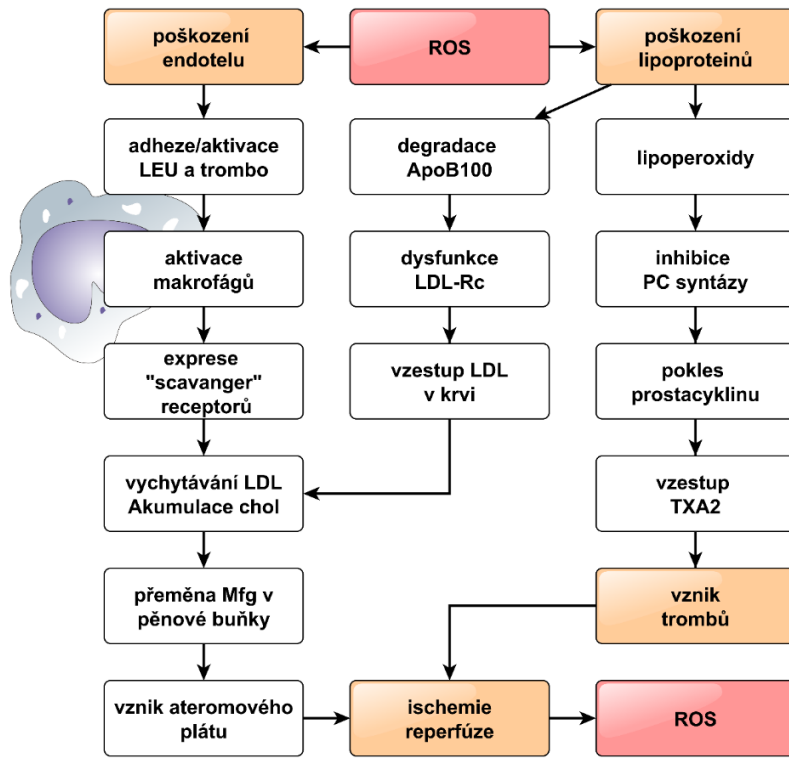
5.3. Choroby, při kterých se uplatňují ROS

Mezi choroby, u kterých se předpokládá účast RNOS patří:

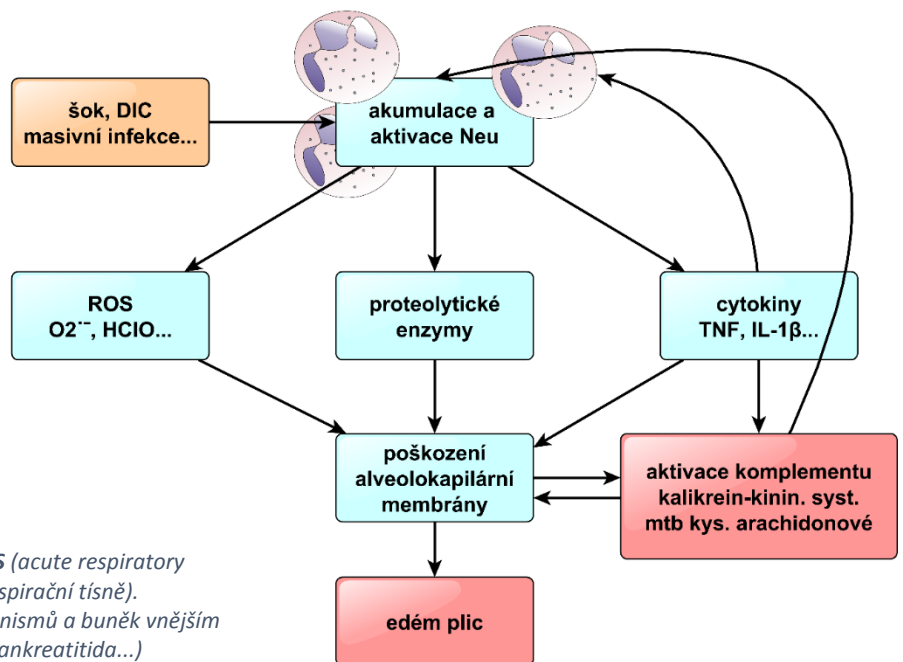
- poruchy KVS (ischemie v důsledku infarktu, ateroskleróza...)
- poruchy respiračního systému (astma, chronická bronchitida, ARDS)
- hypersenzitivity, autoimunitní choroby
- ledviny (glomerulonefropatie, renální selhání)
- játra (fibróza, cirhóza...)
- pankreatitida
- myodystrofie
- gastroduodenální ulcerace, ileus
- katarakta, retinopatie
- poruchy plodnosti
- odhojení transplantátu
- nemoc z ozáření
- fotosenzibilizace
- komplikace hemodialýzy
- stárnutí
- ...



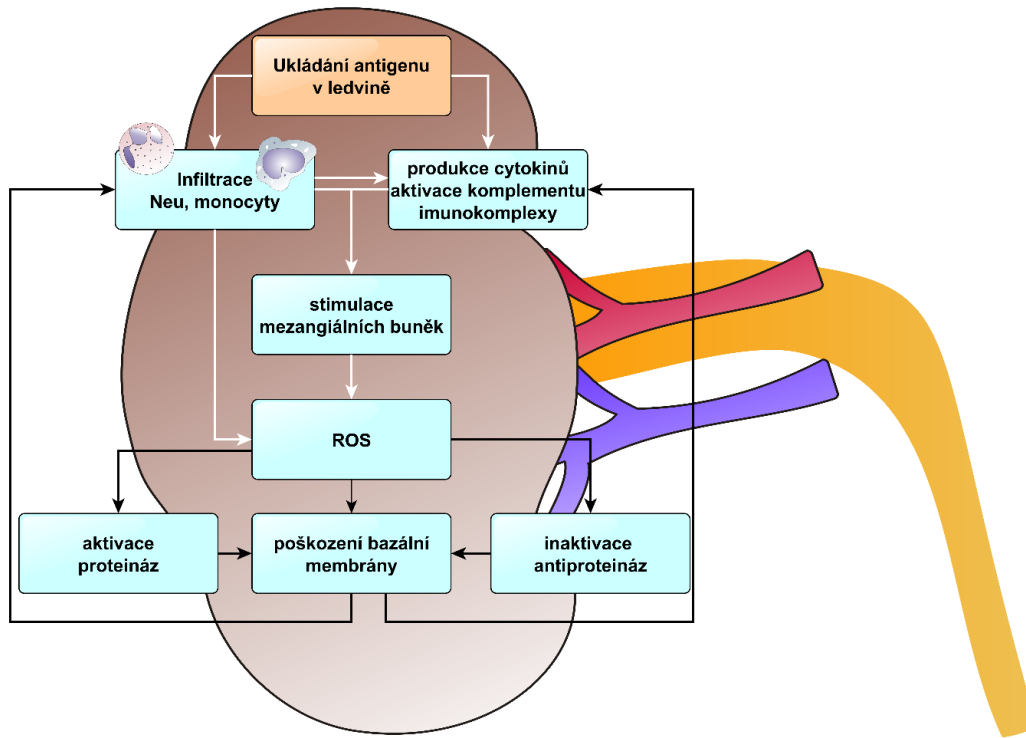
Obrázek 55 Mechanismus vzniku ROS v důsledku **ischemie – reperfuze v myokardu**. XD - xantindehydrogenáza, XO - xantinoxidáza, SOD - superoxidodismutáza. ROS hrají roli i v patogenezi ischemické choroby srdeční a myokardiálního infarktu. Velká část kardiomyocytů při ischemii odumírá následkem poškození kyslíkovými radikály a aktivace apoptózy. Podílí se i porucha funkce v důsledku laktátové acidózy (anaerobní glykolýza), nedostatku energie (a následná porucha Na/K ATPázy), iontové dysbalance (zejména lokální hyperkalemie v důsledku acidózy a selhání Na/K ATPázy).



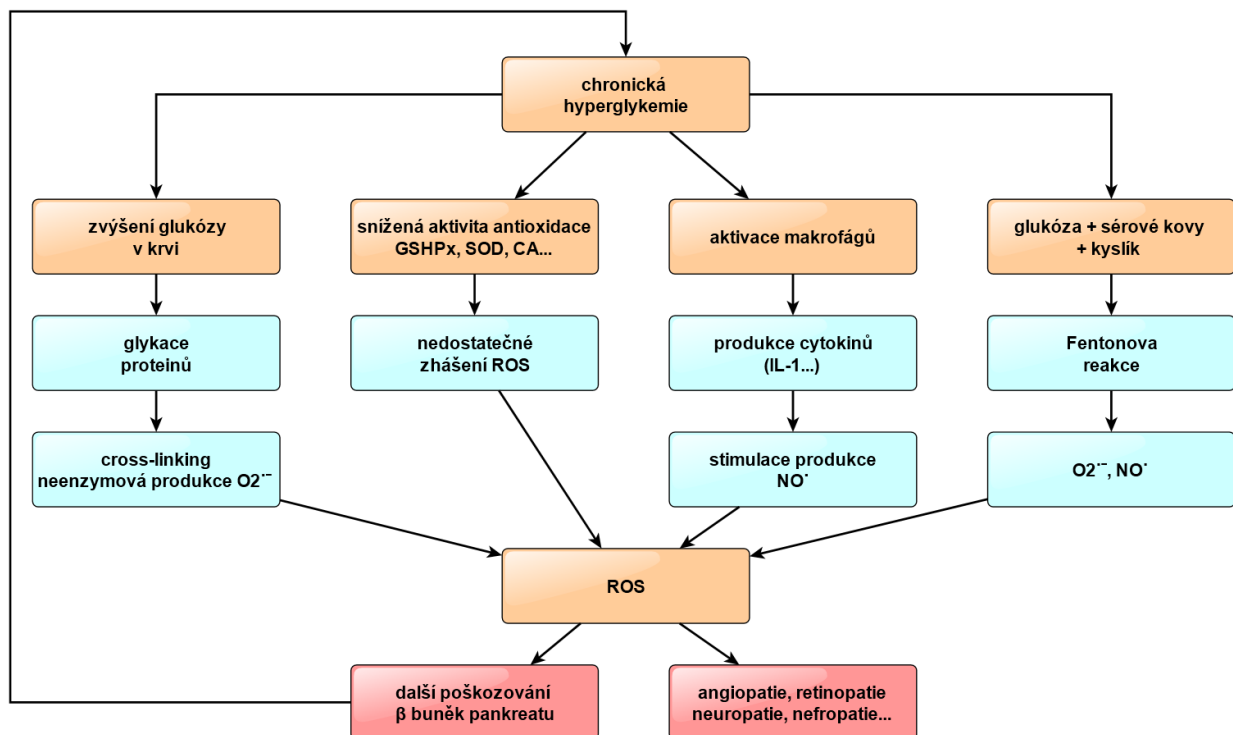
Obrázek 56 **Aterogeneze** je proces vzniku aterosklerózy – kornatění cév. V patogenezi se uplatňuje bludný kruh: lipoperoxidace, porucha metabolismu lipidů a poškození endotelu v důsledku nadprodukce ROS vede ke vzniku ateromového plátu na cévní stěně, uzávěru cévy a ischemie, která je následně příčinou produkce dalších ROS. LEU – leukocyty, trombo - trombocyty, Mfg - makrofágy, chol - cholesterol, LDL - low density lipoproteins, TXA2 - tromboxan A2, PC - prostacyklin, Rc - receptor.



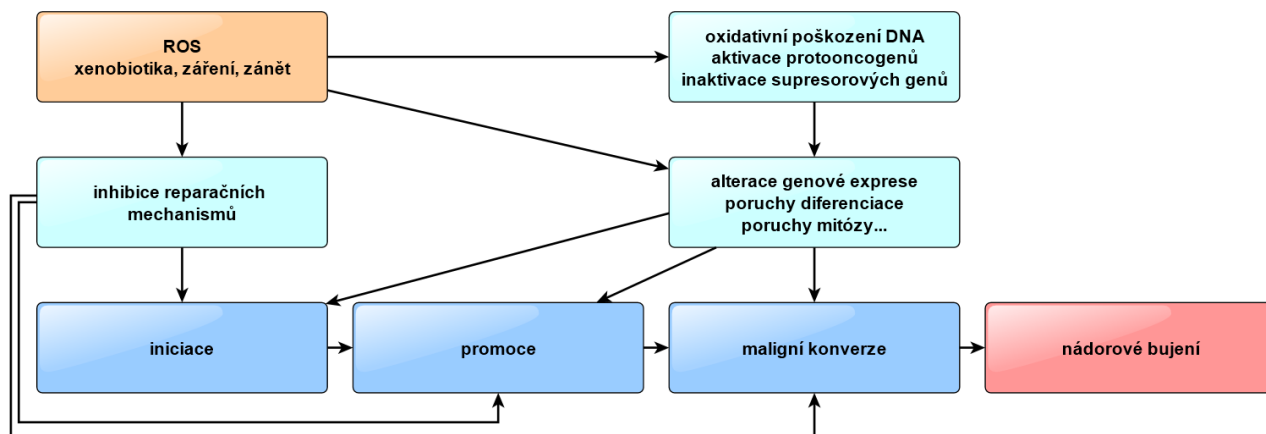
Obrázek 57 **Mechanismus vzniku ARDS** (acute respiratory distress syndrome – syndrom akutní respirační tísně). Nadměrná aktivace zánětvých mechanismů a buněk vnějším (infekce, toxiny) či vnitřním (hypoxie, pankreatitida...) podnětem vede k excesivní produkci ROS, cytokinů, proteolytických enzymů, bradykininu, histaminu a dalších působků. Dochází k poškození plic, zejména alveolokapilární membrány, exsudaci tekutiny do intersticia a následně alveolů a vzniku život-ohrožujícího edému plic.



Obrázek 58 ROS jako součást bludného kruhu chronického zánětu v ledvině. Oxidační stres se uplatňuje v patogenezi řady chorob a stavů, jako jsou glomerulonefritidy, tubulointersticiální nefritidy či chronické selhání ledvin. Roli hraje zejména excesivní produkce ROS aktivovanými fagocyty a facilitace zánětu. Rovněž nefrotoxicita některých léků či těžkých kovů je zprostředkována ROS.

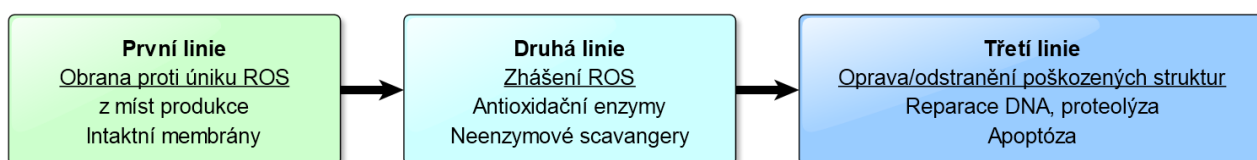


Obrázek 59 ROS a diabetes mellitus. Zvýšená neenzymová produkce ROS v důsledku hyperglykemie a snížení antioxidačních mechanismů vede k patologicky vysoké hladině ROS, které se podílí na vzniku komplikací diabetu i dalším poškození pankreatu. GSHPx - glutathion peroxidáza, SOD – superoxidodismutáza, CA - kataláza

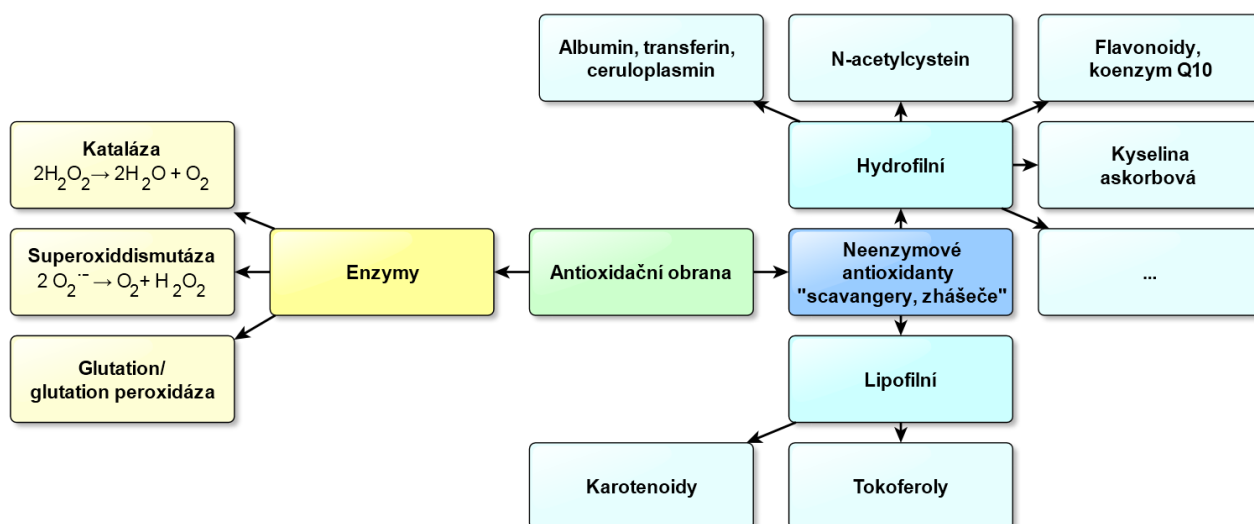


Obrázek 60 ROS a nádorové bujení. ROS se účastní všech fází karcinogeneze, a to jak přímým oxidačním poškozením DNA, stimulací proliferace nádorově změněných buněk, tak i inhibicí reparačních a kontrolních mechanismů.

