

# Trening fizyczny jako skuteczny sposób ochrony serca przed niedokrwieniem

Physical training as an effective way to protect the heart against ischaemia

Iwona Korzeniowska-Kubacka

Klinika Rehabilitacji Kardiologicznej i Elektrokardiologii Nieinwazyjnej, Instytut Kardiologii, Warszawa

## Streszczenie

Wyniki badań eksperymentalnych na zwierzętach wskazują na to, że regularne ćwiczenia fizyczne mogą ochronić, zahartować serce przed uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym (IR). Nie jest pewne, czy mechanizm komórkowy jest dokładnie ten sam co w przypadku hartowania niedokrwieniem, ale ostateczny efekt jest identyczny — bodziec stresowy, w tym wypadku powtarzany wysiłek, pozostawia w sercu „pamięć” przekładającą się na zwiększoną odporność na niedokrwienie. Obecnie precyzyjny mechanizm odpowiedzialny za kardioprotekcję indukowaną treningiem nie jest jasny. Rozważa się licznych kandydatów tej kardioprotekcji, włączając w to: rozwój krążenia obocznego, wzrost białek stresu SE, zwiększenie aktywności COX-2, wzrost stężenia białek szoku termicznego HSP72, zwiększenie aktywności kanałów mitoK-ATP i sarcoK-ATP oraz wzrost zdolności antyoksydacyjnej mięśnia sercowego. Wyniki dotychczasowych badań sugerują, że aktywność enzymów antyoksydacyjnych, a zwłaszcza manganowej dyzmutazy ponadtlenkowej MnSOD, i wzrost ekspresji sarcoK-ATP odgrywają rolę w kardioprotekcji wywołanej wysiłkiem. Być może są też inne mechanizmy odpowiedzialne za ten rodzaj kardioprotekcji, jednak wymaga to przeprowadzenia dalszych badań w tym zakresie. W niniejszej pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na ten temat.

**Słowa kluczowe:** hartowanie serca treningiem fizycznym, mechanizmy hartowania wysiłkiem

## Abstract

The findings from experimental animal studies show that regular physical trainings can protect via preconditioning the heart against the ischaemia-reperfusion (IR) injury. It is not clear if the cellular mechanism is the same as in the case of ischaemic preconditioning, but the final effect is the same, i.e. a stress stimulus, in this case a repeated effort leaves the heart with the 'memory', which translates into an increased resistance to ischaemia. At present, the precise mechanism responsible for training-induced cardioprotection is not clear. Candidate factors responsible for this cardioprotection are numerous and include collateral circulation development, enhanced ER stress proteins, increased COX-2 activity, increased heat shock protein (HSP-72) levels, increased activity of mitoK-ATP and sarcoK-ATP channels, and increased myocardial antioxidative capacity. The studies performed so far have suggested that MnSOD activity and increased sarcoK-ATP expression did play a role in exercise-induced cardioprotection. There may exist some other mechanisms responsible for this type of cardioprotection, but finding them will be possible only through further relevant studies. The paper presents the up-to-date knowledge in this field.

**Key words:** exercise-induced myocardial preconditioning, mechanisms of exercise-induced preconditioning

Kardiol Pol 2011; 69, supl. III: 75–79

---

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Iwona Korzeniowska-Kubacka, Klinika Rehabilitacji Kardiologicznej i Elektrokardiologii Nieinwazyjnej, Instytut Kardiologii, ul. Alpejska 42, 04–628 Warszawa, tel: +48 22 343 43 51; faks: +48 22 343 45 19, e-mail: drkubacka@wp.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

