

1.1. Morfologiczne i funkcjonalne aspekty mikrokrążenia skórniego

Mikrokrążenie to sieć naczyń zawarta między tętniczką końcową a żyłką (Ziaja 1997; Grodzicki i wsp. 2003). W skład mikrokrążenia wchodzi małe naczynia, ułożone szeregowo lub równoległe, zintegrowane w podstawowe elementy funkcjonalne, tzw. jednostki mikrokrążenia. W skład takiej jednostki wchodzi: tętniczki, metaarteriole (kanały preferencyjne, łączące arteriole bezpośrednio z wenulami), zwieracze przedkapilarne, kapilary, żyłki, zespolenia tętniczo-żylnie oraz naczynie chłonne (Vinik i wsp. 2001; Konturek 2007).

Strukturalna i funkcjonalna integralność mikrokrążenia zapewnia utrzymanie przepływu krwi, dotlenienie tkanek, dostawy substancji odżywczych i prawidłową termoregulację (Klonizakis i wsp. 2011). Główną funkcją łożyska skórniego jest termoregulacja, ale naczynia skórne biorą również udział w gojeniu ran, kontroli reakcji zapalnych i utrzymaniu tkankowej homeostazy (Tew i wsp. 2012). Około 90% skórnych przepływów odpowiada za termoregulację, a pozostała część, czyli około 10%, za potrzeby metaboliczne skóry (Braverman 2000). W spoczynku przepływ krwi w skórze wynosi około 5% pojemności minutowej serca ($0,25 \text{ l} \times \text{min}^{-1}$), a czynnych jest około 25% naczyń mikrokrążenia (Pries i Secomb 2009).

Skóra jest wykładnikiem przemian metabolicznych w organizmie, a zaburzenia w wymianie odżywczej i gazowej przejawiają się w naczyniach skórnych, dlatego też w organie tym mogą być widoczne wczesne etapy wielu chorób krążeniowo-oddechowych i metabolicznych lub też efekty leczenia tych schorzeń (Shamin-Uzzaman i wsp. 2002).

Przepływ krwi zależy od stanu napięcia naczyń, które jest kontrolowane przez miejscową autoregulację, stymulację neurogeną oraz czynniki humoralne (Vinik i wsp. 2001). W mikrokrążeniu skórnym przepływ jest zdominowany przez lokalne, spontaniczne wahania oporu, które są niezależne od mechanizmów centralnych (Carolan-Ress i wsp. 2002). Ta autoregulacja miogenna oparta jest na zasadzie, że

rozciąganie ściany naczyniowej powoduje skurcz mięśniówki gładkiej i zamknięcie zwieraczy przedwłośniczkowych, a zmniejszenie rozciągania daje odwrotny skutek. W warunkach fizjologicznych czynnikiem decydującym o stopniu rozciągnięcia ściany tętniczej jest ciśnienie transmuralne. Ten typ regulacji jest niezależny od kontroli neurogennej i humoralnej, jednak może być przez tę formę kontroli modyfikowany.

