

Vývojové aspekty adaptace srdečního svalu na zátěž

V rámci letošního odborného setkání 34. Šamánkovy Poděbrady a 44. motolský seminář ve dnech 7.–9. 4. 2022 zaznělo sdělení prof. MUDr. Bohuslava Ošťádal, DrSc., z Fyziologického ústavu Akademie věd ČR v Praze na téma vývojových aspektů adaptace srdečního svalu při zátěži. Uvedené téma prodělalo v posledních letech značný pokrok.

Podle definice Adolpha z roku 1956 jsou adaptace definovány jako modifikace organismu, které se vyskytují v určitém prostředí či za určitých okolností, avšak nejsou omezeny jen na změny, které jsou jedinci prospěšné. Každá adaptace má svou pozitivní i negativní stránku a toto pravidlo platí i pro srdce. „Srdce je schopno významné adaptační odpovědi na změny funkce. Jeho výkon jako pumpy závisí na masě kontraktálních elementů, a je proto logické, že základním parametrem určujícím funkční zdatnosti srdečního svalu je jeho hmotnost,“ uvedl na úvod prof. Ošťádal.

Fyzická aktivita srdce a jeho růst

Z pohledu fylogenetického vývoje srdce je patrné, že velikost srdečního svalu v relativních hodnotách je nejmenší u studenokrevných živočichů a největší přechod v tomto parametru je mezi živočichy studenokrevnými a teplokrevnými. Důvodem je velká adaptace na termoregulaci, metabolismus, a především míra antigravitační práce, která výrazně mění zatížení jak u savců, tak i u ptáků. U ptáků je tato míra ještě větší, a proto právě ptáci mají v živočišné říši největší srdce.

V průběhu ortogenetického vývoje je podstatné, jak vypadá normální růst srdce. Růst srdce je také adaptací na zvýšenou zátěž. Např. při sledování růstu levé a pravé komory v postnatálním období u laboratorního potkana bylo patrné, že levá komora se zvětšuje nikoli kvůli genetické náloži, ale díky adaptaci na zvýšené pracovní zatížení.

V průběhu prenatálního vývoje roste srdce hyperplazií, v průběhu postnatálního vývoje kombinací hyperplazie

a hypertrofie. Při hyperplastickém růstu dochází ke zmožení buněk i kapilár a difuzní dráha (vzdálenost mezi dvěma kapilárami) je malá, což je pro daného jedince výhodný stav. U dospělých studenokrevných živočichů, na rozdíl od dospělých savců, existuje hyperplazie po celý život. Hypertrofický růst srdce savců je daleko méně výhodný, protože buňky jsou velké, vzdálenost mezi kapilárami se prodlužuje, difuzní dráha je tedy delší, což znamená potenciální nebezpečí hypoxie v centru srdeční buňky. Hyperplazie je omezena pouze na velmi krátké období postnatálního života. V průběhu prenatálního vývoje u srdce laboratorních potkanů převažuje hyperplastický růst, směrem k porodu se výrazně zmenšuje a tento proces se zcela zastaví už třetí den po narození. Od tohoto okamžiku roste srdce pouze hypertroficky.

U člověka je podstatně méně dostupných experimentálních dat. Je ovšem známo, že i u člověka existuje postnatální prudký pád proliferace až do dospělosti. Stále zůstává nezodpovězena otázka, zda dospělé srdce je schopno proliferace a jak se dá stimulovat. Důležité je, že v současné době je již známa příčina proliferace – tedy hyperplastického růstu srdce, známa je také příčina hypertrofického růstu a podstatné je, že již známe příčinu ukončení hyperplastického růstu.

S blokádu proliferace je spojena existence tzv. hypokináz, které hrají důležitou roli v modelování regenerace myokardu. Přítomnost hypokináz vede k zastavení proliferace buněk a srdce přechází do hypertrofického růstu. Přechod od hyperplastického k hypertrofickému

růstu srdce odpovídá změnám anaerobního metabolismu charakterizovaného glykolýzou, a změnám oxidativního metabolismu charakterizovaného spotřebou mastných kyselin. Tyto procesy přesně souvisejí se změnou hyperplazie a hypertrofie. Rovněž jsou známy i transkripční faktory a receptory, které se na uvedené změně podílejí.

Adaptace srdce na zátěž

Tato adaptace velmi závisí na stavu srdce – zda je, či není schopno hyperplastického růstu. Experimenty u potkanů prokázaly, že provede-li se konstriktace aorty v postnatálním časném vývoji, tj. tlaková zátěž, dochází ke zvětšování hmotnosti srdce a zvětšování krevního tlaku. Nedochozí však dále ke snížení počtu kapilár, které naopak rostou současně s růstem srdce. Stejně tak nedochází ke změně koncentrace hydroxyprolinu charakterizující proces fibrotizace. „Z toho vyplývá, že výkon provedený v časných fázích postnatálního vývoje v době, kdy je srdce ještě schopno hyperplastického růstu, má daleko lepší šanci na regeneraci než zákrok provedený později,“ uvedl prof. Ošťádal.