## WSTĘP

Już 25 lat temu Murry i wsp. [1] wykazali, że liczne, krótkie epizody niedokrwienia mogą chronić serce przed kolejnym długim epizodem niedokrwienia. Zjawisko to nazwali *ischemic preconditioning*, czyli hartowanie niedokrwieniem. Jego występowanie potwierdzono w przypadku bólów wieńcowych poprzedzających wystąpienie zawału serca (MI) (*preinfarction angina*), zmniejszenia wysiłkowych dolegliwości dławicowych podczas wysiłku kontynuowanego mimo ich wystąpienia (*warm up angina*) oraz w trakcie zabiegów przezskórnej angioplastyki wieńcowej i pomostowania aortalno-wieńcowego [2]. Mniej inwazyjnym sposobem hartowania mięśnia sercowego, i być może jedynym skutecznym klinicznie, może być hartowanie wysiłkiem fizycznym. Nie jest pewne, czy mechanizm komórkowy jest dokładnie ten sam co w przypadku hartowania niedokrwieniem, ale ostateczny efekt jest identyczny — bodziec stresowy, w tym przypadku powtarzany wysiłek, pozostawia w sercu „pamięć” przekładającą się na zwiększoną odporność na niedokrwienie. Bezpośrednich dowodów świadczących o możliwości hartowania mięśnia sercowego poprzez trening fizyczny dostarczają jedynie badania eksperymentalne na zwierzętach. Ich wyniki wskazują na to, że regularne ćwiczenia mogą ochronić, zahartować serce przed uszkodzeniem niedokrwienno-reperfuzyjnym (IR, *ischaemia-reperfusion*).

## KARDIOPROTEKCYJNA ROLA REGULARNEJ AKTYWNOŚCI FIZYCZNEJ U LUDZI

Dotychczas nie ma dowodów świadczących bezpośrednio o możliwości hartowania serca przed uszkodzeniem IR. Dowodów pośrednich dostarczają badania epidemiologiczne. W ponad 40 badaniach obserwacyjnych i epidemiologicznych wykazano odwrotną zależność między aktywnością fizyczną a ryzykiem choroby niedokrwiennej serca. Wśród tych badań znajduje się ponad 100 opublikowanych raportów, z których prawie 75% potwierdza odwrotną zależność między aktywnością fizyczną i dobrą sprawnością fizyczną a ryzykiem wystąpienia MI. Metaanalizy dowodzą, że wśród osób uczestniczących w tych badaniach, prowadzących siedzący tryb życia, stwierdzono 2-krotnie większą częstość zgonów z powodu choroby niedokrwiennej serca, w porównaniu z uczestnikami bardziej aktywnymi fizycznie. Natomiast najmniej sprawne fizycznie osoby były narażone na ok. 5-krotnie większe ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca w porównaniu z osobami o największej sprawności fizycznej. Na podstawie tych danych ustalono, że jest konieczna co najmniej 30-minutowa umiarkowana aktywność fizyczna, najlepiej codziennie lub przez większą część tygodnia. A zatem regularne ćwiczenia fizyczne mogą stanowić swoistą fizjologiczną „polisę ubezpieczeniową” przeciwko uszkodzeniu IR [3].