Zarejestrowano również spontaniczne, okresowe zmiany średnicy w najdrobniejszych tętniczkach (tzw. *vasomotion*), które są przyczyną rytmicznych zmian w przepływie krwi (tzw. *flowmotion*) (Kvandal *wsp.* 2006). *Vasomotion* są przypisywane wpływowi pracy serca, zależą od rytmu oddechowego, są związane z aktywnością miogenną, neurogenną (przede wszystkim sympatyczną) oraz aktywnością śródbłonna (Kvandal i *wsp.* 2003, 2006; Kvernmo i *wsp.* 2003). Szacunkowy udział poszczególnych mechanizmów *vasomotion* w kontroli przepływu w mikrokrążeniu osoby zdrowej w spoczynku wynosi: aktywność zależna od śródbłonna – 20%; aktywność neurogenna – 0,04%; mechanizm miogenny – 0,1%; czynność oddechowa i drgania serca – 30–40% (Kvandal i *wsp.* 2006). Rytmiczne ruchy ściany naczynia i wyzwalane nimi zmiany przepływów są widoczne w całym łożysku naczyniowym, jednak w obrębie unaczynienia skórniego są wyjątkowo łatwe do rejestrowania (Nilsson i Aalkjaer 2003; Gryglewska 2010). Oscylacje występują zwłaszcza w obrębie tętniczek oporowych mikrokrążenia, jednak wahania rozmiarów lub napięcia ściany opisywano także w dużych tętnicach, choć nadal pozostaje niejasne, czy jest to to samo zjawisko (Nilsson i Aalkjaer 2003). W odróżnieniu od skurczów mięśni gładkich w innych narządach, wywołujących falę perystaltyczną, rytmika skurczu w naczyniach krwionośnych jest synchroniczna na całej długości tętnicy (Gryglewska 2010). Spontaniczna aktywność naczynioruchowa mięśni gładkich jest jednak modulowana przez wpływy neurogenne oraz zależne od śródbłonna substancje wazodylatacyjne i wazokonstrykcyjne, a napięcie naczyniowe jest zależne od delikatnej równowagi pomiędzy nimi (Spieker i *wsp.* 2006).

Skórne naczynia są unerwione przez gałąź adrenergiczną (zweźającą) i cholinergiczną (system rozszerzający) układu współczulnego. System cholinergiczny jest podstawowym mechanizmem regulującym rozszerzenie naczyń krwionośnych podczas termoregulacji (Kellogg i *wsp.* 1995), ale nerwy cholinergiczne nie są zaangażowane w rozszerzenie naczyń podczas lokalnego ogrzewania (Kellogg i *wsp.* 1995; Kellogg 2006). Reakcja naczyniowa na ciepło lokalne, tzw. odruch włókienkowy (aksonowy), jest wynikiem antydromowego pobudzenia somatycznych, bezielinowych włókien czuciowych C. Impulsy generowane przez bodźce fizyczne, chemiczne i biologiczne są przekazywane dośrodkowo, ale część z nich dochodzi wstecznie do naczyń, powodując ich rozszerzenie za pośrednictwem neuromediatorów wazoaktywnych, takich jak peptyd pochodny genu kalcytoninowego (CGRP), substancja P (SP), kininy lub – w późniejszej fazie – tlenek azotu (NO) (Konturek 2007). Odpowiedzi naczynioruchowe (kontrola średnicy naczynia) mogą być wywołane przez mechanizmy metaboliczne, na przykład niskie nasycenie erytrocytów hemoglobina (Diesen i *wsp.* 2008), degradację ATP do ADP lub adenozyiny (Arciero i *wsp.* 2008), uwalnianie

przez mięśnie potasu jonów wodoru, dwutlenku węgla, fosforu (Dua i wsp. 2009). Jednak bezpośrednio, biochemiczne mechanizmy, za pomocą których śródbłonek naczyniowy reguluje napięcie naczyń, to uwolnienie tlenu azotu (NO), prostacykliny (PGI₂) lub czynników hiperpolaryzujących (EDHF), które modulują napięcie mięśni gładkich naczyń (Holowatz i wsp. 2007a). Prawdopodobnie NO wywiera hamowanie zwrotne na czynniki hiperpolaryzujące (EDHF) i dopiero w przypadku braku tlenu azotu rozszerzenie naczyń zachodzi pod wpływem EDHF (Busse i wsp. 2002). Richards i wsp. (1990) wykazali, że relaksację naczyń w mikrokrążeniu skórnym mogą wywoływać prostaglandyny (PG), jednak Kvandal i wsp. (2003) stwierdzili, że prawdopodobnie nie mają one wpływu na przepływ podstawowy w mikrokrążeniu skórnym i jego regulację. Do substancji naczyniorozszerzających, które nie są wydzielane przez śródbłonek, należą histamina i ciała histaminopodobne, kininy (np. bradykinina) oraz acetylocholina.