5.4. Obrana proti ROS



Obrázek 61 Schématické znázornění mechanismů obrany proti ROS.

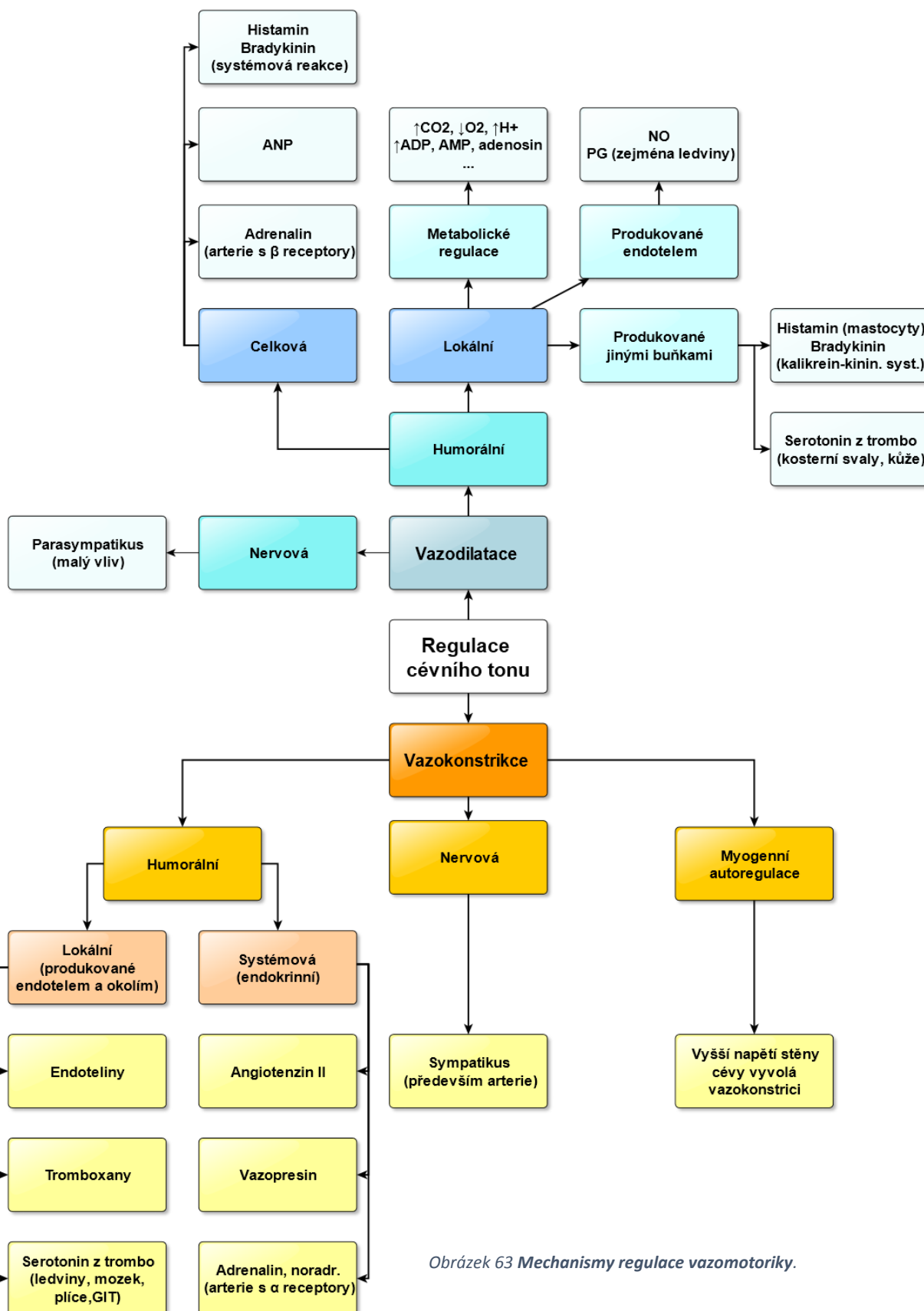


Obrázek 62 Antioxidační mechanismy.

6. Místní cirkulační poruchy

6.1. Mechanismy regulace cévního tonu.

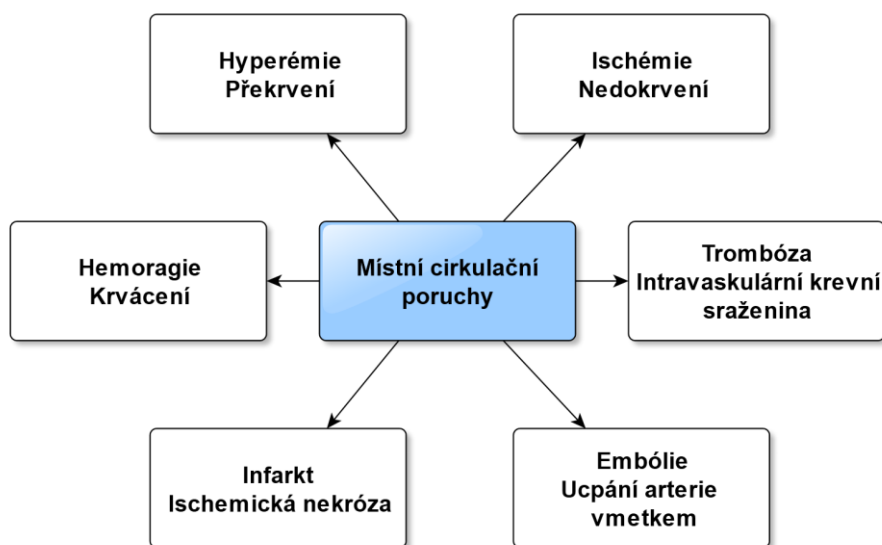
Cévní tonus je klidové napětí hladké svaloviny lamina muscularis cévy. Cévy mají schopnost se v případě potřeby stahovat a dilatovat (vazomotorika) pod vlivem metabolických, nervových a humorálních, lokálních nebo systémových podnětů.



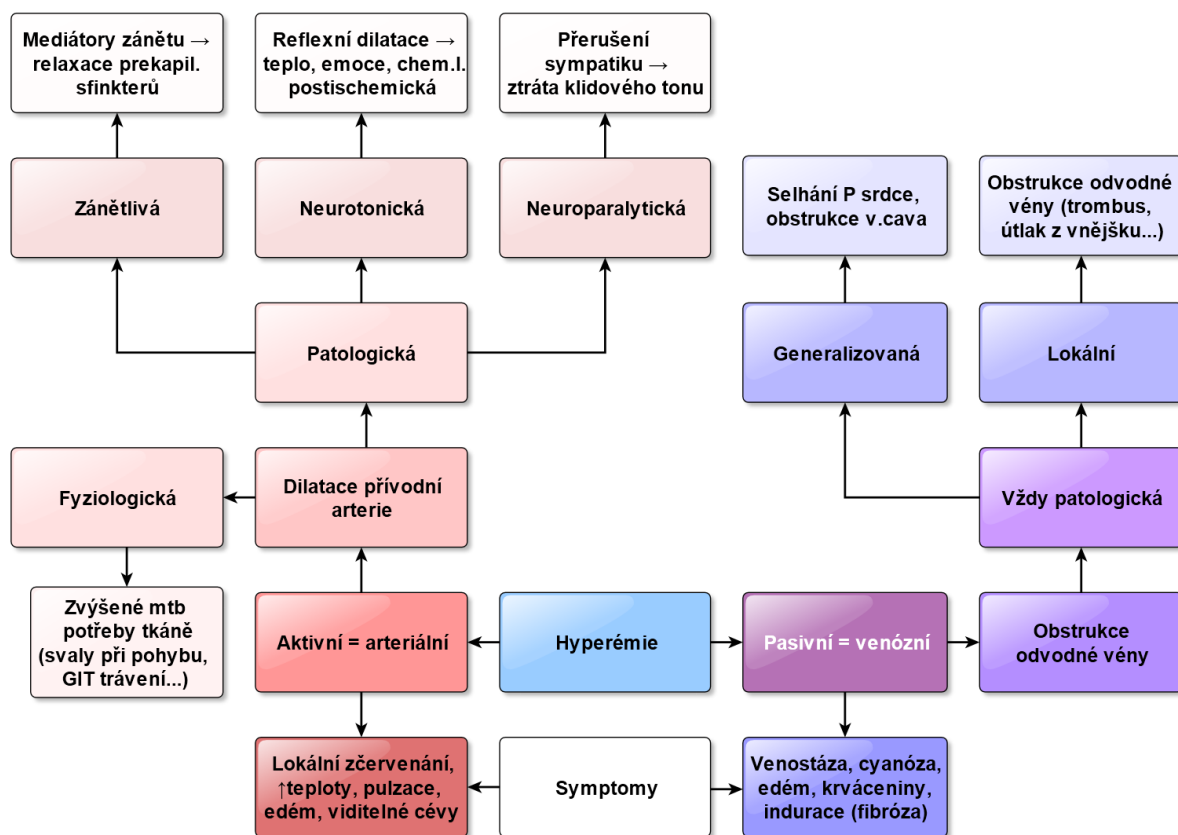
Obrázek 63 Mechanismy regulace vazomotoriky.

6.2. Poruchy cirkulace

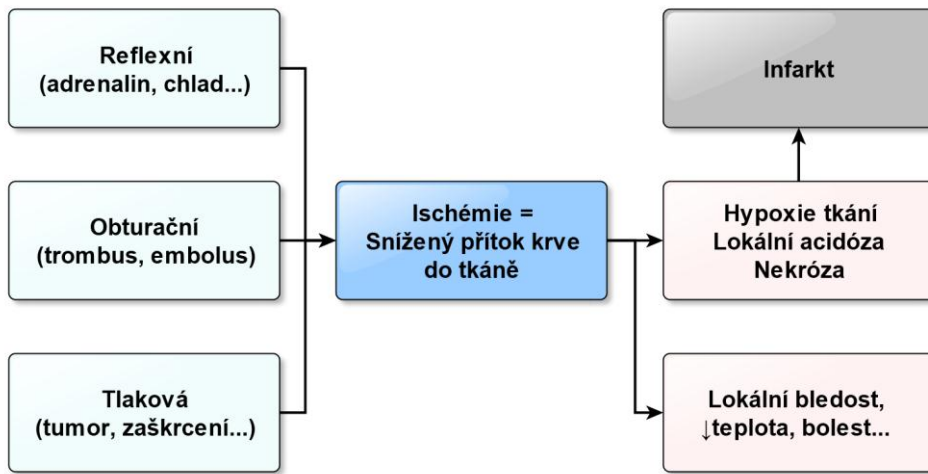
Poruchy cirkulace rozlišujeme celkové (viz šok) a místní.



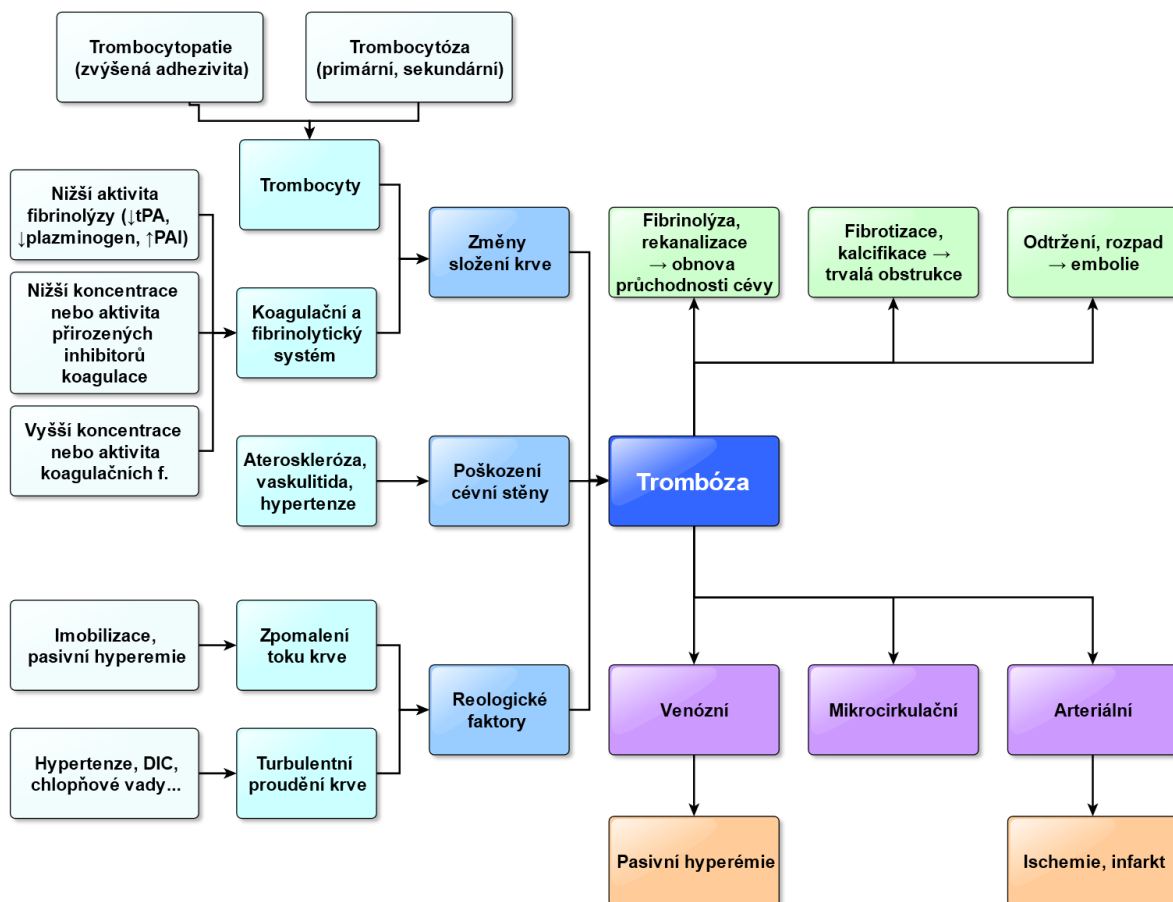
Obrázek 64 Místní cirkulační poruchy – přehled.



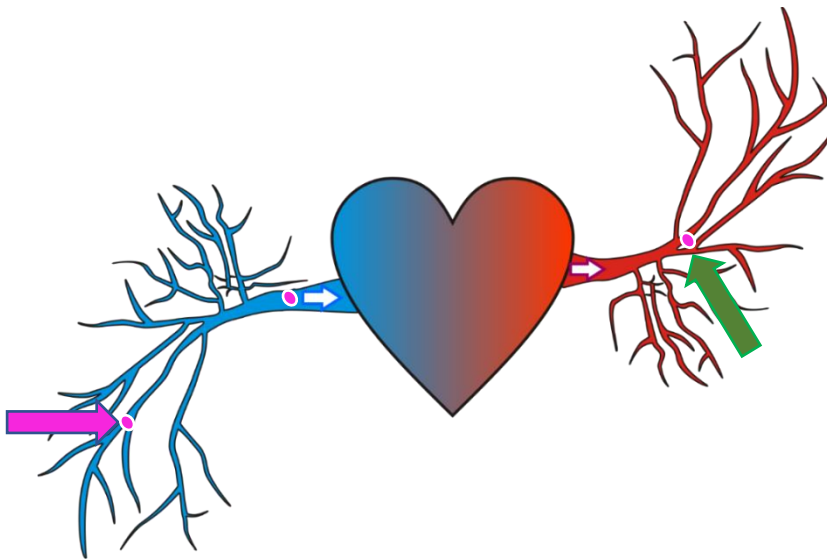
Obrázek 65 Hyperémie – typy, patomechanismy, příznaky. Hyperémie (prekrvení) vzniká zvýšeným přítokem krve do tkáně (aktivní h.) nebo jejím ztíženým odtokem (pasivní h.)