## ROLA KRÓTKO- I DŁUGOTERMINOWYCH ĆWICZEŃ W KARDIOPROTEKCJI

W badaniach eksperymentalnych wykazano, że ćwiczenia wytrzymałościowe zwiększają tolerancję na niedokrwienie u zwierząt obojga płci [4–6]. Trening wytrzymałościowy zwiększa zdolność do wykonywania wysiłku zarówno submaksymalnego, jak i maksymalnego, co objawia się zdolnością do dłuższego wykonywania ćwiczeń przy podobnym obciążeniu. Poprawa wytrzymałości jest spowodowana większą dostępnością tlenu do ćwiczących mięśni, większym udziałem procesów tlenowych, wzrostem ilości glikogenu w mięśniach, mniejszym stężeniem mleczanów, podwyższeniem progu dla przemian beztlenowych oraz mniejszym iloczynem częstotliwości rytmu serca i ciśnienia tętniczego dla określonego wysiłku fizycznego, co sugeruje mniejsze zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen dla danego poziomu pracy [3]. Interesujące jest to, że niektórzy badacze wykazali, iż krótkie treningi, przez 3–5 kolejnych dni powodują taką samą kardioprotekcję jak treningi długoterminowe (tygodnie, miesiące) [5]. W badaniu Demirela i wsp. [7] porównano zwierzęta z 3 grup: kontrolnej, ćwiczącej przez 3 i 5 kolejnych dni 60 min dziennie na bieżni. Serca zwierząt były poddawane *in vivo* protokołowi IR, czyli uszkodzeniu niedokrwienno-reperfuzyjnemu w warunkach eksperymentu. Zwierzęta (szczury) były znieczulane, wentylowane mechanicznie, a następnie poddane torakotomii. Dokonywano okluzji gałęzi przedniej zstępującej lewej tętnicy wieńcowej przez 30 min, po której następował 30-minutowy okres reperfuzji. Badano funkcję mięśnia sercowego zwierząt w okresie niedokrwienia i reperfuzji. U zwierząt ćwiczących z obu grup występowała lepsza funkcja mięśnia sercowego (wyższe ciśnienie wewnątrzkomorowe) w czasie protokołu IR, w porównaniu z grupą kontrolną [7]. Natomiast Bowles i Starnes [8] wykazali, że serca izolowane ze zwierząt, które trenowały 5 dni w tygodniu przez 11–16 tygodni, charakteryzowały się lepszą kurczliwością i mniejszą sztywnością rozkurczową lewej komory po globalnym niedokrwieniu, w porównaniu ze zwierzętami, które nie trenowały. Z kolei w badaniach Powersa i wsp. [6] zwierzęta trenowały 4 dni w tygodniu przez 10 tygodni na bieżni i były poddane protokołowi IR. Wykazano, że długoterminowy trening spowodował poprawę wydolności mięśnia sercowego u zwierząt poddanych niedokrwieniu i reperfuzji.

## ROLA INTENSYWNOŚCI ĆWICZEŃ W KARDIOPROTEKCJI

Intensywność wysiłku może być zdefiniowana w kategoriach bezwzględnych i względnych. Bezwzględne natężenie wysiłku odzwierciedla szybkość wydatkowania energii podczas wysiłku i jest zwykle wyrażana w MET-ach. Równoważnik metaboliczny MET jest jednostką spoczynkowego poboru tlenu (ok. 3,5 ml/kg/min). Względne natężenie wysiłku wyraża-

ne jest jako odsetek maksymalnej częstotliwości rytmu serca lub jako odsetek maksymalnego zużycia tlenu  $VO_2\max$ . Ćwiczenia o małej intensywności to ćwiczenia do 40%  $VO_2\max$ , średniej — 40–60%  $VO_2\max$ , a dużej intensywności — powyżej 60%  $VO_2\max$  [3]. Nie jest jasne, czy ćwiczenia o niskiej intensywności mogą zwiększyć tolerancję mięśnia sercowego na uszkodzenie IR. Starnes i wsp. [9] trenowali szczury na bieżni z intensywnością 55–60%  $VO_2\max$  40 min dziennie, 5 dni w tygodniu przez 16 tygodni. Zwierzęta z grupy kontrolnej nie ćwiczyły. Następnie serca szczurów były wyizolowane oraz poddane niedokrwieniu i reperfuzji. Autorzy wykazali, że trening 55–60%  $VO_2\max$  jest poniżej progu intensywności potrzebnej do kardioprotekcji zapobiegającej uszkodzeniu IR mięśnia sercowego. Natomiast Lennon i wsp. [10] trenowali szczury z umiarkowaną intensywnością (60 min, 55%  $VO_2\max$ ) i wysoką intensywnością (60 min, 75%  $VO_2\max$ ). Wyniki porównano z grupą kontrolną, która nie ćwiczyła. Serca szczurów były wyizolowane i poddane protokołowi IR. Wykazano, że grupa ćwicząca z umiarkowaną i wysoką intensywnością osiągnęła istotnie większą objętość wyrzutową i minutową serca w porównaniu z grupą kontrolną. Nie było istotnych różnic między grupami trenującymi. A zatem oba treningi spowodowały porównywalną ochronę przed uszkodzeniem IR [6].