Równie ważną rolę w fizjologicznej kontroli napięcia ściany naczyniowej odgrywają substancje wazokonstrykcyjne, czyli obkurczające naczynia krwionośne, produkowane przez śródbłonek – endoteliny (ET-1) (Vanhoutte i wsp. 2005), angiotensyna II (Ang II), noradrenalina (Goto i wsp. 2003) oraz serotonina (Konturek 2007).

Śródbłonek położony jest na styku krwi i ściany naczyniowej. Jeszcze do niedawna traktowany był tylko jako wyściółka naczyniowa, jednak w obecnej chwili wiadomo, że jest to struktura niezbędna do utrzymania prawidłowej budowy i funkcji naczynia (Furchgott i Zawadzki 1980). Kontroluje wymianę substancji między krwią a tkankami i służy jako czujnik fizycznych i chemicznych sygnałów krwi. Pośredniczy w immunologicznej i zapalnej odpowiedzi, reguluje naczyniowy wzrost komórek i – co za tym idzie – strukturę naczyniową. Stanowi „interfejs” między strumieniem krwi w naczyniu a reakcją i adaptacją ściany naczyniowej. Śródbłonek jest zdolny do rejestrowania wywołanego przez przepływ krwi obciążenia mechanicznego i odpowiadania na nie szybkimi zmianami czynności ściany naczyniowej. Reakcje te polegają na rozluźnieniu lub skurczu mięśni gładkich naczyń, co powoduje odpowiednio zwiększenie lub zmniejszenie średnicy naczynia (Huonker i wsp. 1996).

Śródbłonek naczyniowy wytwarza liczne, wymienione wcześniej, parakrynne substancje regulujące funkcje naczyniowe, np. tlenek azotu (NO) (wcześniej rozpoznany jako *endothelium-derived relaxing factor* – EDRF), prostacykliny (PGI₂) – syntetyzowane przez cyklooksygenazy z kwasu arachidonowego, oraz endoteliny (ET-1) (Khan i wsp. 2008).

Zmiany średnicy naczyń, związane z wysiłkiem fizycznym i wywołwanymi przez trening mechanicznymi siłami tarcia, prawdopodobnie będą zależne przede wszystkim od tlenu azotu (Pohl i de Wit 1999). Tlenek azotu (NO) jest to nietrwały, rozpuszczalny w lipidach gaz, syntetyzowany przez komórki śródbłonka naczyniowego z aminokwasu L-argininy do L-cytruliny, przy współudziale śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (eNOS) (Moncada i Higgs 1991). Dyfuzja NO ze śródbłonka do mięśni gładkich naczyń krwionośnych aktywuje cykliczny monofosforan guanozyny (cGMP), który hamuje wejście jonów wapnia do komórki i/lub pompę jonową

(Ca-ATPaza) oraz zwiększa aktywację kanałów potasowych, powodując hiperpolaryzację i w efekcie rozkurcz naczyń (Sessa 2005). Ekspozycja śródbłonna na naprężenie ścinające (siły nożycowe), czyli siłę styczną wywieraną przez przepływ laminarny na powierzchnię śródbłonna, powoduje natychmiastowe uwolnienie tlenu azotu (NO), sygnalizowane przez fosforylację eNOS. Tlenek azotu jest uwalniany pod wpływem bodźców fizjologicznych, np. zwiększenia perfuzji w naczyniu skutkujące wzrostem sił ścinających, lub farmakologicznych, np. acetylocholiny (ACh) (Dimmeler i Zeiher 2003). U ludzi okres półtrwania tlenu azotu to 6–10 sekund. Cząsteczka NO jest rozpowszechnionym w biologii transmitterem informacji w komórce. Oprócz silnego działania naczyniorozszerzającego, przeciwwązkowego i antyproliferacyjnego bierze udział w regulacji funkcji układów nerwowego, pokarmowego, moczowo-płciowego, oddechowego oraz w reakcjach cytotoksycznych i stymulacji immunologicznej (Moncada i Higgs 1991). Wydzielanie NO wzrasta pod wpływem wysiłku fizycznego i to nie tylko w pracujących mięśniach, ale również w tkankach nieaktywnych metabolicznie, co sugeruje, że wzrost wydzielania tlenu azotu podczas wysiłku ma charakter ogólnoustrojowy, a nie miejscowy (Green i wsp. 2002).