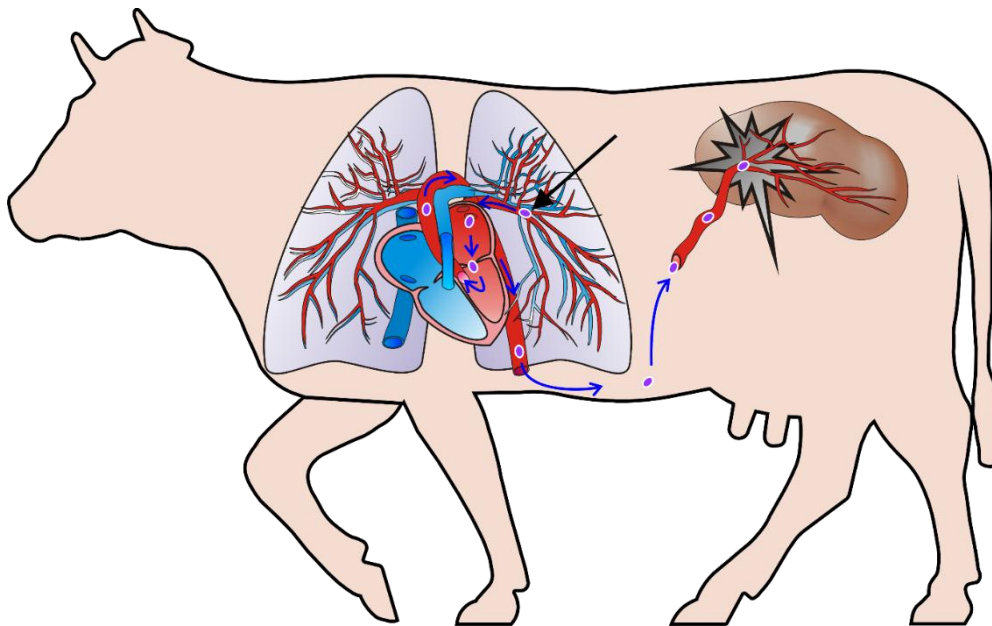
Obrázek 66 *Ischémie – typy, patomechanismy, následky/příznaky.*



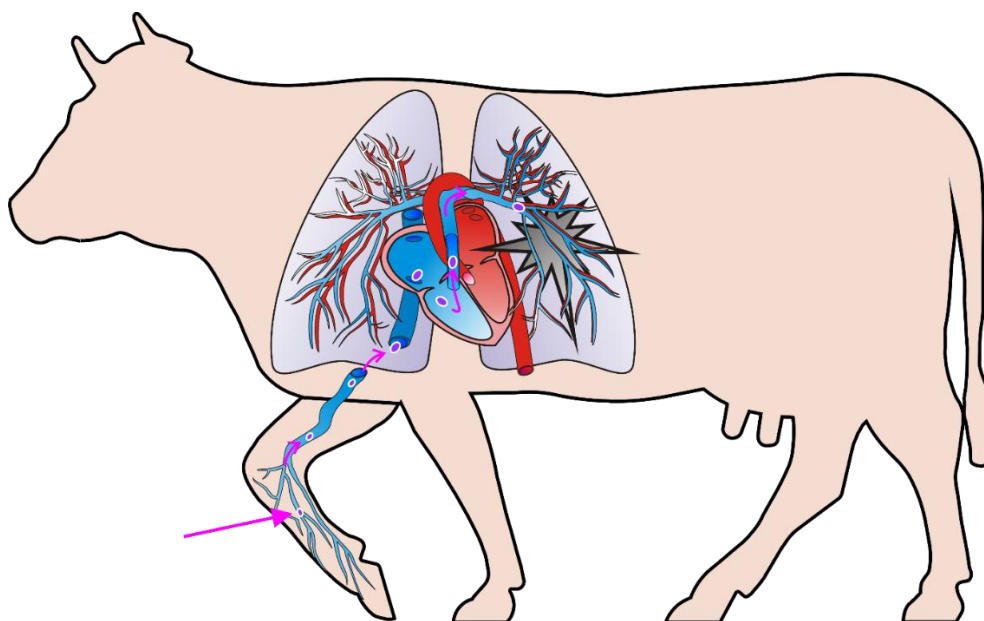
Obrázek 67 *Trombóza* je děj, při kterém dochází k intravitálnímu srážení krve v cévách. Modře – patomechanismy (tzv. Virchowova triáda), fialově typy dle lokalizace, oranžově následky, zeleně možné osudy trombu.



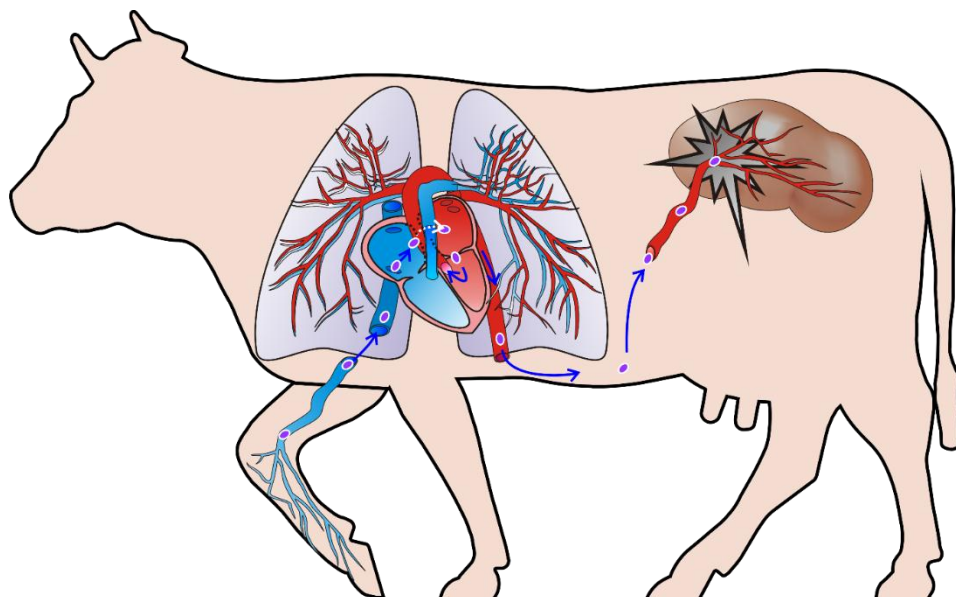
Obrázek 68 **Embolie** – schéma. K embolizaci dochází pouze v arteriálním řečišti. Uvolněný trombus je jako embolus unášen krevním proudem. Postupuje od drobnějších žil k větším a dále do srdce, ze kterého vstupuje do arteriálního řečiště. Arterie se směrem od srdce zužují a v místě s průsvitem menším, než je velikost embolu dojde k jeho zaklínění. Výjimkou je jaterní portální systém, kde může dojít k zachycení embolu i v žilách. Viz anatomie. Růžová šipka – místo vzniku, zelená šipka – místo zaklínění embolu.



Obrázek 69 **Embolizace velkého krevního oběhu (VKO)**. Při vytvoření trombu v MKO dochází k embolizaci ve VKO. Po odtržení trombu z plicní vény putuje tento jako embolus přes vv.pulmonales do L síně, L komory a dále do aorty. Embolus prochází systémovými arteriemi až do místa, které má menší průsvit než je průměr embolu. Zde dochází k jeho „zaklínění“ a obstrukci řečiště.



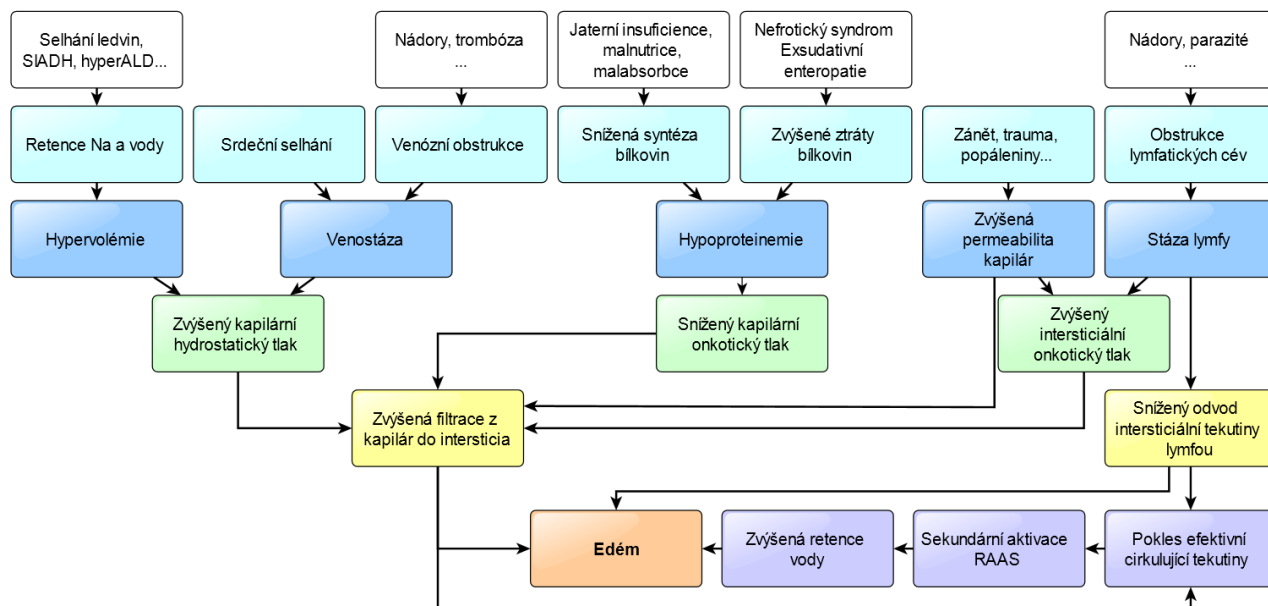
Obrázek 70 **Embolizace malého krevního oběhu (MKO)**. Při vytvoření trombu ve VKO dochází k embolizaci v MKO. Po odtržení trombu z periferní vény putuje tento jako embolus přes v.cava do P síně, P komory a dále do a. pulmonalis. Embolus prochází větvemi a. pulmonalis až do místa, které má menší průsvit než je průměr embolu. Zde dochází k jeho „zaklínění“ a obstrukci řečiště.



Obrázek 71 **Paradoxní embolie.** Při paradoxní embolii prochází embolus z VKO přes f. o. persistens zpět do VKO, případně z MKO do MKO. Po odtržení trombu z periferní vény putuje tento jako embolus přes v. cava do P síně, projde přes foramen do L síně, L komory a dále do aorty. Embolus prochází systémovými arteriemi až do místa, které má menší průsvit, než je průměr embolu. Zde dochází k jeho „zaklínění“ a obstrukci řečiště.

6.3. Edém

Edém je nadměrné hromadění tekutiny v intra a/nebo extracelulárním prostoru, které vede ke zvětšení a poruše funkce tkáně. Příčinou je zvýšený únik a hromadění tekutiny v extravazálním prostoru. Mezi obecné příčiny patří zvýšení kapilárního hydrostatického tlaku, pokles kapilárního onkotického tlaku, zvýšení intersticiálního onkotického tlaku, zvýšení permeability kapilár a snížený odvod lymfy.



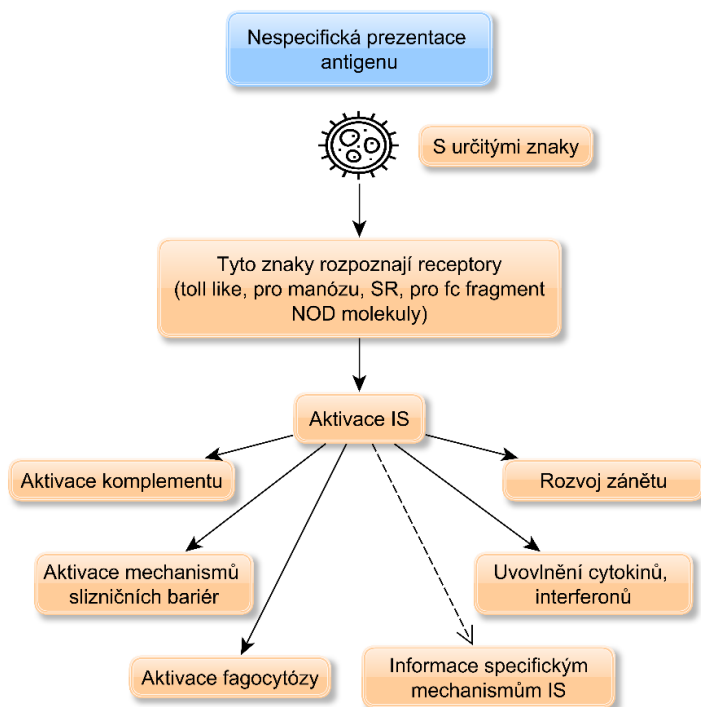
Obrázek 72 **Patomechanismy vzniku edému.**

7. Imunitní systém

7.1. Nespecifická a specifická imunita

Imunitní systém je soubor buněk a humorálních mechanismů zajišťujících obranu proti cizím (patogeny) nebo tělu vlastním (nádorové buňky) potenciálně škodlivým podnětům. Imunitní systém funguje na dvou základních pilířích: nespecifické mechanismy, zaměřené proti běžným znakům patogenů (lipopolysacharidy bakterií...) či transformovaných a poškozených buněk (změny povrchových molekul, uvolnění mediátorů poškození) a specifické mechanismy imunitního systému, které reagují na konkrétní antigeny.

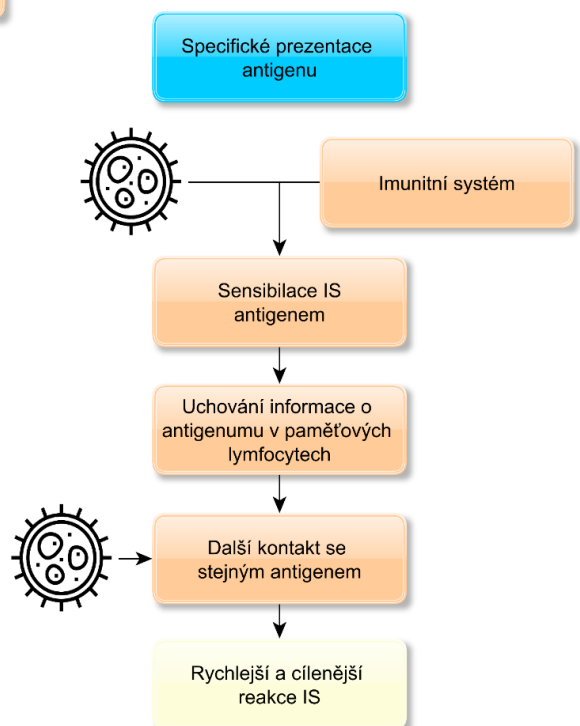
Nespecifická imunita zajišťuje první linii obrany. Účastní se jí fagocytóza, zánět, NK-buňky, komplement, cytokiny, bariéry a interferony. Patogeny jsou rozpoznávány na základě molekulárních znaků patogena (lipopolysacharidy G-bakterií, proteoglykany G+ bakterií), aktivace C3 složky komplementu či nedostatku MHC I nebo nedostatečné exprese CD47.



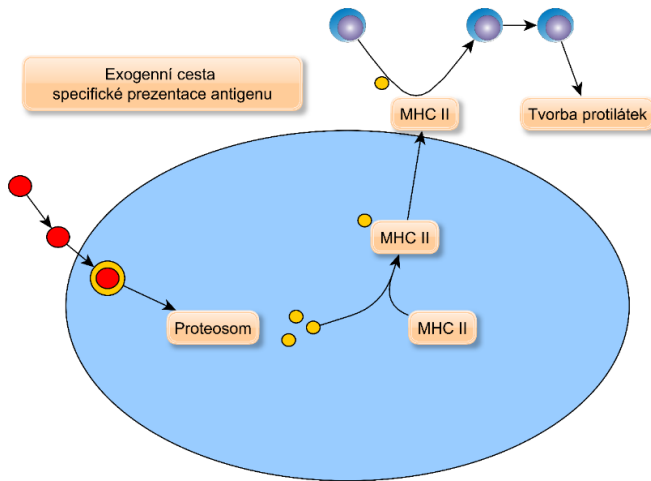
Obrázek 73 **Schéma nespecifické reakce na antigen.** Účastní se zejména neutrofilů a monocytů/makrofágů. Nespecifické (tzn. společné pro např. všechny G+ bakterie) antigeny jsou rozpoznány různými receptory - toll like receptor (bakterie, viry, houby), SR (scavenger receptor pro fc fragment protilátek nebo složky komplementu), NOD (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors - intracelulární receptory pro molekuly poškození nebo asociované s patogeny). Dochází k aktivaci monocytu/neutrofilu a zahájení aktivity (fagocytóza, sekrece cytokinů...).