#### **CZAS UTRZYMYWANIA SIĘ KARDIOPROTEKCJI PO PRZERWANIU ĆWICZEŃ**

W większości badań wykazano, że ćwiczenia wytrzymałościowe są kardioprotekcyjne. Jednak nie wiadomo, jak długo utrzymuje się ten kardioprotekcyjny efekt. Lennon i wsp. [10] kwalifikowali szczury do 5 grup: kontrolnej, kontynuującej ćwiczenia po 1-dniowej, 3-dniowej, 9-dniowej i 18-dniowej przerwie. Autorzy wykazali na podstawie badania stężenia enzymów antyoksydacyjnych i białek szoku termicznego HSP72, że kardioprotekcja indukowana wysiłkiem utrzymała się 9 dni od zaprzestania ćwiczeń, a po 18 dniach zanikała.

#### **MOŻLIWE MECHANIZMY KARDIOPROTEKCJI WYWOŁANEJ TRENINGIEM FIZYCZNYM**

Obecnie mechanizmy molekularne odpowiedzialne za kardioprotekcję indukowaną wysiłkiem nie są do końca poznane. Badacze skupiają się na 8 mechanizmach, które mogą odpowiadać za kardioprotekcyjny efekt ćwiczeń:

- zmiany w anatomii naczyń wieńcowych;
- indukcja białek szoku termicznego HSPs w miokardium;
- wzrost aktywności cyklooksygenazy COX-2 w mięśniu sercowym;
- wzrost białek stresu w siateczce endoplazmatycznej (SE);
- wzrost produkcji tlenu azotu;
- wzrost aktywności ATP-zależnych kanałów potasowych w mitochondriach;
- wzrost aktywności ATP-zależnych kanałów potasowych w sarkolemme;
- wzrost zdolności antyoksydacyjnej miokardium.

#### **Zmiany w anatomii naczyń wieńcowych**

Rozwój krążenia obocznego może zredukować ryzyko uszkodzenia niedokrwiennego przez podtrzymanie perfuzji mięśnia sercowego poprzez krążenie oboczne. Ćwiczenia długoterminowe (miesiące, lata) mogą przyczynić się do rozwoju angiogenezy (modele zwierzęce). Kilkudniowe ćwiczenia również mogą spowodować kardioprotekcję, jednak obecnie nie ma dowodów na to, że rozwój krążenia obocznego występuje w pierwszych kilku dniach treningów. Zatem angiogeneza nie jest najmocniejszym argumentem w wyjaśnieniu kardioprotekcji poprzez krótkotrwały trening [11, 12].

#### **Indukcja białek szoku termicznego HSPs w miokardium**

Wiadomo, że wzrost stężenia białek szoku termicznego HSPs może chronić komórki przed różnego rodzaju stresem, w tym uszkodzeniem IR. Są dowody na to, że białka HSP27, HSP90, jak również inne HSPs, a zwłaszcza HSP72, odpowiadają za ochronę komórek przed uszkodzeniem IR. Mechanizm, przez który HSP72 chroni miokardium przed uszkodzeniem IR, jest nadal przedmiotem badań. Białka HSP72 są zaangażowane w syntezę, transport i degradację białek [13]. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że nadmierna ekspresja białek HSP72 chroni serce przed uszkodzeniem IR [14]. Obecnie dobrze udokumentowano fakt, że trening fizyczny ułatwia ekspresję białek HSP72 w sercu, czego rezultatem jest 3–5-krotny wzrost stężenia tych białek pod wpływem ćwiczeń fizycznych [15]. Wyniki badań dotyczące mechanizmów tej kardioprotekcji są kontrowersyjne. Uważa się, że wzrost HSPs chroni serce przed uszkodzeniem IR poprzez zwiększenie zdolności antyoksydacyjnej. Istnieją jednak również badania, w których wykazano, że HSP72 chronią mitochondria przed uszkodzeniem IR i powodują ochronę komórki przed apoptozą [12]. Jednak w dwóch niezależnych badaniach stwierdzono, że trening może chronić przed uszkodzeniem IR, bez wzrostu stężenia HSPs. Zwłaszcza Tylor i wsp. [16] udowodnili, że kardioprotekcja wywołana wysiłkiem może być osiągnięta bez wzrostu stężenia HSP72. Również w badaniach Powersa i wsp. [12] wykazano, że indukcja białek szoku termicznego HSP10, 27, 40, 60, 72, 73 i 90 nie jest niezbędna do osiągnięcia kardioprotekcji pod wpływem wysiłku.