Holowatz i wsp. (2007b) zaproponowali, aby funkcje mikrokrążenia skórniego odzwierciedlały uogólnione funkcje mikrokrążenia.

1.2. Laserowa przepływometria dopplerowska

Przepływ krwi w mikrokrążeniu skórnym jest trudny do monitorowania ze względu na niewielkie rozmiary naczyń i zróżnicowanie prędkości poruszania się krwinek (Carolan-Rees i wsp. 2002). Wykorzystywane metody badawcze, takie jak metody izotopowe, termoelektryczne, pletyzmografia fotoelektryczna, kapilaroskopia czy pomiary termowizyjne, mają wiele wad i zalet. Najbardziej obiecująca, z punktu widzenia bezpieczeństwa, powtarzalności i łatwości pomiaru, wydaje się laserowa przepływometria dopplerowska (LDF) (Abbink i wsp. 2001). Opracowana około 1980 roku, jest stosunkowo prostą metodą nieinwazyjnej oceny funkcji śródbłonna naczyń i jako jedna z niewielu metod pozwala na ocenę miejscowego przepływu w mikrokrążeniu skórnym w czasie rzeczywistym w sposób ciągły (Minson i wsp. 2001; Kellog 2006; Minson 2010). Pomiary skórne LDF prezentują perfuzję naczyń włosowatych, tętniczek, żyłek i spłotów naczyniowych. Niewielka część sygnału odzwierciedla perfuzję odżywczą, a znaczna część sygnału perfuzję termoregulacyjną (Bollinger i wsp. 1996; Kvernmo i wsp. 1999; Kvandal i wsp. 2006). Laserowa przepływometria dopplerowska jest jedną z najnowszych metod diagnostycznych, dającą odpowiedź na pytanie, jakiego typu i jak daleko zaawansowane są zmiany w naczyniach mikrokrążenia.

Mimo różnic przestrzennych i niejednorodnego rozkładu sieci kapilarnej w skórze, sygnał LDF wykazuje wysoką korelację z innymi technikami pomiaru skórne-

go przepływu krwi (Abraham i wsp. 2001). LDF może być używany na dowolnej powierzchni skóry i szybko reaguje na zmiany przepływu (Morales i wsp. 2005).

Technika LDF opiera się na zjawisku przesunięcia Dopplera, które występuje, gdy monochromatyczne światło lasera jest rozpraszane przez obiekt w ruchu. W przeszłości źródło światła stanowił laser He-Ne, generujący światło o długości fali 633 nanometry. Dzisiaj używany jest laser diodowy, emitujący falę o długości 780 nanometrów (podczerwień). Zaletą tej długości fali jest penetracja w głębsze warstwy skóry niż w przypadku lasera He-Ne, co powoduje, że wartość pomiarów jest w mniejszym stopniu uzależniona od utlenowania krwi (Morales i wsp. 2005). Sonda pomiarowa składa się z dwóch włókien: jedno dostarcza światło lasera do tkanek, drugie zbiera odbite światło, które zawiera przesunięcie Dopplera (Kvandal i wsp. 2006). Światło zostaje odbite od wszystkich ruchomych elementów krwi, ale ponieważ erythrocyty stanowią około 99% z nich, pomijamy udział pozostałych cząstek. Oprócz źródła światła w przyrządzie znajduje się komputerowy układ przeliczeniowy, który, wykorzystując efekt Dopplera, interpretuje ilość odbitego światła i przekształca w umowne jednostki ukrwienia — PU (*perfusion units*). Całość współpracuje ze standardowym przenośnym lub stacjonarnym komputerem PC. W idealnych warunkach pojedyncza wartość monitorowanej perfuzji odzwierciedla iloczyn koncentracji elementów ruchomych, czyli głównie czerwonych krwinek (RBC) i ich średniej prędkości. Wykazano, że wartość perfuzji podana w jednostkach umownych jest liniowo zależna od średniej prędkości krwinek, a nieliniowo – od ich stężenia (Fredriksson i wsp. 2009).