Specifická imunita reaguje na konkrétní antigen, který je schopná si „zapamatovat“ (paměťové buňky, protilátky) a při dalším kontaktu se stejným antigenem reagovat rychle a efektivně. Antigen je prezentovaný antigen prezentující buňkou (dendritická b., monocyt/makrofág) T lymfocytu. Následně mohou být stimulovány B lymfocyty a vytvořeny protilátky.

Obrázek 74 **Specifická imunitní odpověď.** IS imunitní systém.

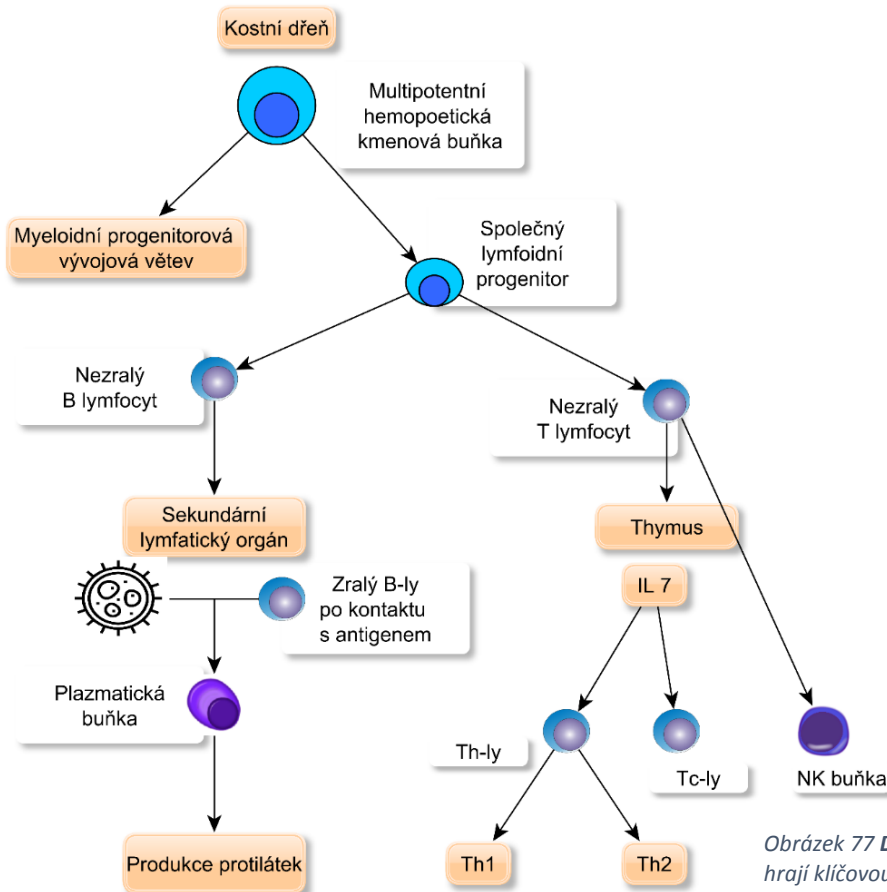
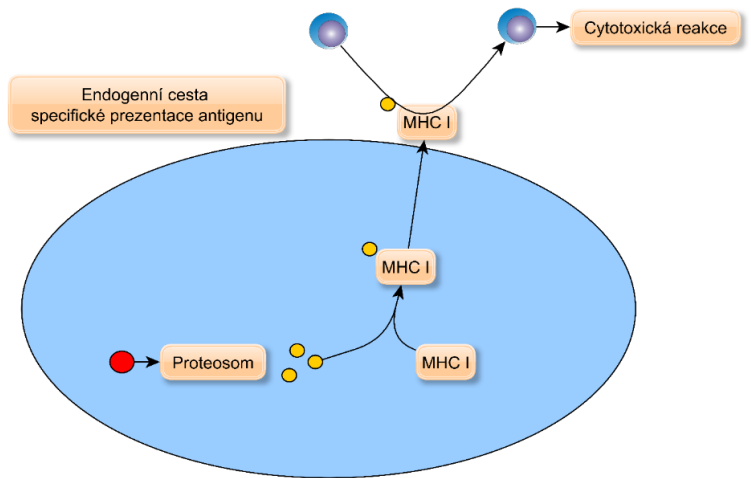


Antigen může být prezentován vnější a vnitřní cestou pomocí MHC molekul.



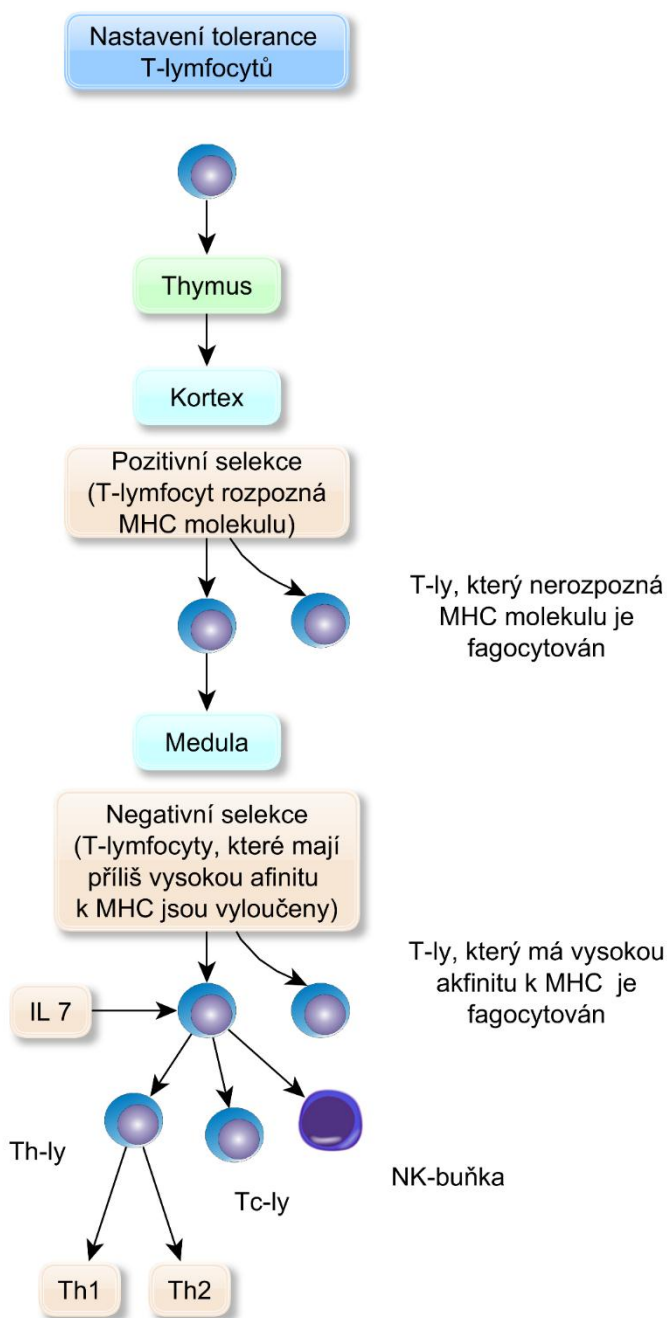
Obrázek 75 **Exogenní cesta prezentace antigenu.** Vnější patogen (bakterie) je pohlčen fagocytem a rozložen v proteosomu. Část pohlčeného antigenu je navázána na MHC II molekulu (syntetizována v endoplazmatickém retikulu, upravena v Golgiho aparátu) a prezentována na povrchu fagocytu Th2 lymfocytu. Ten následně stimuluje protilátkovou odpověď zabezpečenou B lymfocyty.

Obrázek 76 **Endogenní cesta prezentace antigenu.** Endogenní antigeny (např. viry, fragmenty peptidů...) jsou prezentovány pomocí molekul MHC I, přítomných na všech jaderných buňkách. Prezentace Tc nebo Th1 lymfocytům stimuluje cytotoxickou reakci.



Obrázek 77 **Diferenciace T a B lymfocytů.** Lymfocyty hrají klíčovou roli v mechanismech specifické imunity.

7.2. Imunitní reaktivita a tolerance

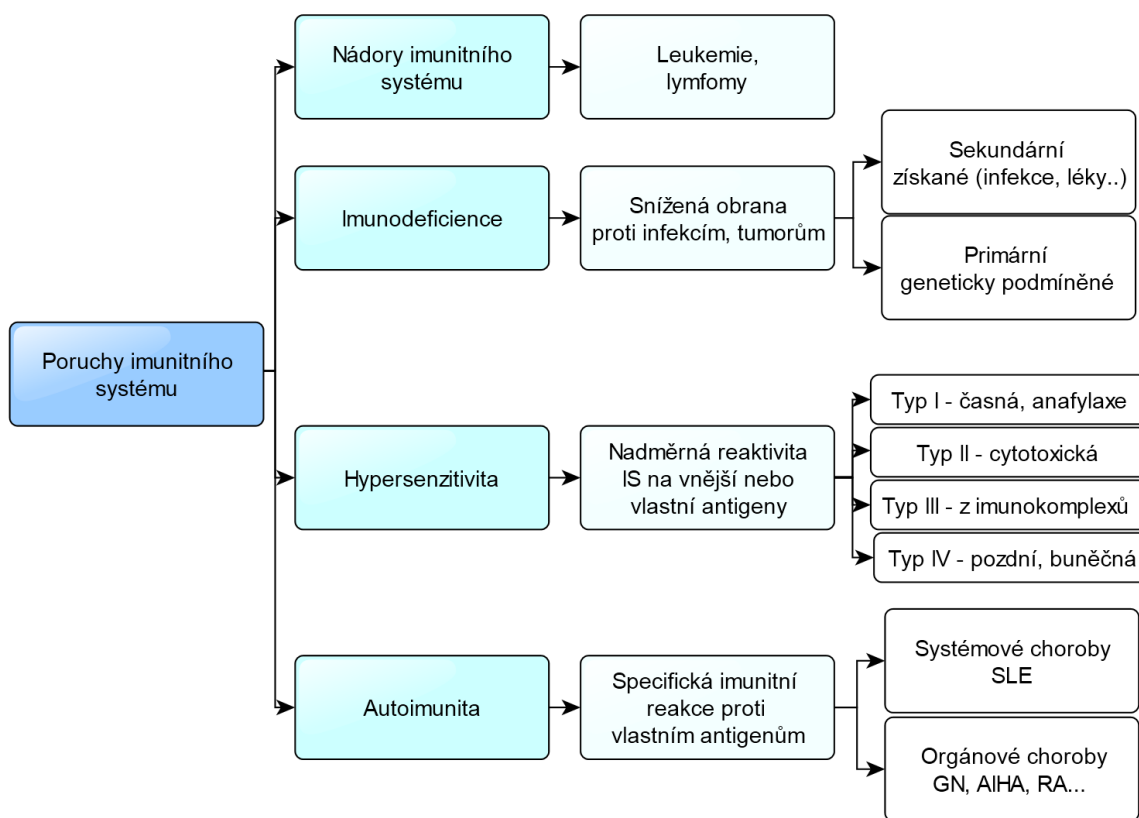


Obrázek 78 Vznik imunologické tolerance

Důležitou součástí imunitního systému je schopnost odlišit tělu vlastní a cizí antigen. Imunologická reaktivita je schopnost imunitního systému reagovat na antigen, naopak imunitní tolerance je stav, kdy imunitní systém neodpovídá na antigenní podnět. Tolerovány jsou tělu vlastní antigeny (přirozená), nebo antigeny, u kterých byla navozena specifická tolerance (např. antigeny fyziologické mikroflóry). Tolerance může vzniknout i v případě suprese imunitního systému, čehož se využívá při transplantacích orgánů (imunosupresiva).

Centrální tolerance je navozena v primárních lymfatických orgánech a zjednodušeně slouží k rozeznání vlastních a cizích antigenů. Periferní tolerance má význam především k udržení reaktivity imunitního systému na adekvátní úrovni (prevence hypersenzitivit či reakcí na běžné, nepatogenní antigeny – např. střevní mikroflóru či složky potravy).

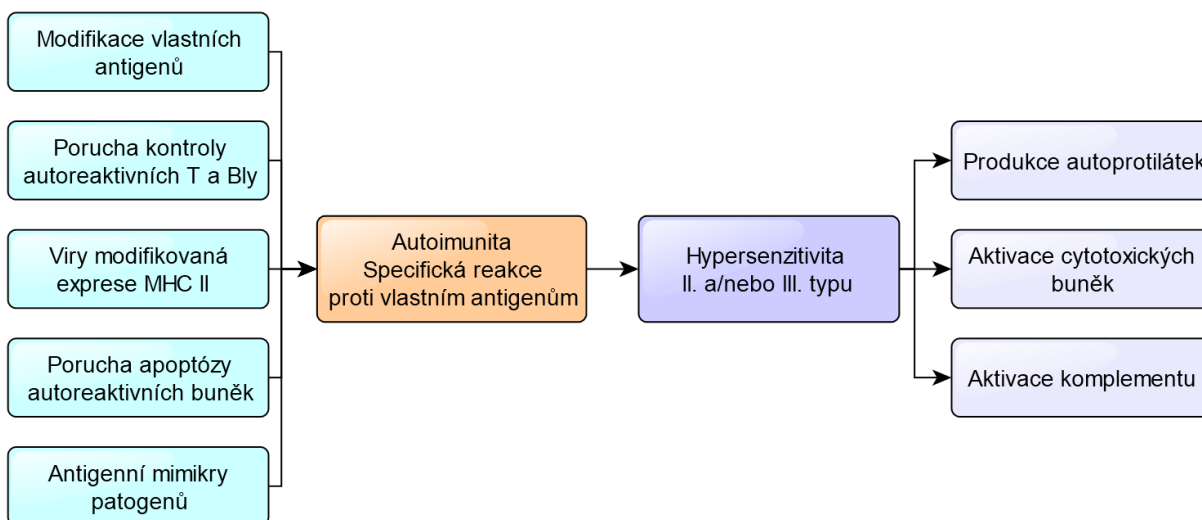
7.3. Patologie imunitního systému



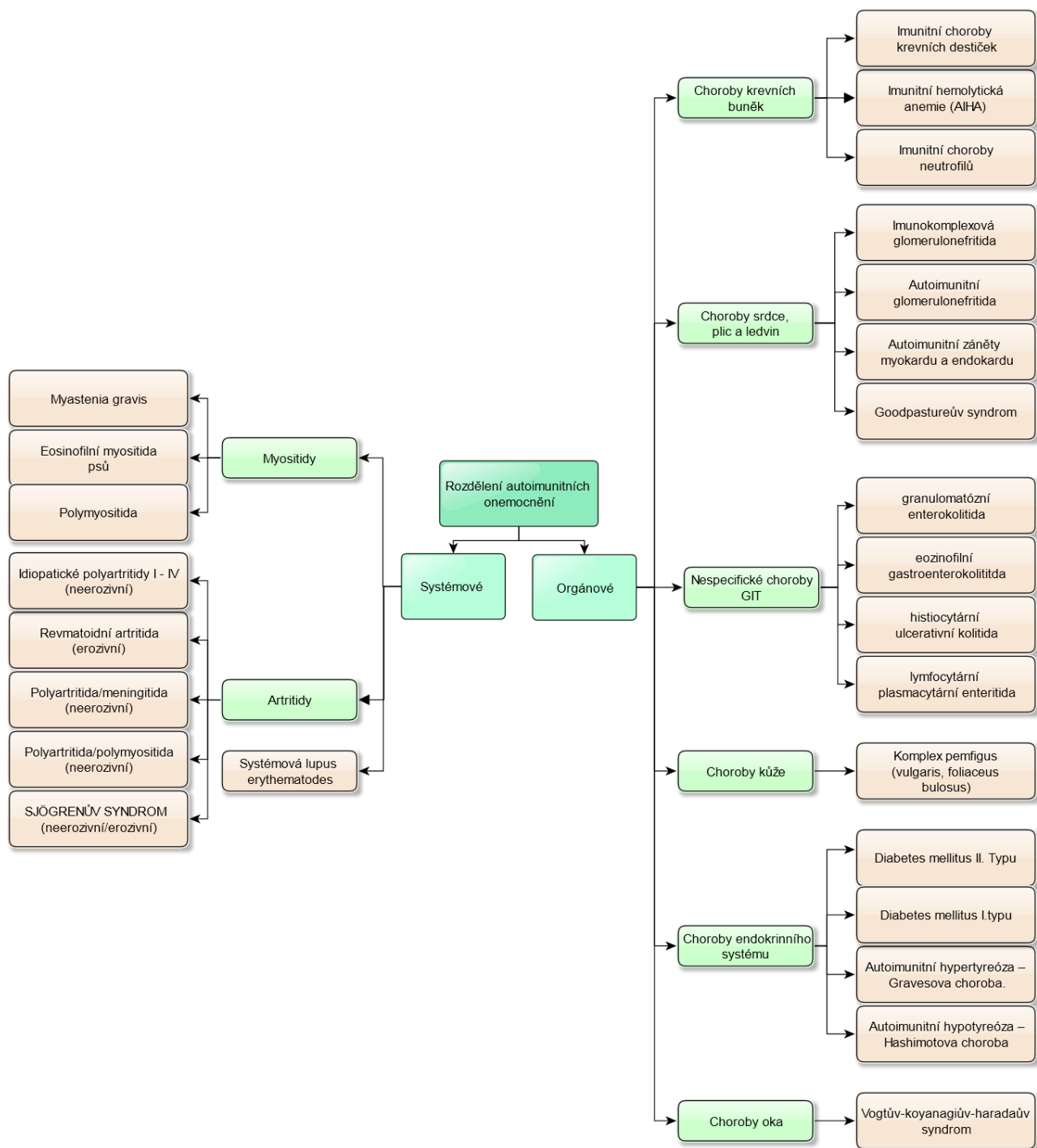
Obrázek 79 Přehled poruch imunitního systému.