#### **Wzrost aktywności cyklooksygenazy COX-2 w mięśniu sercowym**

Cyklooksygenaza-2 jest enzymem uczestniczącym w biosyntezie prostaglandyn katalizującym przemianę kwasu arachidonowego do prostaglandyn. Cyklooksygenaza-2 jest indukowana przez stres komórki i uważa się, że COX-2 jest niezbędna, by osiągnąć późną fazę hartowania (HN) [17]. Ponadto postuluje się, że COX-2 indukuje syntazę tlenu azotu (iNOS, *induced nitric oxide synthase*) w szlaku ochronnym późnej fazy hartowania, ekspresja iNOS i COX-2 są zatem niezbędne do osiągnięcia korzyści kardioprotekcyjnych tej fazy hartowania [18].

W badaniach Powersa i wsp. [12] wykazano, że trening fizyczny nie powoduje wzrostu COX-2 i iNOS w sercach szczurów. Autorzy sugerują zatem, że wzrost COX-2 i/lub iNOS nie jest niezbędny do kardioprotekcji wywołanej wysiłkiem przeciwko uszkodzeniu IR. Ponadto fakt, że nie udowodniono, iż COX-2 i iNOS są niezbędne, sugeruje, że mediatory kardioprotekcji indukowanej wysiłkiem i niedokrwieniem się różnią.

### **Wzrost białek stresu w siateczce endoplazmatycznej**

Pojawiają się wyniki badań, które wskazują, że białka stresu w SE uczestniczą w kardioprotekcji przeciwko uszkodzeniu IR. Dysfunkcja siateczki endoplazmatycznej może zapoczątkować zarówno mitochondrialną, jak i mitochondrialnie niezależną śmierć komórki [19]. Dwa białka stresu SE mogą się przyczyniać do kardioprotekcji: Grp78 i Grp94. Wykazano, że białka te chronią hodowlę kardiomiocytów przed obciążeniem wapniem i przed stresem oksydacyjnym oraz powodują zmniejszenie nekrozy i apoptozy indukowanej IR. Dlatego sugeruje się, że ekspresja białek stresu spowodowana wysiłkiem może powodować ochronę SE w czasie IR, i tym samym — warunkować kardioprotekcję indukowaną wysiłkiem [12, 20]. Natomiast Powers i wsp. [12] wykazali, że trening fizyczny nie podnosi stężenia białek stresu i nie redukuje poziomu kaspazy-12 w SE, a w związku z tym — wzrost stężenia białek stresu nie jest niezbędny do osiągnięcia kardioprotekcji wywołanej treningiem.

### **Wzrost produkcji tlenu azotu**

Tlenek azotu odgrywa podwójną rolę — jako inicjator i mediator kardioprotekcji. Choć w kilku badaniach wykazano wzrost dostępności tlenu azotu w kardioprotekcji, to tylko w dwóch udowodniono jego wpływ na kardioprotekcję indukowaną wysiłkiem. Rezultaty tych dwóch badań są sprzeczne. Babai i wsp. [21] wykorzystali protokół IR *in vivo* i wykazali, że ćwiczenia podnoszą stężenie tlenu azotu, co może się przyczyniać do redukcji groźnej arytmii w czasie niedokrwienia. Ponadto kardioprotekcja indukowana wysiłkiem była znoszona przez inhibitor tlenu azotu, więc autorzy konkludują, że tlenek azotu jest mediatorem kardioprotekcji wywołanej wysiłkiem. Natomiast Taylor i wsp. [22] udowodnili na sercach szczurów wyprzeżonych *in vitro*, że kardioprotekcja indukowana wysiłkiem następowała także wtedy, gdy produkcja tlenu azotu była zablokowana. Wykorzystanie modeli zwierzęcych różnych gatunków mogło wpływać na różnice w wynikach badań. Babai i wsp. [21] używali psów *in vivo*, a Taylor i wsp. [22] — szczurów *in vitro*. Istnieje więc potrzeba przeprowadzenia dalszych badań w celu pełnego wyjaśnienia roli tlenu azotu w kardioprotekcji indukowanej wysiłkiem.