Jednym z ograniczeń techniki LDF jest brak możliwości wykonywania pomiarów w wartościach bezwzględnych. Używane są, wspomniane wcześniej, umowne jednostki perfuzji (AU – jednostki arbitralne, PU – *perfusion units*), a wartość przepływu pozostaje całkowicie umowna. Nie można interpretować perfuzji jako np. ilości mililitrów na jednostkę masy czy jednostkę czasu. Wartość PU jest wykładnikiem dwóch mierzonych parametrów. Pierwszym z nich jest całkowita liczba elementów morfotycznych krwi, przepływających i odbijających światło lasera (CMBC – *Concentration Moving Blood Cells*). Drugi parametr to średnia prędkość tych elementów (*velocity*). Iloraz obu tych czynników daje umowną wartość PU (Fredriksson i wsp. 2009).

Wykorzystanie laserowej techniki dopplerowskiej jako pierwszy opisał Riva w badaniach przepływu krwi w siatkówce oka królika. Stern natomiast był pionierem badania przepływów skórnych u ludzi (za: Sunderberg 1984). Obecnie laserowa przepływometria dopplerowska wykorzystywana jest w dermatologii, alergologii, chirurgii plastycznej i naczyniowej, onkologii, ale przede wszystkim w diagnostyce i postępowaniu klinicznym w schorzeniach naczyń obwodowych i chorobach metabolicznych (Wright i wsp. 2006).

Podczas badania perfuzji skórnej najczęściej określa się przepływ spoczynkowy (RF) i zero biologiczne (BZ). Natomiast miarą sprawności adaptacyjnej skórno-łożyska naczyniowego są testy prowokacyjne mikrokrążenia, które stanowią odpowiedź na zastosowane naczynioruchowe stymulatory.

Przepływ spoczynkowy (RF) został zdefiniowany jako średnia przepływu krwi w ciągu ostatnich 4 minut przed okluzją (Roche i wsp. 2010). Kvernebo i wsp. (1989) stwierdzili niską przydatność kliniczną strumienia spoczynkowego, jednak w wielu badaniach przepływ spoczynkowy różnicuje badane grupy (Eze i wsp. 1998; Wang i wsp. 2002; Vassalle i wsp. 2003).

Zero biologiczne (BZ) jest średnią pozostałości przepływu po zamknięciu mankietu okluzyjnego. BZ jest rejestrowane jako wartość wyższa niż 0, pomimo zahamowania przez mankiety sfingomanometru napływu tętniczego i odpływu żylnego. Źródła odnotowywanych wartości zera biologicznego są wciąż badane (Stefanovska i wsp. 1999). Przypuszcza się, że nie są bezpośrednio związane z perfuzją, ale są wynikiem ruchów Browna makrocząsteczek w tkance śródmiąższowej (Mayrowitz i Leedham 2001). Zero biologiczne może zostać odjęte od wartości strumienia uzyskanego w spoczynku i podczas reakcji prowokowanych. Inni autorzy taką procedurę uważają za zbędną (Lenasi i Struel 2004; Black i wsp. 2008a).