7.3.1. Autoimunita

Děj, při kterém dochází ke specifické imunitní reakci na vlastní antigeny (tělu vlastní). Tyto antigeny jsou totiž přítomny i za fyziologických podmínek, ale nevyvolávají reakci.

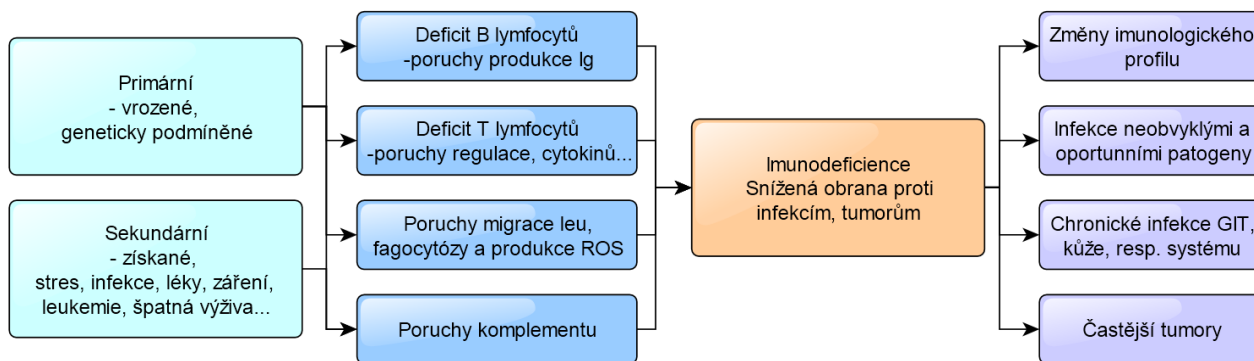


Obrázek 80 Patomechanismy vzniku a průběhu **autoimunitních** reakcí. Modře – obecné příčiny, fialově mechanismy poškození buněk.



Obrázek 81 Přehled autoimunitních onemocnění.

7.3.2. Imunodeficiency



Obrázek 82 Patomechanismy vzniku a následků **imunodeficiency**. Modře – obecné příčiny, fialově následky.

ROZDÍLY A SPOLEČNÉ RYSY AUTOIMUNITNÍCH ONEMOCNĚNÍ A IMUNODEFICIENCÍ	
AUTOIMUNITY	IMUNODEFICIENCE
<p><i>Narušení tolerance imunitního systému a reakce na tělu vlastní antigeny</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Příčiny: <ul style="list-style-type: none"> ○ Genová mutace ○ Selhání kontrolních mechanismů autoreaktivity ○ Porucha apoptózy ○ Patogeny ○ Stres ○ Plemenná predispozice • Příznaky <ul style="list-style-type: none"> ○ Symetričnost klinických příznaků ○ Chronický průběh • Patogeneze: <ul style="list-style-type: none"> ○ Reakce založena na hypersensitivní reakci II. a III. typu • Terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zlepšení po aplikaci kortikoidů • Příklady: <ul style="list-style-type: none"> ○ SLE, polyartritidy, polymyositidy, glomerulonefritidy, komplex pemfigus 	<p><i>Narušení funkce jedné či více složek imunitního systému</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Příčiny: <ul style="list-style-type: none"> ○ Genová mutace ○ Stres ○ Plemenná predispozice ○ Výživa • Příznaky: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vleké chronické infekce GIT, plic, kůže ○ Rozvoj sekundárních infekcí ○ Diagnostický význam imunologického vyšetření • Terapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ primární imunodeficiency u zvířat nelze (zatím) léčit ○ sekundární imunodeficiency řešíme odstraněním primární příčiny ○ aplikace kortikoidů nemá význam • Příklady: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kombinované imunodeficiency T-lymfocytů, Imunodeficiency B-lymfocytů, Primární imunodeficiency německých ovčáků, virus psinky, newcastle, PRRS, parvoviroza, FIV

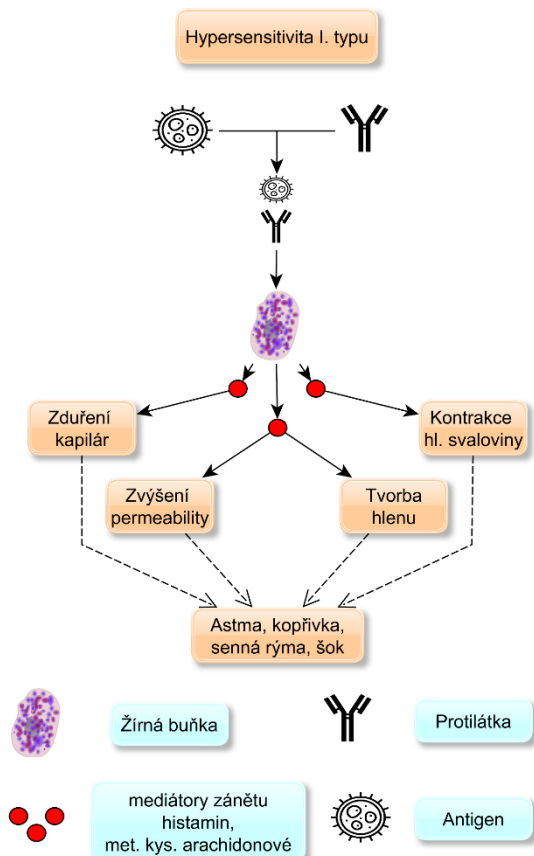
Tab. 5. Společné rysy autoimunit a imunodeficiency

7.3.3. Hypersenzitivita

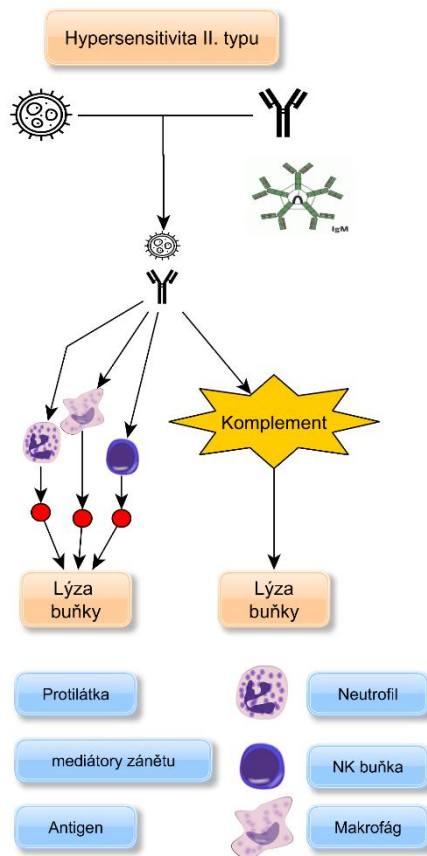
Nadměrná reakce imunitního systému (dále IS) na vnější nebo vnitřní antigen. Rozlišujeme 4 typy hypersenzitivit. Přehled viz tabulka.

ROZDĚLENÍ HYPERSENSITIVIT			
HYPERSENSITIVITA I. TYPU	HYPERSENSITIVITA II. TYPU	HYPERSENSITIVITA III. TYPU	HYPERSENSITIVITA IV. TYPU
Časná	Cytotoxická	Z imunitních komplexů	Pozdní
Uplatňují se IgE	Uplatňují se IgG a IgM	Uplatňují se imunokomplexy (= IgG a IgM s navázaným antigenem)	Uplatňují se přímo T-lymfocyty
Antigen + IgE → žírná buňka → uvolnění mediátorů Zánětu → zánětlivá reakce	Antigen + protilátka → aktivace buněčné cytotoxicity a komplementu → lýza buněk Pozn.: buňky buněčné toxicity: NK, makrofágy, neutrofilní granulocyty	Imunokomplex cestuje v krevním řečišti → usazení v tkáni → aktivace komplementu → zánětlivá reakce	Sensibilizace T-lymfocytů → při dalším kontaktu s antigenem reakce aktivace paměťových Th1-lymfocytů → tvorba cytokinů → aktivace makrofágů → rozvoj zánětu
<ul style="list-style-type: none"> • Anafylaktický šok • Atopické dermatitidy • Potravní alergie • Alergie na bleší kousnutí • (Anafylaktoidní reakce – není pravá hypersenzitivita I. typu) 	<ul style="list-style-type: none"> • Myasthenia gravis • Potransfúzní reakce • Potransplantační reakce • AIHA 	<ul style="list-style-type: none"> • Arthusova reakce • Raynaudův fenomén (chladové IK) • Sérová choroba • Vaskulitidy • SLE 	<ul style="list-style-type: none"> • Alergická kontaktní dermatitida (antigen: jód, latex, kovy) • Granulomatózní zánět – IC mykobakterie

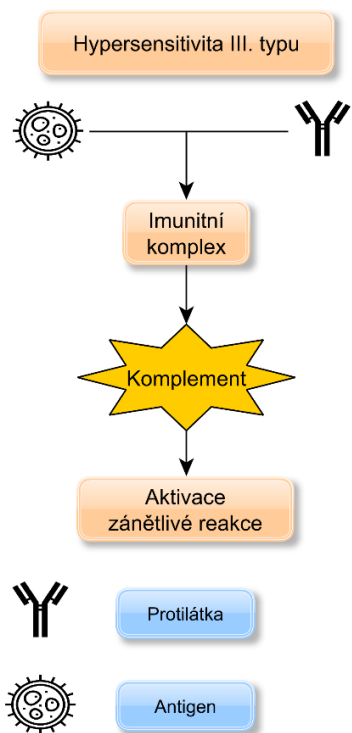
Tab. 6. Hypersenzitivita.



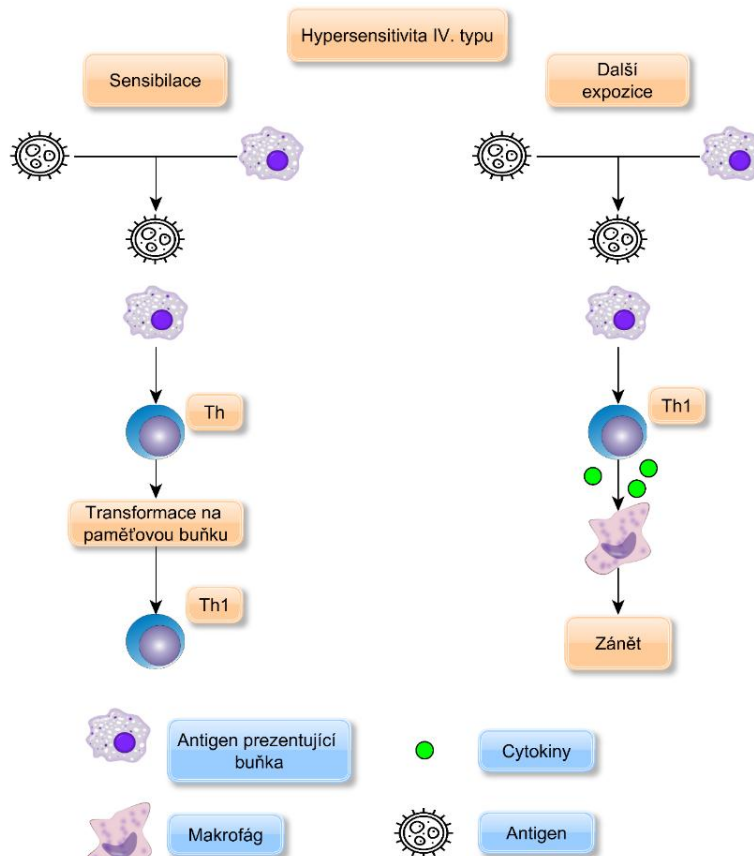
Obrázek 86 **HS I. typu**. Alergen se váže na IgE protilátky navázané na membráně žirné buňky. Po navázání dojde ke spuštění IC reakce a degranulaci. Z granul jsou uvolněny mediátory zánětu (hl. histamin) a je spuštěna kaskáda kyseliny arachidonové. Mediátory spouštějí zánět.



Obrázek 85 **HS II. typu** – cytotoxická. Protilátky typu IgM a IgG se vážou na antigen vázaný na buňce (cizí, vlastní). Následně dochází k lýze buněk zprostředkované aktivací cytotoxických lymfocytů, NK buněk nebo makrofágů či komplememtem.



Obrázek 84 **HS III. typu** – imunokomplexová. Protilátka s antigenem tvoří imunokomplexů. Nejsou-li imunokomplexů odstraněny fagocytózou, precipitují ve tkáních (cévy, klouby...) kde indukují komplementem zprostředkovaný zánět.