### **Wzrost aktywności ATP-zależnych kanałów potasowych w mitochondriach**

Kanały potasowe ATP-zależne w mitochondriach (mitoK-ATP) są ważnymi mediatorami hartowania niedokrwieniem prze-

ciwko uszkodzeniu reperfuzyjnemu. Rola tych kanałów w kardioprotekcji wywołanej wysiłkiem pozostaje niewyjaśniona. Brown i wsp. [4] stwierdzili, że kanały ATP-zależne w mitochondriach nie są zasadniczym mediatorem kardioprotekcji indukowanej wysiłkiem. Z kolei Domenach i wsp. [23] wykazali, że we wczesnej fazie kardioprotekcji wywołanej wysiłkiem pośredniczą kanały mitochondrialne. Badacze używali kwasu 5-hydroksydekanowego jako specyficznego inhibitora tych kanałów. Jednak kilku autorów kwestionuje specyficzność tego związku i formułowanie wniosków na podstawie tych badań [5]. A zatem również w tej kwestii są potrzebne dalsze badania.

### **Wzrost aktywności ATP-zależnych kanałów potasowych w sarkolemnie**

Kanały potasowe ATP-wrażliwe w sarkolemnie zostały odkryte w 1983 r. Ich rolą jest modulowanie otwarcia kanałów potasowych w odpowiedzi na czynniki aktywujące, takie jak przemijające niedokrwienie, wzrost adenozyiny, wzrost MgADP, jak również aktywacja kinazy proteinowej [12]. Liczni badacze udowodnili, że farmakologiczne otwarcie kanałów potasowych (sarcoK-ATP) ułatwia wypływ potasu z kardiomiocytów i powoduje kardioprotekcję w czasie uszkodzenia IR [24]. Otwarte kanały potasowe chronią komórkę mięśnia sercowego przed uszkodzeniem IR poprzez skrócenie potencjału czynnościowego, co hamuje napływ wapnia do komórki i zapobiega przetładowaniu jej wapniem [24]. Dotąd tylko Brown i wsp. [25] wykazali, że trening powoduje wzrost ekspresji kanałów potasowych sarcoK-ATP w kardiomiocytach. Ponadto dowiedli, że farmakologiczna blokada kanałów potasowych w wyizolowanych i perfundowanych sercach ogranicza korzyści wynikające z kardioprotekcji wywołanej wysiłkiem [4]. Interesujący jest fakt, że u żeńskich osobników zwierzęcych występuje większa gęstość ATP-zależnych kanałów potasowych w porównaniu z osobnikami męskimi [25]. Istnieją badania, w których wykazano, że to estrogeny mogą wpływać na ekspresję tych kanałów [6].

### **Wzrost zdolności antyoksydacyjnej miokardium**

Badacze sugerują, że korzyści kardioprotekcyjne z ćwiczeń mogą przynajmniej częściowo spowodować redukcję produkcji wolnych rodników tlenowych i wzrost zdolności antyoksydacyjnej mięśnia sercowego [7, 10]. Istnieją dowody na to, że wysiłek uruchamia enzymy antyoksydacyjne, które przyczyniają się do kardioprotekcji. W związku z tym zarówno krótko-, jak i długoterminowy trening przyczynia się do wzrostu zdolności antyoksydacyjnej, która odgrywa kluczową rolę w osiągnięciu kardioprotekcji spowodowanej uszkodzeniem IR [5]. Kardiomiocyty zawierają sieć systemów antyoksydacyjnych, które zmniejszają nasilenie zmian spowodowanych wolnymi rodnikami tlenowymi. Podstawową linię obrony stanowią manganowa dyzmutaza ponadtlenkowa (MnSOD), peroksydaza glutationu i katalaza. Wielu badaczy zajęło się wpływem treningu wytrzymałościowego na endogenne en-