Przekrwienie reaktywne (PRH – pookluzyjna reakcja przekrwieniowa) jest odbiciem zwiększonego zapotrzebowania tkanek na krew po ich czasowym niedokrwieniu. Przejściowy wzrost przepływu krwi uzyskujemy po niedokrwieniu spowodowanym zaciśnięciem mankieta ciśnieniomierza do wartości większej o 50 mm Hg od ciśnienia skurczowego, mierzonego wcześniej na tętnicy ramiennej. Maksymalne wartości przekrwienia (PRH_{max}) to najwyższa wartość strumienia krwi po zwolnieniu mankieta okluzyjnego (Cracowski i wsp. 2006; Roche i wsp. 2010). PRH_{sr} to wartość średnia przepływu mierzonego przez 4 minuty od uzyskania maksymalnych wartości przekrwienia (Naylor i wsp. 2005). Test pookluzyjnego, reaktywnego przekrwienia jest stosowany do badania reaktywności mikrokążeńa skórniego i zdolności naczyń do rozszerzania (Naylor i wsp. 2005; Tew i wsp. 2012). Cracowski i wsp. (2006) zaobserwowali dwie, różne fazy pookluzyjnej reakcji przekrwieniowej. Najwyższa wartość przepływu odzwierciedla gwałtowny wzrost perfuzji w mikrokążeńiu natychmiast po usunięciu okluzji i może zostać uznana za wskaźnik wzrostu sił ścinających (Paniagua i wsp. 2001). Druga faza obrazuje wyrównanie obrotu metabolicznego – „spłatę” długu w tkankach, i może być traktowana jako wskaźnik reperfuzji (Cracowski i wsp. 2006). Za optymalny czas zaciśnięcia mankieta uważa się 3–5 minut, tak aby zapewnić maksymalne rozszerzenie łożyska skórniego, ale nie doprowadzić do zaburzenia równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej przez powstające podczas reperfuzji wolne rodniki tlenowe (Yvonne-Tee i wsp. 2005). Pookluzyjna reakcja przekrwieniowa jest wynikiem rozluźnienia mięśni gładkich naczyń pod wpływem działania czynników metabolicznych, takich jak adenozyna, adenoazynotrifosforan, jony wodorowe, prężność tlenu (Banitt i wsp. 1996), śródłonkowych (tlenek azotu i prostaglandyny) (Binggeli i wsp. 2003; Cracowski i wsp. 2006) oraz fizycznych (w odpowiedzi na zmniejszone ciśnienie transmuralne poniżej mankieta) (Patterson 1956). Cankar i wsp. (2000) sugerują udział nerwów współczulnych w rozluźnieniu mięśni gładkich w pookluzyjnej reakcji przekrwieniowej. Efekt przekrwienia może także wyjaśnić funkcjonalna rekrutacja wcześniej nieaktywnych jednostek mikro-

krażenia skórnoego (Ursino i wsp. 1998). Pookluzyjna reakcja przekrwienna jest wykorzystywana jako narzędzie do badania funkcji mikrokrążenia w chorobach naczyń obwodowych, cukrzycy, nadciśnieniu tętniczym (Cheng i wsp. 2004).

Czas do osiągnięcia maksymalnej, pookluzyjnej reakcji przekrwiennnej (t) to okres od momentu szybkiego zwolnienia mankietu okluzyjnego do osiągnięcia szczytowej wartości przepływu. Natomiast czas $\frac{1}{2}$ powrotu do przepływu spoczynkowego ($\frac{1}{2} t$) to czas potrzebny do zmniejszenia perfuzji o 50% od wartości maksymalnej (połowa drogi między wartością szczytową PRH a powrotem do wartości przepływu spoczynkowego) (Farnebo i wsp. 2010). Stwierdzono, że parametry czasowe są silnym wskaźnikiem różnicującym grupy badane, zwłaszcza chorych i kontrolne (Kvernebo i wsp. 1989; Morales i wsp. 2005).