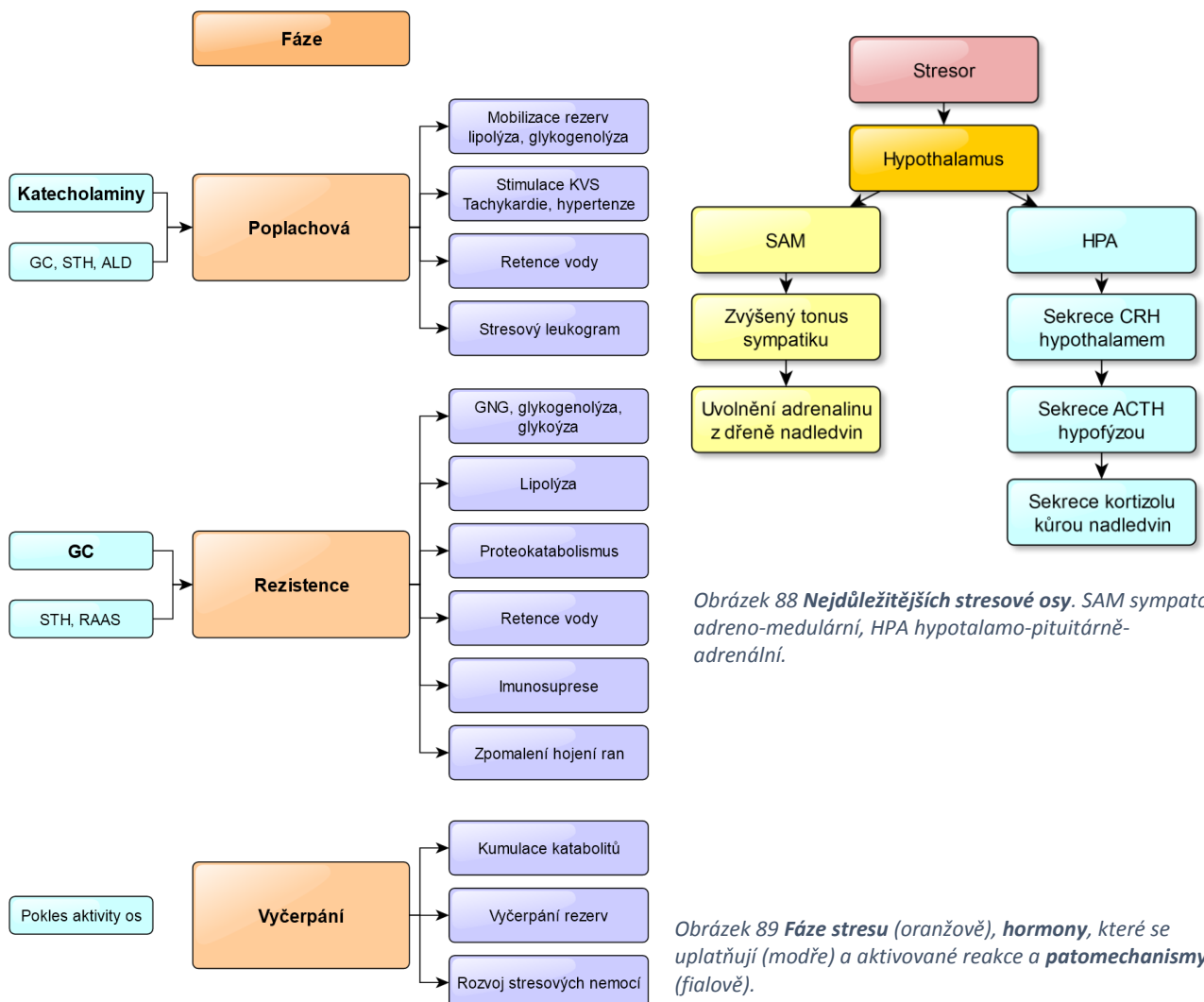
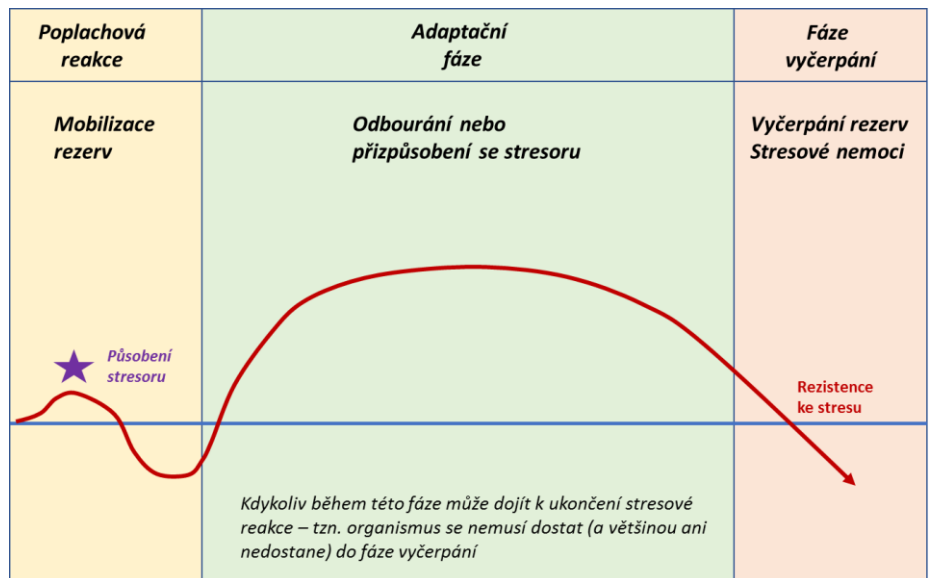
Obrázek 83 **HS IV. typu** – opožděná, buněčná. Reakce je zprostředkována senzibilizovanými Th1 lymfocyty a makrofágy, protilátky se neuplatňují.

8. Stres

8.1. Mechanismy

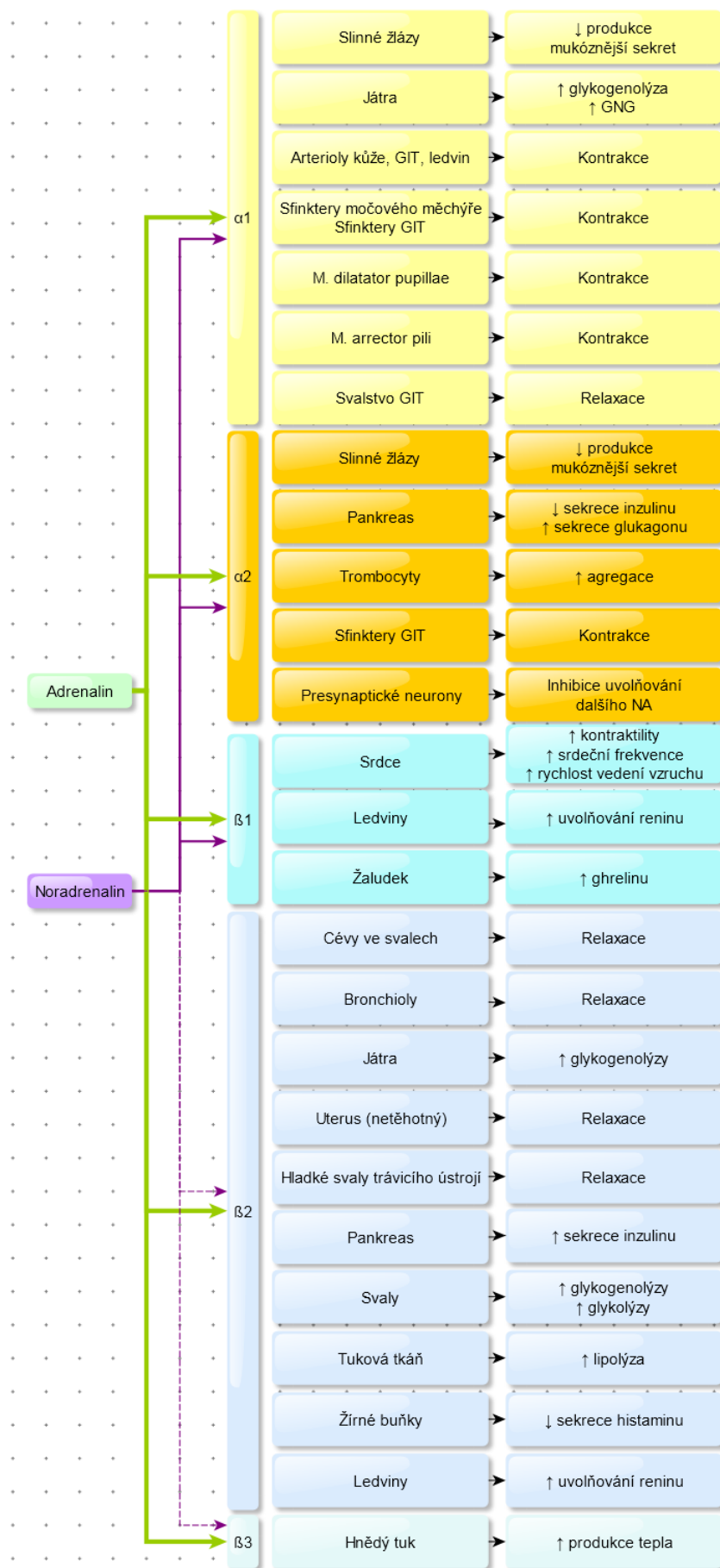
Stres je stereotypní, fyziologická odpověď organismu na potenciálně nebezpečné podněty (stresory), s kterými se musí organismus vypořádat. Obecné schéma stresové reakce (obecný adaptační syndrom, GAS – *general adaptive syndrome*) má 3 fáze, ve kterých se uplatňují různé neurohumorální mechanismy.

Obrázek 87 **Základní fáze stresu.** Rezistence ke stresoru se v průběhu GAS vyvíjí. Nejprve dochází k mobilizaci rezerv a odolnost ke stresoru postupně roste (adaptace). Organismus si může na stresor přivyknout, stresor může vymizet anebo může dojít k vyčerpání adaptačních mechanismů a přechodu do fáze vyčerpání.

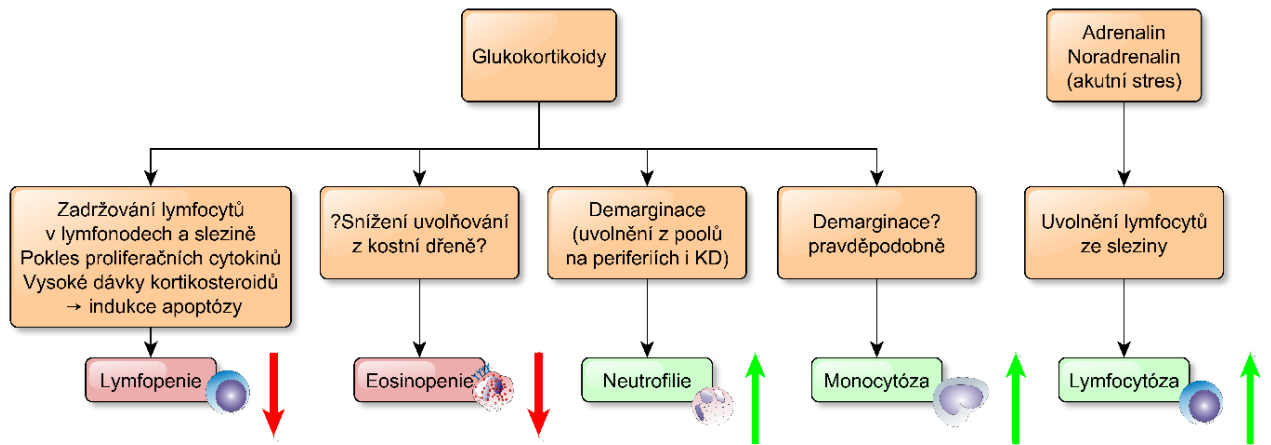


Obrázek 88 **Nejdůležitějších stresové osy.** SAM sympato-adreno-medulární, HPA hypotalamo-pituitárně-adrenální.

Obrázek 89 **Fáze stresu (oranžově), hormony, které se uplatňují (modře) a aktivované reakce a patomechanismy (fialově).**



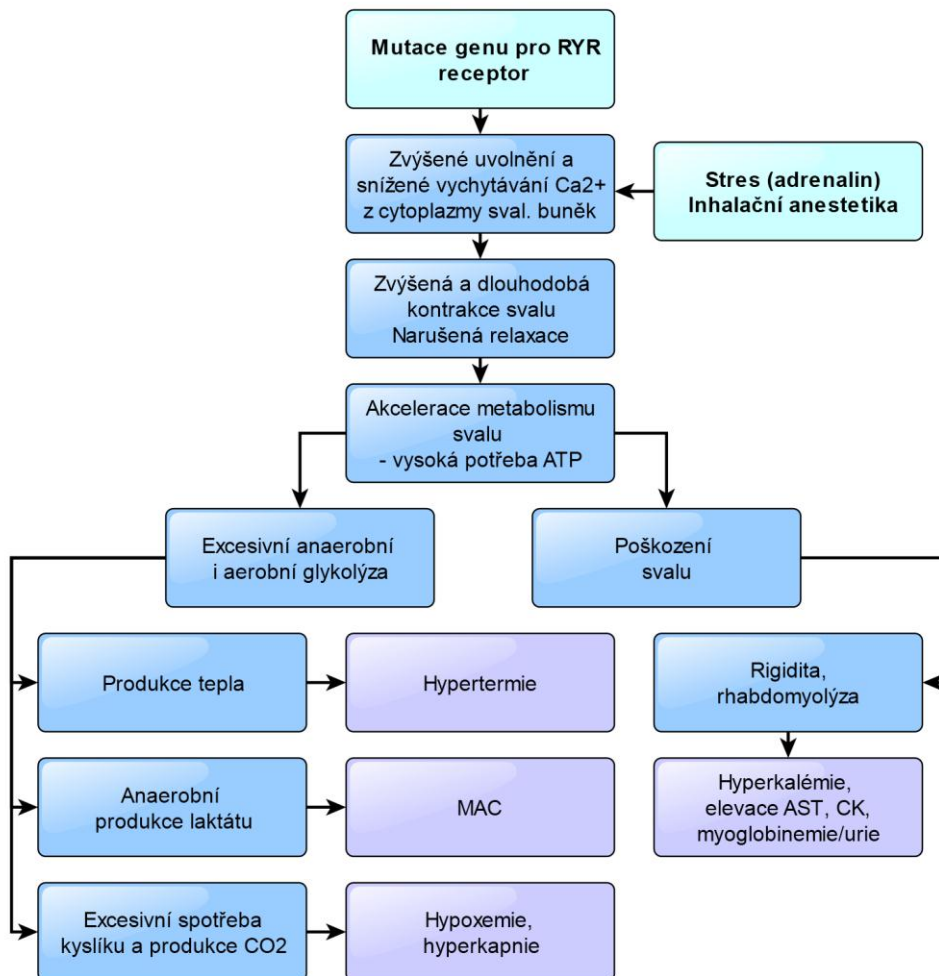
Obrázek 90 Adrenergní receptory, hormony a efekty jejich aktivace.



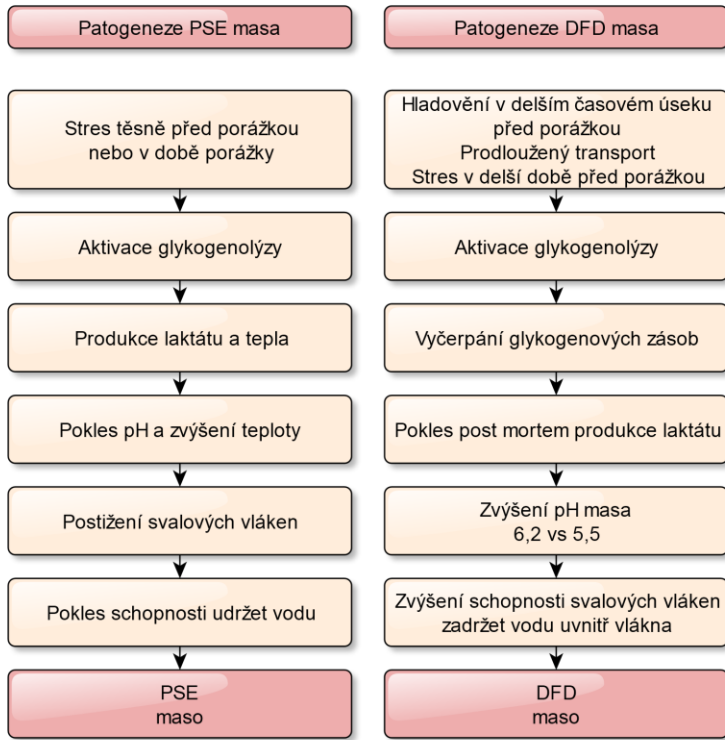
Obrázek 91 **Stresový leukogram** se objevuje vlivem působení glukokortikoidů a adrenalinu.

8.2. Stresové nemoci

Stresové nemoci prasat představují tzv. porcinní stresový syndrom (PSS). Predisponováni jsou jedinci s mutací RYR-1 (Hal) genu, který kóduje vápníkový kanál sarkoplazmatického retikula – ten je citlivý jednak na halotanovou anestezii a jednak na stres. Do syndromu zahrnujeme maligní hypertermii, vznik PSE a DFD masa, transportní úhyny, nekrózu *m. longissimus dorsi* a další reakce.