zymy antyoksydacyjne; uzyskane przez nich wyniki są sprzeczne. Jedne wykazały, że trening wytrzymałościowy powoduje wzrost zdolności antyoksydacyjnej mięśnia sercowego (39 publikacji), z kolei inni badacze nie stwierdzili tego efektu (46 publikacji) [5]. Być może było to spowodowane różnicami metodologicznymi tych badań, włączając w to intensywność treningu, czas trwania, biochemiczne techniki użyte do analiz, różnice gatunkowe oraz czas od ostatniej sesji treningowej do uzyskania tkanek do badań. Ponadto kardiomiocyty posiadają też inne systemy enzymatyczne (thio-redoxin, glutaredoxin, peroxiredoxin), uczestniczące w reakcjach na stres oksydacyjny [5]. A zatem systemy antyoksydacyjne w mięśniu sercowym są złożone i istnieje potrzeba dalszych badań, by ustalić, czy wszystkie, czy tylko niektóre spośród nich mogą przyczynić się do kardioprotekcji spowodowanej treningiem fizycznym.

## PODSUMOWANIE

W ostatnich latach osiągnięto znaczący postęp w określaniu mechanizmów odpowiedzialnych za kardioprotekcję spowodowaną treningiem fizycznym. Jednak wiele pytań z tego zakresu nadal pozostaje bez odpowiedzi i wymaga przeprowadzenia dalszych badań. W dotychczasowych badaniach eksperymentalnych wykazano, że regularne dawki ćwiczeń chronią serce przed uszkodzeniem IR na wszystkich etapach, łącznie z MI. Obecnie precyzyjny mechanizm odpowiedzialny za kardioprotekcję indukowaną treningiem nie jest jasny. Rozważa się licznych kandydatów tej kardioprotekcji. Na podstawie dotychczasowych badań spośród tych mechanizmów sugeruje się, że wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych, w tym MnSOD, i wzrost ekspresji sarcoK-ATP odgrywają ważną rolę w kardioprotekcji wywołanej wysiłkiem. W ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano, że mitochondria uczestniczą w adaptacji biochemicznej serca, w odpowiedzi na trening wytrzymałościowy, prowadząc do zmniejszenia podatności kardiomiocytów na apoptozę spowodowaną wolnymi rodnikami tlenowymi. Jednak mechanizmy zachodzące w mitochondriach pozostają nieznane i wymagają dalszych badań [5]. Nadal nie wiadomo, czy hartowanie niedokrwieniem i hartowanie wysiłkiem fizycznym to wynik tego samego endogennego mechanizmu kardioprotekcyjnego. Mechanizmy I i II fazy hartowania niedokrwieniem są dość dobrze poznane. Wydaje się, że dla II fazy protekcji ważne są iNOS, COX-2 i enzymy antyoksydacyjne. Na podstawie dotychczasowych badań eksperymentalnych udział iNOS i COX-2 w hartowaniu wysiłkiem jest kontrowersyjny, natomiast wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych jest wspólny dla obu form kardioprotekcji. Być może istnieje też inne mechanizmy odpowiedzialne za ten rodzaj kardioprotekcji, jednak wymaga to przeprowadzenia dalszych badań w tym zakresie.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