Maksymalne rozszerzenie mikrokrążenia skórnoego następuje przy temperaturze sondy 42-44°C (Saumet i wsp. 1998). Lokalna, termiczna prowokacja wywołuje dwufazowy wzrost perfuzji. Początkowy szczyt zależy od nerwów czuciowych i ma charakter odruchowy (tzw. odruch aksonowy). Pośredniczą w tym odruchu neuroprzekazniki – noradrenalina, neuropeptyd Y oraz peptyd pochodny genu kalcytoninowego (CGRP) i/lub substancja P (Kellog i wsp. 1995; Minson i wsp. 2001; Hodges i wsp. 2010). Późniejszy, długotrwały wzrost przepływu, tzw. faza plateau, podlega modulacji przez tlenek azotu (NO), wydzielany przez śródbłonek naczyniowy (Kellog i wsp. 1995; Minson i wsp. 2001; Kellog 2006). Vinik i wsp. (2001) stwierdzili, że oprócz tlenku azotu w rozszerzeniu naczyń II fazy może uczestniczyć także peptyd pochodny genu kalcytoniny (CGRP) i substancja P. Plateau osiągnane jest zwykle między 20 a 30 minutą stosowania bodźca termicznego (Tooke 1996; Cracowski i wsp. 2006). Lokalne ogrzewanie jest powszechnie stosowaną, stosunkowo prostą i nieinwazyjną metodą oceny funkcji śródbłonka naczyniowego w mikrokrążeniu skórnoym (Minson i wsp. 2001, 2010; Rousti i wsp. 2010; Tew i wsp. 2011). Maksymalna reakcja na temperaturę (TH_{max}) to szczytowa wartość przepływu po podgrzaniu tkanki do 44°C. TH_{sr} to średnia wartość przepływu przez kolejne 4 minuty po osiągnięciu fazy plateau. Szczytowe wartości przepływów i średnia w fazie plateau zmniejszają się wraz z wiekiem (Minson i wsp. 2001; Tew i wsp. 2011). Czas do osiągnięcia maksymalnej reakcji przekrwiennnej w odpowiedzi na temperaturę (tt) to okres od momentu zakończenia podgrzewania do osiągnięcia szczytowej wartości przepływu.

Zmiana pozycji z leżącej (poziomej) na stojącą (pionową) prowadzi do natychmiastowego wzrostu ciśnienia hydrostatycznego. Utrzymujące się zwiększone ciśnienie hydrostatyczne powoduje zaburzenia filtracji, prowadzące do obrzęku tkanek. Aby zapobiec takim niekorzystnym zmianom hemodynamicznym w naczyniach włosowatych, w momencie zmiany pozycji następuje uogólniony, natychmiastowy skurcz naczyń przedwłosowatych na skutek pobudzenia współczulnego. Obserwujemy wyraźne zmniejszenie przepływów w mikrokrążeniu – tym większe, im większy jest ciężar słupa krwi – bardziej zaznaczone w stopach, mniej w dystalnych częściach kończyn górnych (Pawelczyk i Levine 2002; Groothuis 2008). Zmiana przepływów

po zmianie pozycji, liczona według wzoru $RF-SF/RFx100$, nazywana jest odruchem tętniczo-żylnym (VAR).

Stymulatorem w reakcjach prowokowanych może być również podane dotętniczo lub przez skórę acetylocholina (ACh) i nitroprusydek sodu (SNP). SNP jest bezpośrednim donorem tlenu azotu. Pobudza mięśnie gładkie naczyń krwionośnych, powodując ich relaksację i w efekcie rozszerzenie naczynia niezależne od śródbłonna (Turner i wsp. 2008). Acetylocholina pobudza śródbłonek do produkcji i uwolnienia tlenu azotu lub innych mediatorów (np. prostanoidów lub czynnika hiperpolaryzującego – EDHF) i w efekcie do rozszerzenia naczyń (Cracowski i wsp. 2006). Wykazano wzmocnienie reakcji na acetylocholinę po regularnym treningu aerobowym (Lenasi i Struel 2004; Black i wsp. 2008b; Hodges i wsp. 2010), natomiast Boegli i wsp. (2003) oraz Tew i wsp. (2010) w przekrojowych badaniach nie otrzymali takich wyników. W większości badań nie wykazano różnic między sportowcami a grupą kontrolną w reakcji naczyń na SNP, co sugeruje, że trening nie przynosi uchwytnych dostępnymi metodami zmian w mięśniach gładkich naczyń (Kvernmo i wsp. 1998; Wang 2005; Tew i wsp. 2010).