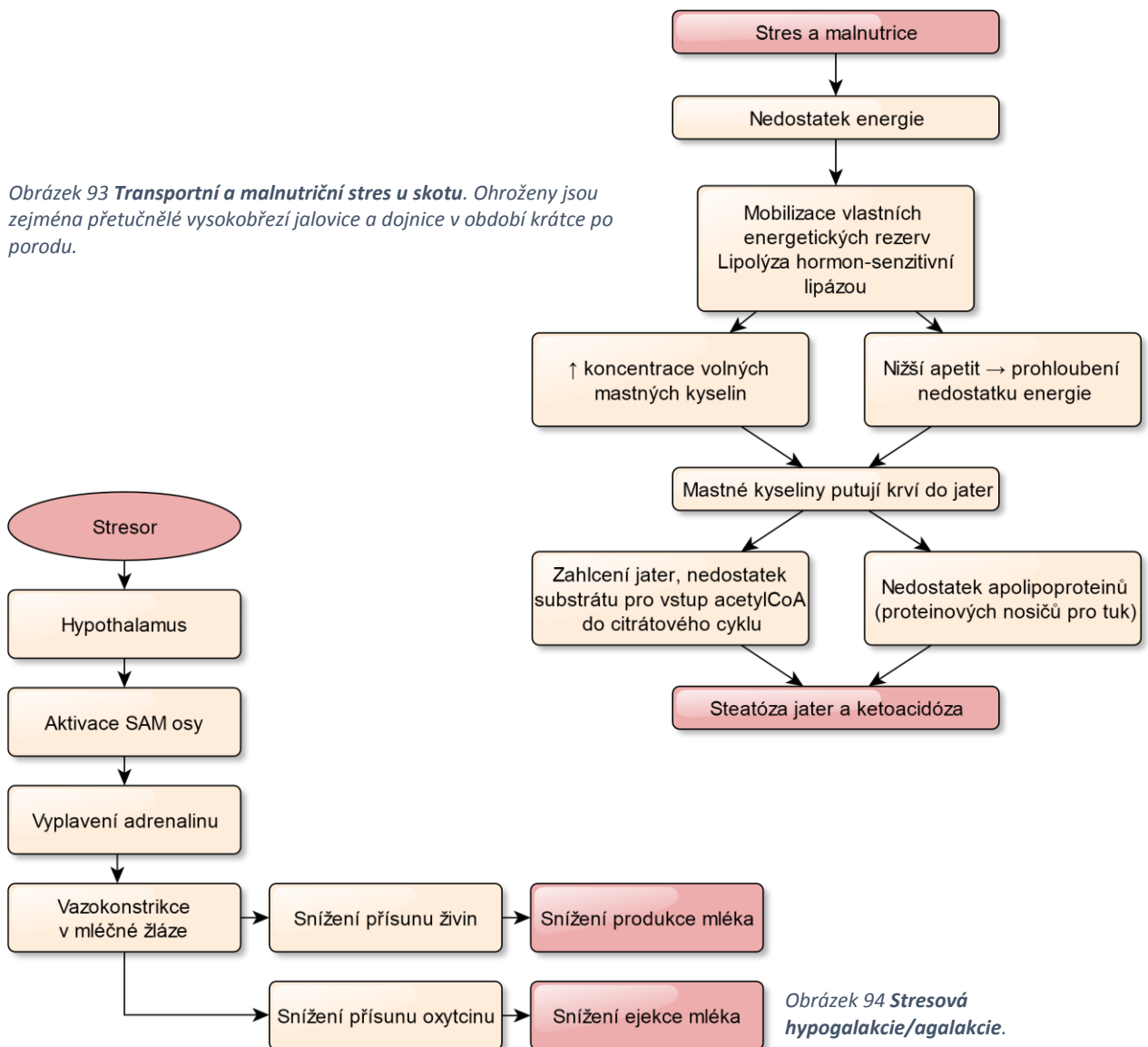


Obrázek 92 **Maligní hypertermie.**



Obrázek 95 **Patogeneze PSE** (pale soft, exudative) a **DFD** (dark, firm, dry) masa.

Obrázek 93 **Transportní a malnutriční stres u skotu**. Ohroženy jsou zejména přetučnělé vysokobřezí jalovice a dojnice v období krátce po porodu.

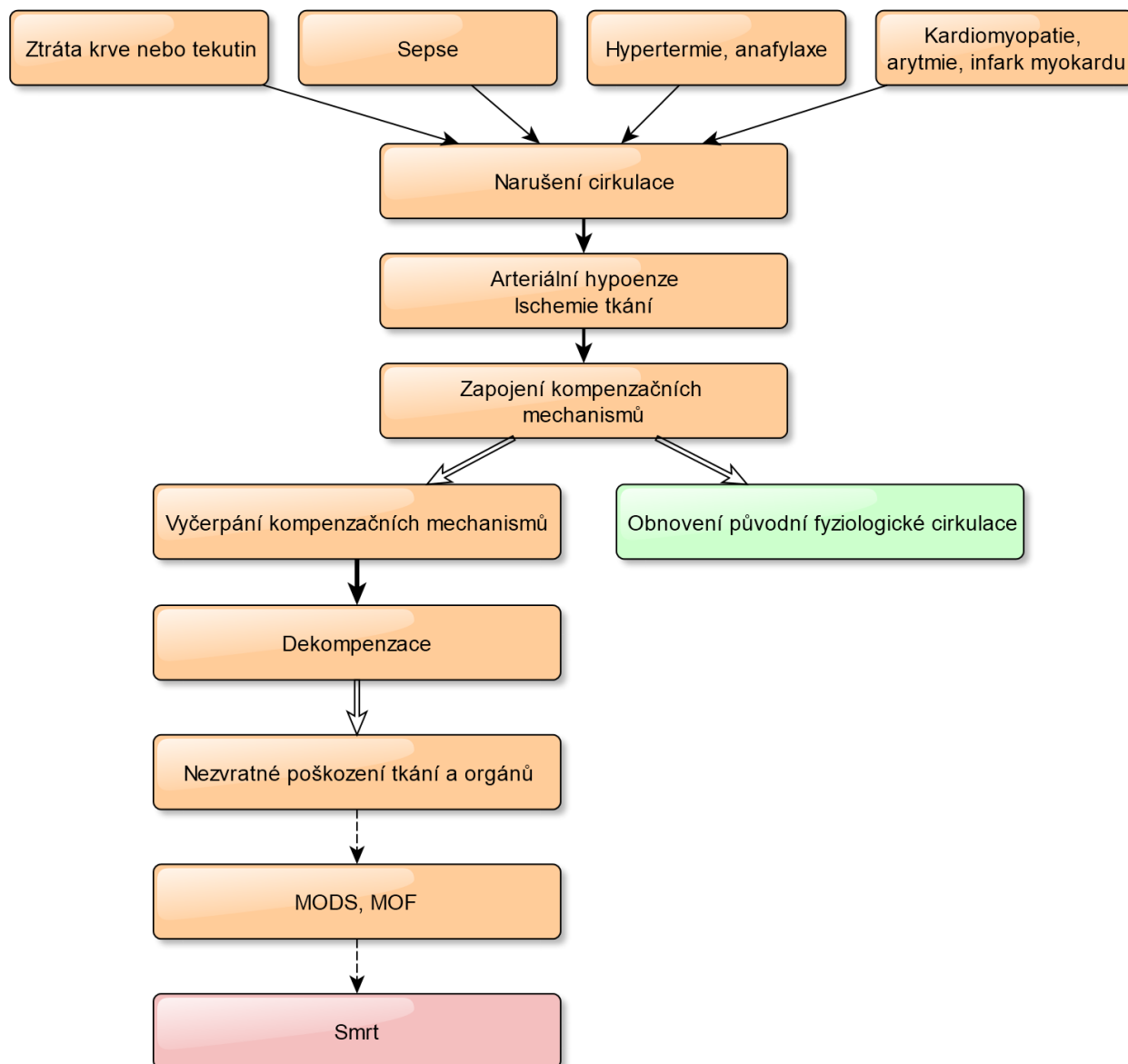


Obrázek 94 **Stresová hypogalaktie/agalaktie**.

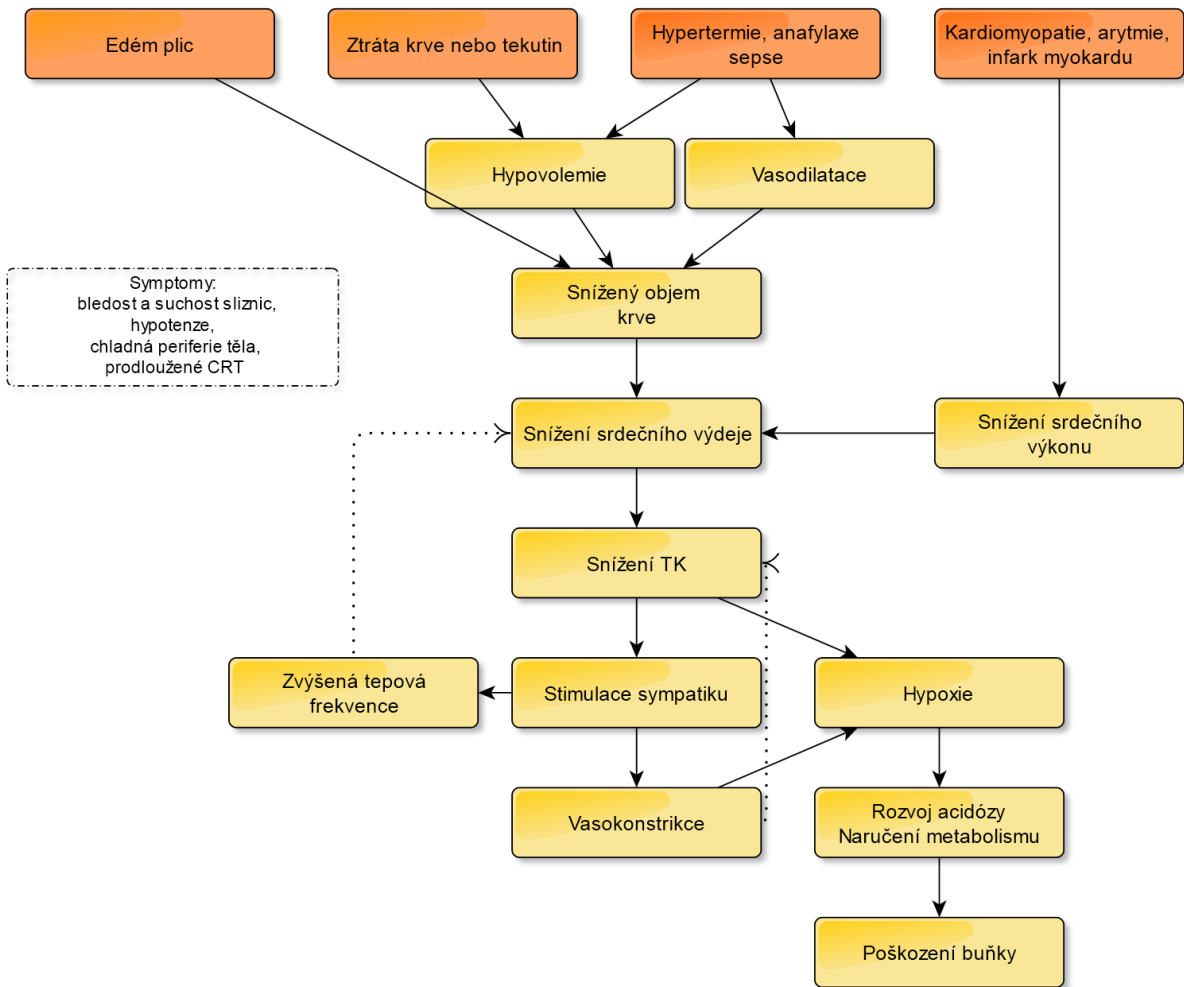
9. Šok

9.1. Obecná patogeneze

Šok je akutní cirkulační selhání, které vede k arteriální hypotenzi, hypoperfúzi a ischemii orgánů.

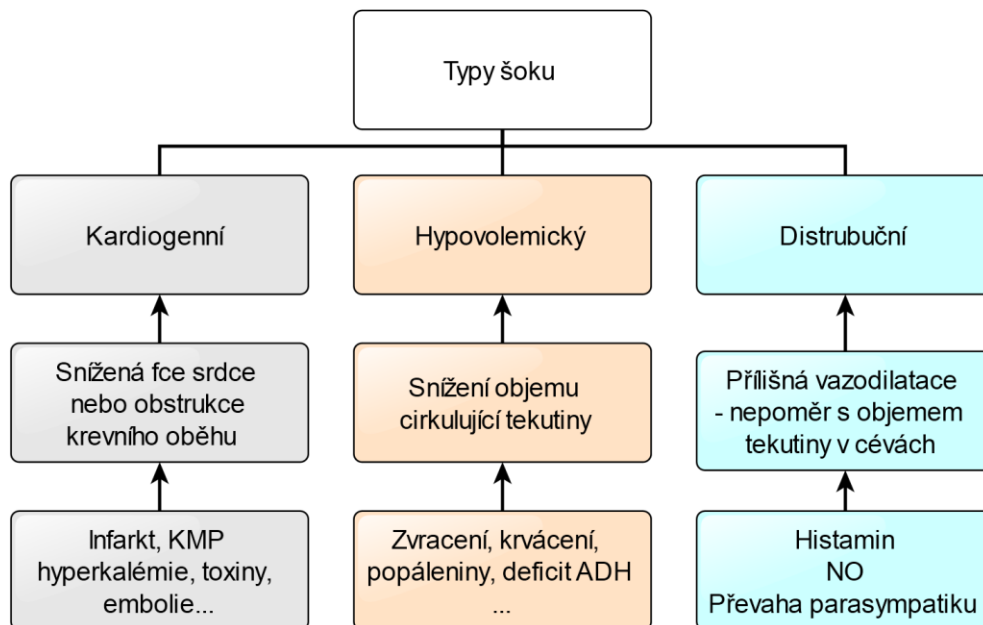


Obrázek 96 **Obecná patogeneze šoku.** Různé příčiny narušení cirkulace vedou k poklesu krevního tlaku a tím snížené perfúzi orgánů. Dochází k zapojení neurohumorálních kompenzačních mechanismů, které mají za cíl zvýšit krevní tlak a průtok krve (zejména) životně důležitými orgány. Pokud nedojde k obnovení fyziologické cirkulace, vede hypoperfúze k hypoxii orgánů, rozvoji neefektivního anaerobního metabolismu, rozvoji metabolické laktátové acidózy, nedostatku energie a postupné apoptóze/nekróze postižených buněk. Šok může skončit multiorgánovou dysfunkcí (MODS), selháním (MOF) a smrtí.