## Piśmiennictwo

1. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA et al. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*, 1986; 74: 1124–1136.
2. Kopff A, Drożdż J. Hartowanie mięśnia sercowego. *Forum Kardiol*, 2003; 8: 11–17.
3. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA et al. Exercise standarts for testing and training. A statement for healthcare professionals. From the American Heart Association. *Circulation*, 2001; 104: 1694–1740.
4. Brown DA, Chicco AJ, Jew KN et al. Cardioprotection afforded by chronic exercise is mediated by the sarcolemmal, and not the mitochondrial isoform of the KATP channel in rat. *J Physiol*, 2005; 569: 913–924.
5. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med*, 2009; 39: 923–935.
6. Powers SK, Demirel HA, Vincent HK et al. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *Am J Physiol*, 1998; 275: R1468–R1477.
7. Demirel HA, Powers SK, Zergeroglu MA et al. Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *J Appl Physiol*, 2001; 91: 2205–2212.
8. Bowles DK, Starnes JW. Exercise training improves metabolic response after ischemia in isolated working rat heart. *J Appl Physiol*, 1994; 76: 1608–1614.
9. Starnes JW, Tylor RP, Ciccolo JT. Habitual low-intensity exercise does not protect against myocardial dysfunction after ischemia in rats. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2005; 12: 169–174.
10. Lennon SL, Quindry J, Hamilton KL et al. Loss of exercise-induced cardioprotection after cessation of exercise. *J Appl Physiol*, 2004; 96: 1299–1305.
11. Laughlin MH, Oltman CL, Bowles DK et al. Exercise training-induced adaptation in the coronary circulation. *Med Sci Sports Exerc*, 1998; 30: 352–360.
12. Powers SK, Quindry JC, Kavazis AN. Exercise-induced cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Free Radical Biol Med*, 2007; 44: 93–201.
13. Powers SK, Locke M, Demirel HA. Exercise, heat shock proteins and myocardial protection from I-R injury. *Med Sci Sports Exerc*, 2001; 33: 386–392.
14. Suzuki K, Murtuza B, Sammut IA et al. Heat shock protein 72 enhances manganese superoxide dismutase activity during myocardial I-R injury associated with mitochondrial protection and apoptosis reduction. *Circulation*, 2002; 106: 1270–1276.
15. Demirel HA, Hamilton KL, Shanely RA et al. Age and attenuation of exercise-induced myocardial HSP72 accumulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003; 285: H1609–H1615.
16. Taylor RP, Harris MB, Starnes JW. Acute exercise can improve cardioprotection without increasing heat shock protein content. *Am J Physiol*, 1999; 276: H1098–H1102.
17. Bolli R. Preconditioning: a paradigm shift in the biology of myocardial ischemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007; 292: H19–H27.
18. Adderley SR, Fitzgerald DJ. Oxidative damage of cardiomyocytes is limited by extracellular kinases 1/2-mediated induction of cyclooxygenase-2. *J Biol Chem*, 1999; 274: 5038–5046.
19. Wu J, Kaufman RJ. From acute ER stress to physiological roles of the unfolded protein response. *Cell Death Differ*, 2006; 13: 374–384.
20. Vitadello M, Penzo D, Petronilli V et al. Overexpression of the stress protein Grp94 reduces cardiomyocyte necrosis due to calcium overload and simulated ischemia. *FASEB J*, 2003; 17: 923–925.
21. Babai L, Szigeti Z, Parrat JR et al. Delayed cardioprotective effects of exercise in dogs are aminoguanidine sensitive: possible involvement of nitric oxide. *Clin Sci*, 2002; 102: 435–445.
22. Taylor RP, Olsen ME, Starnes JW. Improved postischemic function following acute exercise is not mediated by nitric oxide synthase in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007; 292: H601–H607.
23. Domenach R, Macho P, Schwarze H et al. Exercise-induced early and late preconditioning in dogs. *Cardiovasc Res*, 2002; 55: 561–566.
24. Venditti P, Di Meo S. Antioxidants tissue damage and endurance in trained and untrained young male rats. *Arch Biochem Biophys*, 1996; 331: 63–68.
25. Brown DA, Lynch JM, Armstrong CJ et al. Susceptibility of the heart to ischemia-reperfusion injury and exercise induced cardioprotection are sex-dependent in the rat. *J Physiol*, 2005; 564: 619–630.