U dospělého srdce je adaptace na zátěž velmi komplikovaná, neboť na ni odpovídají všechny části srdeční buňky – membrána, cytoplazma i jádro. Každá tato část buňky odpovídá jinak, záleží na působících stimulech, které ovlivňují signální dráhy cytoplazmy, a dochází k aktivaci transkripčních faktorů. Výsledkem je hypertrofie srdečního svalu. Je-li stimulus fyziologický (sem řadíme normální růst, těhotenství nebo cvičení), dochází ke stimulaci určitých signálních drah a ke vzniku tzv. fyziologické hypertrofie nebo přesněji k fyziologickému růstu. Je-li stimulus patologický, kam se řadí tlaková a objemová zátěž, dochází ke stimulaci jiných signálních drah a vzniku patologické hypertrofie.

Tzv. fyziologická hypertrofie je reverzibilní a nedochází k poruše funkce srdce. Patologická hypertrofie je naopak ireverzibilní a zde k poruše srdeční

funkce dochází. Problémem je skutečnost, že část signálních drah je společná pro fyziologický i patologický stimulus, a proto odlišit oba typy adaptace je velmi obtížné, protože jeden může přecházet v druhý.

Při fyziologických stimulech může být fyzická zátěž mírná bez hypertrofie, kdy se srdce adaptuje na momentální zvýšenou pracovní zátěž, nebo intenzivní s hypertrofií, která ve svém důsledku vede ke vzniku tzv. atletického srdce. U patologického stimulu zpočátku dochází k rozvoji adaptivní hypertrofie, ale při delším působení tohoto stimulu dochází k rozvoji patogenetických mechanismů, jako je snížení hustoty kapilár, zvýšení oxidačního stresu, přetížení buňky vápníkem, apoptóza, zánět a v konečném důsledku nastává patologická hypertrofie neboli srdeční selhání. Patologická hypertrofie není reverzibilní. I v situaci, kdy je stimulus odstraněn a hmotnost srdeční komory se vrátí k normě, její kvalita přesto zůstává trvale změněná. Při hypertrofii dochází ke zvýšení obsahu kolagenu, a tedy k fibróze. V situaci, kdy hmotnost srdeční komory je již normální, fibrózní proces zůstává zachován, čili při tzv. reverzibilitě hmotnosti kvalita myokardu zůstává trvale změněná.

Adaptace srdce na zátěž není ovlivněna pouze jeho vývojem, ale také pohlavím. Hypertrofická odpověď samičího myokardu na cvičení je mnohem větší než u myokardu samčího. Zajímavou se také jeví otázka tzv. dobrovolné zátěže podle pohlaví. Experiment u myši prokázal, že cvičení simulované během myši v bubnu, měřeno jako uražená průměrná vzdálenost za den, bylo u samic více než dvakrát vyšší než u samců. Rovněž i čas strávený cvičením byl u samic významně vyšší než u samců.

Kardioprotektivní vliv fyzické aktivity

O prospěšnosti cvičení není napříč odbornou i laickou veřejností pochyb. Až v nedávné době byl tento fenomén jas-

něn i na molekulární úrovni. Byly popsány procesy, které se dějí v srdci při fyzické aktivitě. První experimentální studie na uvedené téma se datují rokem 1978, kdy se potvrdilo, že srdce potkanů plavajících pět týdnů má o 30 procent menší výskyt infarktů myokardu než zvířata kontrolní. Další experimentální studie potvrzující kardioprotektivní vliv cvičení byly provedeny až po roce 2000, např. studie dokládající vliv velikosti infarktu myokardu cvičícího a necvičícího potkana, kde se ukázalo, že velikost infarktu cvičícího potkana byla podstatně menší než u potkana necvičícího.

Jak je to s adaptací srdce u člověka

V současné fázi výzkumu u lidí stále chybí stanovení optimální intenzity a trvání fyzické aktivity a chybí i objasnění vztahu mezi mírou kardioprotekce a vznikem srdeční hypertrofie.

„Co to tedy způsobuje? Proč cvičení zvyšuje protekci myokardu proti ischemickému poškození?“ ptá se prof. Ošťádal. Problematiku následně objasnil pomocí tzv. mitochondriálního póru na vnitřní mitochondriální membráně. Opakovaně se ukázalo, že otevření tohoto póru vede k ischemicko-reperfuznímu poškození všech živočichů včetně člověka. Blokáda mitochondriálního póru tedy má protektivní vliv. Cvičení snižuje maximální rychlost otevření tohoto póru, a kardioprotektivní efekt cvičení se tak řadí mezi další protektivní vlivy.

Závěrem prof. Ošťádal shrnul, že proliferace myocytů je vývojově kombinovaný proces a normální růst srdce je kombinací hyperplazie a hypertrofie. Způsob adaptace srdce na zátěž závisí na věku a pohlaví. Připomněl, že rozdíl mezi fyziologickým růstem a patologickou hypertrofií není jednoznačný, signální dráhy se často překrývají. „Kardioprotektivní mechanismy fyzické aktivity zahrnují adaptaci mitochondrií. Jednoznačně tedy platí, že musíme cvičit,“ zdůraznil prof. Ošťádal.