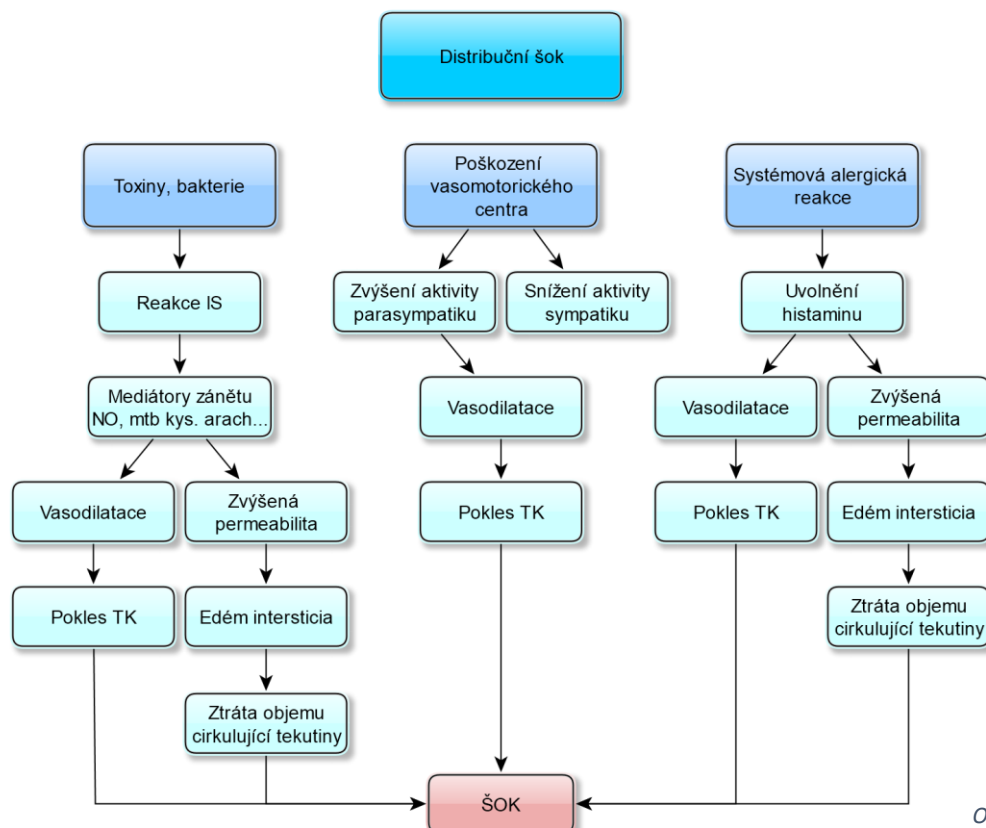
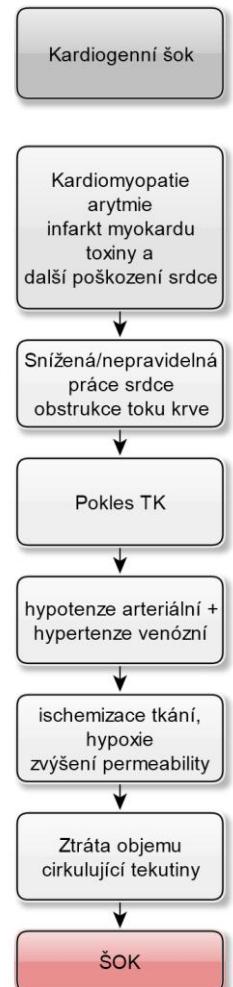
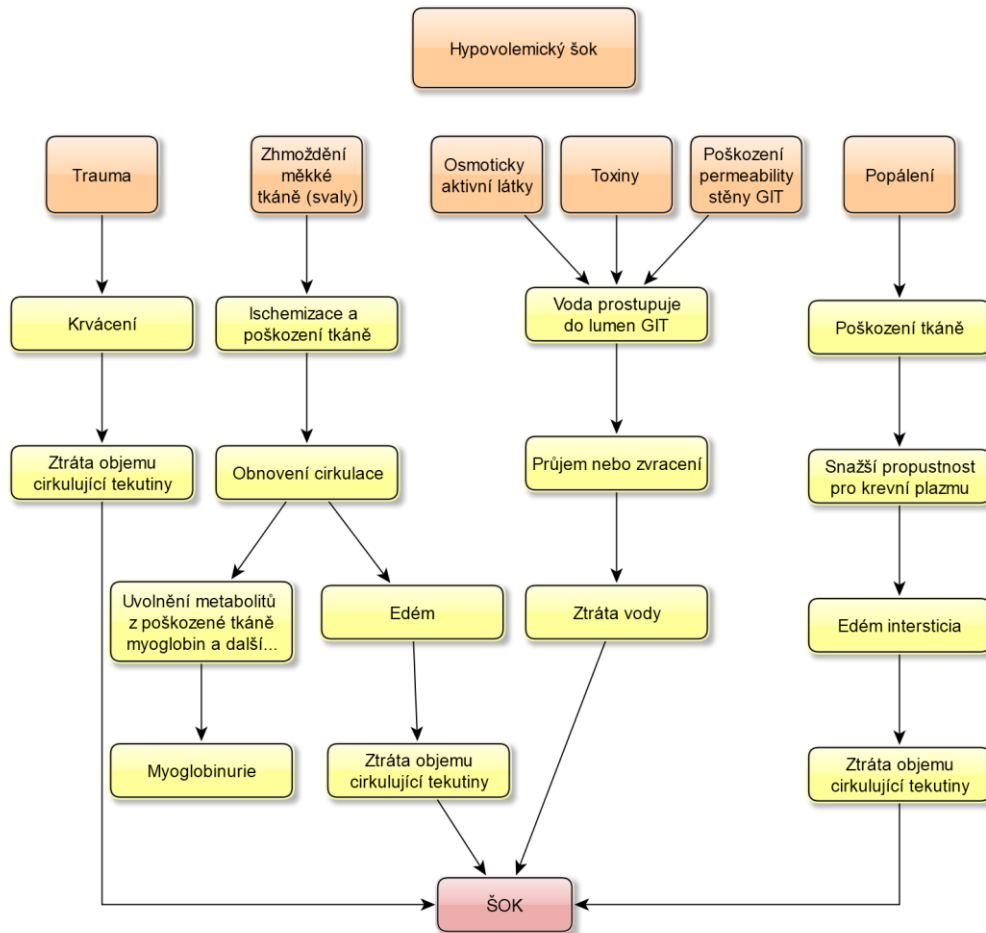
Obrázek 97 **Patogeneze šoku s hlavními kompenzačními mechanismy.** Tečkované šipky - negativní zpětná vazba (vasokonstrikce zvyšuje TK, zvýšená tepová frekvence zvyšuje srdeční výdej).

9.2. Typy šoku



Obrázek 98 **Typy šoku a hlavní patomechanismy a příčiny.** KMP kardiomyopatie, NO oxid dusnatý, ADH antidiuretický hormon.

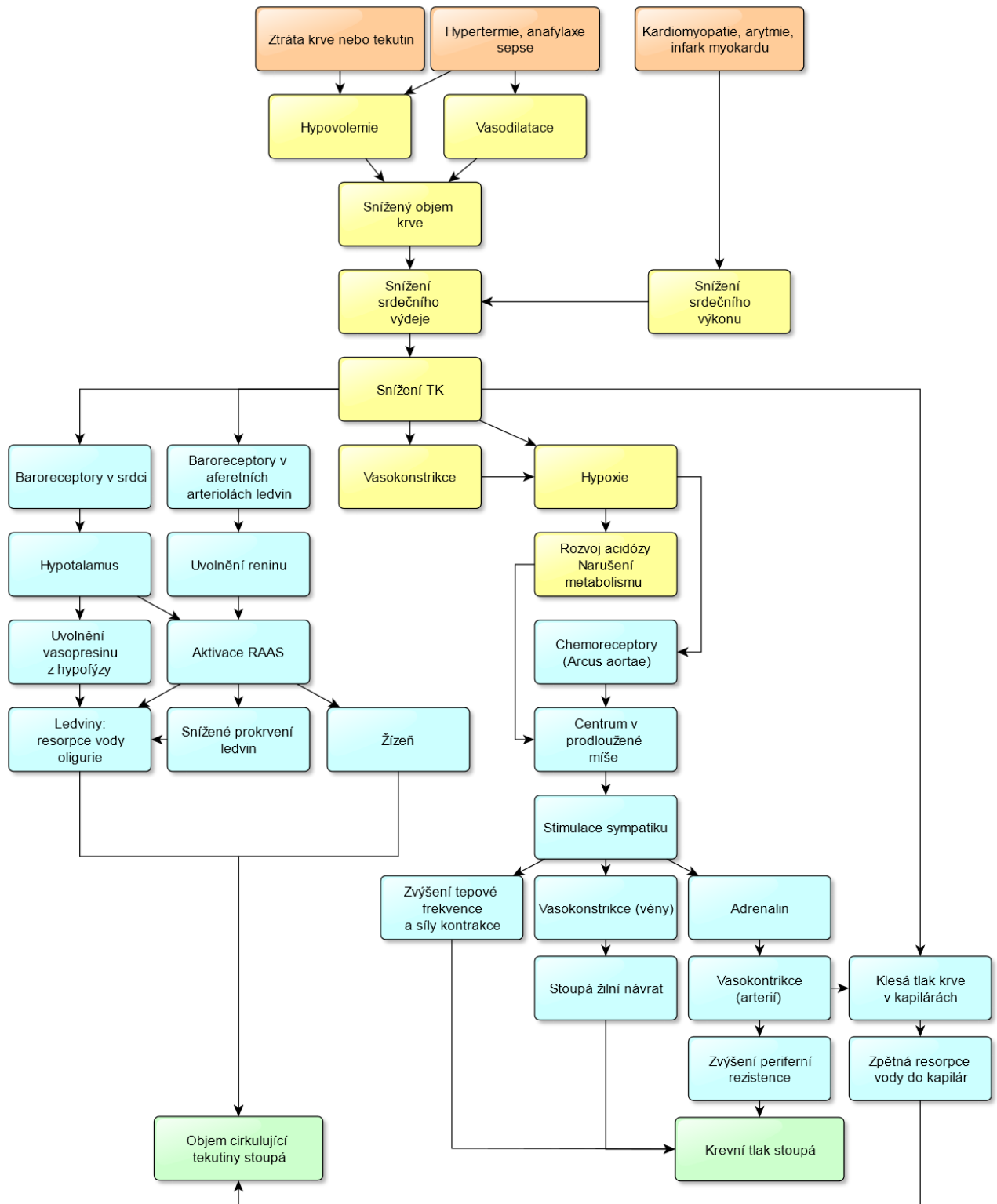
Obrázek 99 Patogeneze hypovolemického šoku.



Obrázek 101 Patogeneze distribučního šoku. TK tlak krve.

Obrázek 100 Patogeneze kardiogenního šoku. TK tlak krve.

9.3. Kompenzace šoku



Obrázek 102 **Schéma kompenzace šoku.** Cílem kompenzace je především zvýšit perfúzi (a tím dodávku kyslíku) do životně nezbytných tkání (mozek, srdce...) a to i na úkor periferií. Uplatňují se zejména sympatoadrenální systém, RAAS, vazopresin a osa hypotalamus-hypofýza-kůra nadledvin.

10. Použitá a doporučená literatura

- Bezděková B. Kůň jako geriatrický pacient | Veterinářství. *Veterinářství | Zpravodaj časopisů Veterinářství a Veterinární klinika* [online]. Dostupné z: <https://vetweb.cz/kun-jako-geriatricky-pacient/>
- Boďa K., Surynek J.: Patologická fyziologie hospodářských zvířat. Bratislava : Příroda, 1990.
- Boller E., M., Otto C., M.: Shock. In: Ettinger S., J., Feldman E., C.: Textbook of veterinary internal medicine: diseases of the dog and the cat. 7th ed. St. Louis. Missouri: Saunders Elsevier, c2010. ISBN 978-1-4160-6593-7.
- Copstead LE., Banasik J: Patophysiology. 3rd ed. St.Louis, Elsevier 2005. ISBN-13:978-0-7216-0338-4 Šulc K. a kol.: Zevní faktory vzniku a rozvoje nemoci. In: Nečas E. a kol.: Obecná patologická fyziologie. Praha, Karolinum 2004. ISBN:80-246-0051-X.
- Costa VM, Carvalho F, Bastos ML, a kol. Contribution of catecholamine reactive intermediates and oxidative stress to the pathologic features of heart diseases. *Curr Med Chem*. 2011;18(15):2272-314. doi: 0929-8673/11
- Doubek a kol. Přehled fyziologie II pro VFU Brno, Brno, Tribun EU, 20014. ISBN: 978-80-263-0799-0
- Doubek J., Matalová E., Uhríková I. *Přehled fyziologie I pro VFU Brno*. Brno: Ústav fyziologie Veterinární a farmaceutické univerzity, 2014. ISBN 978-80-260-6291-2.
- Doubek J., Matalová E., Uhríková I.. *Přehled fyziologie II pro VFU Brno*. Brno: Tribun EU, 2014. Knihovnicka.cz. ISBN 978-80-263-0799-0.
- Halouzka R., Krinke J., Jelínek F.. *Veterinární patologie: 1. Obecná patologie*. Brno, 2009.
- Kotrbáček V. Offenbartl F., Doubek J.. REPRODUKCE PRASNIC – OBDOBÍ GESTACE A KOJENÍ V. *Veterinářství* 2005;55:434-438.
- Nečas, E. *Obecná patologická fyziologie*. Praha: Karolinum, 2000. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 80-246-0051-X.
- Pacak K. Phaeochromocytoma: a catecholamine and oxidative stress disorder. *Endocr Regul*. 2011 Apr;45(2):65-90.
- Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. *Int J Biomed Sci*. 2008 Jun; 4(2): 89–96.
- Phaniendra A., Jestadi DB, Periyasamy L. Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Indian J Clin Biochem*. 2015 Jan; 30(1): 11–26.
- Reece OW. *Fyziologie a funkční anatomie domácích zvířat*. 2. Grada Publishing, 2011. ISBN 987-80-247-3282-4
- Silbernagl S., Despopoulos A. *Atlas fyziologie člověka: překlad 8. německého vydání*. 4. české vydání. Praha: Grada Publishing, 2016. ISBN 978-80-247-4271-7.
- Silbernagl S., Lang F. *Atlas patofyziologie člověka*, Praha, Grada 2001. ISBN: 80-7169-968-3.
- Toman M. *Veterinární imunologie*. 2. Grada Publishing, 2009. ISBN 978-80-247-2464-5

Online zdroje:

- 6 Ways Stress Affects Your Dog's Health | petMD. *Pet Health & Nutrition Information from petMD* [online]. Copyright ©1999 [cit. 22.10.2018]. Dostupné z: <https://www.petmd.com/dog/general-health/6-ways-stress-affects-your-dogs-health>
- 8. Stres • Funkce buněk a lidského těla. *Funkce buněk a lidského těla • Multimediální skripta* [online]. Dostupné z: <http://fblt.cz/skripta/xi-regulacni-mechanismy-1-endokrinni-regulace/9-stres/>
- Adrenergic receptor - Wikipedia. [online]. Dostupné z: https://en.wikipedia.org/wiki/Adrenergic_receptor
- BÁRTOVÁ, Eva. *Fyzikální a chemické vlivy vnějšího prostředí* [online]. 2014 [cit. 2018-10-13]. Dostupné z: https://cit.vfu.cz/opvk2014/?title=teorie-vlivy_vnejsiho_prostredi&lang=cz
- BEZDĚKOVÁ, P. JAHN Gastroduodenální ulcerace u koní *Veterinářství* 2003;53:280-284
- doc. Ing. Oldřich Doležal, DrSc. Odchov telat beze ztrát http://www.cestr.cz/files/skalsky_dvur_2012/dolezal-44x-o-telatech.pdf
- Doc. MVDr. Barbora Bezděková, PhD., DECEIM. Žaludeční vředy u koní. KCHK
- Dr. Gabi Gross. Equine Stress Syndrome (ESS): Insights from 25 years of Veterinary Practice <http://equolution.com/pdfs/Equine%20Stress%20Syndrome.pdf>

- *Fagocytóza* [online]. 2018 [cit. 2018-10-21]. Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Fagocyt%C3%B3za>
- *Funkce endotelií* [online]. [cit. 2018-10-19]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Bu%C5%88ky_c%C3%A9vn%C3%ADho_endotelu
- <http://www.cliniciansbrief.com/article/stress-our-dogs-common-triggers-signs>
- http://www.ctsanimals.ca/va3070/resources/toKnow/pdfEquine30_3-1.pdf
- <http://www.drsofostersmith.com/pic/article.cfm?c=5059&articleid=420>
- <http://www.pet-happy.com/stress-in-cats-causes-symptoms-and-treatments-of-anxiety-and-stress-in-cats/>
- <http://www.petmd.com/cat/wellness/5-herbs-reduce-stress-your-cat>
- <http://www.stresstips.com/stress-in-dogs-how-to-spot-it-prevent-it-and-treat-it/>
- https://katedry.czu.cz/storage/3376_Etologie.pdf
- *Khan Academy | Free Online Courses, Lessons & Practice* [online]. Dostupné z: <https://www.khanacademy.org/science/biology/cell-signaling/mechanisms-of-cell-signaling/a/introduction-to-cell-signaling>
- Leukogram patterns | eClinpath. *eClinPath | A Resource for Veterinary Clinical Pathology* [online]. Copyright © 2013 [cit. 23.10.2018]. Dostupné z: <http://www.eclinpath.com/hematology/leukogram-changes/leukogram-patterns/>
- Noradrenalin – WikiSkripta. [online]. Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Noradrenalin>
- NOVÁK, Ivo. *Účinky elektromagnetického pole na lidský organismus* [online]. 2015 [cit. 2018-10-13]. Dostupné z: <https://elektro.tzb-info.cz/13319-ucinky-elektromagnetického-pole-na-lidsky-organismus>
- *Patofyziologická a fyziologická charakteristika SIRS a MODS* [online]. [cit. 2018-10-24]. Dostupné z: <http://pfyziolklin.upol.cz/?p=2367>
- Případová studie Onemocnění ptačího integumentu, Taras L., Tukač V., Vondráčková M. <http://slideplayer.cz/slide/2505011/>
- PSE meat, DFD meat, *Encyclopedia Britannica | Britannica.com* [online]. Dostupné z: <https://www.britannica.com/technology/meat-processing/Myoglobin-content#ref501734>
- Reaktivní formy kyslíku. VŠCHT Dostupné z: <https://web.vscht.cz/~stafm/Staf%20Marek%20-%20Pedagogika/Atmosphere%20chemistry%20-%20S216007/Picture%20-%20oxygen%20radicals%20and%20ions.pdf>
- *Sepse a septický šok* [online]. [cit. 2018-10-24]. Dostupné z: <https://infuivn.lf1.cuni.cz/file/61/mipi-sepse.pdf>
- *Trombocyty* [online]. 2018 [cit. 2018-10-21]. Dostupné z: <https://www.wikiskripta.eu/w/Trombocyty>
- *Účinky elektrického proudu na organismus* [online]. 2015 [cit. 2018-10-13]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/%C3%A4%8Dinky_elektrick%C3%A9ho_proudu
- *Účinky elektrického proudu* [online]. 2015 [cit. 2018-10-13]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/%C3%A4%8Dinky_elektrick%C3%A9ho_proudu