1.3. Adaptacja układu krążenia do wysiłku i beczynności ruchowej

Kluczową kwestią w adaptacji krążenia do wysiłku, w zakresie pompy obwodowej, wydaje się możliwość zwiększenia przepływu krwi przez mięśnie, co może być realizowane przez zmianę redystrybucji krwi – w większej ilości kierowanej do mięśni, oraz zmniejszenie oporu obwodowego (McAllister i wsp. 2005). U osób wytrenowanych wzrasta objętość krwi krążącej o 15-20%, co istotnie dodatnio koreluje z VO_{2max} (Kozłowski i Nazar 1999; Jaskólski i Jaskólska 2006). Trening fizyczny zwiększa także zdolności transportowe krwi z i do pracujących mięśni szkieletowych (Laughlin i wsp. 1994).

Wysiłek fizyczny powoduje zmiany hemodynamiczne w mikrokrążeniu, które mają charakter systemowy, pomimo lokalnego charakteru ćwiczeń (Tew i wsp. 2010; Klonizakis i wsp. 2011). Wielu autorów potwierdza, że trening aerobowy kończyn dolnych powoduje poprawę w reaktywności mikrokrążenia skórno przedramienia, co świadczy o ogólnoustrojowym wpływie wysiłku na organizm w populacji osób zdrowych (Kvernmo i wsp. 1998; Green i wsp. 2004; Wang 2005; Hodges i wsp. 2010). Różne mechanizmy mogą tłumaczyć systemowy charakter poprawy funkcji śródbłonna przez ćwiczenia. Sen (1995) oraz Leeuwenburgh i Heinecke (2001) stwierdzili, że aktywność fizyczna poprawia status oksydacyjno-antyoksydacyjny, zmniejszając produkcję wolnych rodników, lub poprawia potencjał antyutleniaczy. Kojda i Hambrecht (2005) oraz Linke i wsp. (2005) udowodnili, że trening fizyczny zmniejsza stres oksydacyjny i poprawia status antyoksydacyjny w całym organizmie.

W trakcie wysiłku wytrzymałościowego, w który zaangażowane jest przynajmniej 20% masy mięśniowej, następuje zwiększone uwalnianie prostaglandyn, czynnika hiperpolaryzującego (EDHF) i tlenku azotu (NO) na skutek wzrostu mechanicznego tarcia o ścianki wszystkich naczyń (Green i wsp. 2004). Możliwe jest również zwiększenie wrażliwości mięśni gładkich naczyń krwionośnych na śródbłonkowe czynniki wazodylatacyjne. Taylor i wsp. (1992) stwierdzili zmniejszenie ilości i/lub wrażliwości receptorów β -adrenergicznych w naczyniach krwionośnych, czego efektem jest rozluźnienie mięśniówki gładkiej w całym drzewie naczyniowym. Hodges i wsp. (2010) zasugerowali, że adaptacja naczyń skórnych i wzrost funkcji śródbłonka zachodzi pod wpływem mechanizmów termoregulacyjnych, a nie bezpośrednio przez wzrost naprężenia ścinającego. Jednak Green i wsp. (2011), manipulując przepływem i naprężeniem ścinającym, udowodnili, że do adaptacji i poprawy funkcji mikrokrążenia skórniego niezbędny jest wzrost naprężenia ścinającego, a nie ciepło *per se*.

Udowodniono, że mikrokrążenie skórne jest potencjalnym przedstawicielem całego łożyska naczyniowego i odzwierciedla jego mechanizmy strukturalne i funkcjonalne, a także zaburzenia ogólnonaczyniowe. Ponieważ mikrokrążenie skórne jest łatwo dostępne, stanowi przydatne przełożenie modelu ogólnego łożyska naczyniowego (Holowatz i wsp. 2007a). Obieg skórny jest głównym miejscem termoregulacji człowieka i ma dużą rezerwę pojemności, a tym samym możliwość wyraźnej reakcji naczyniowej w odpowiedzi na bodźce fizjologiczne, metaboliczne, termiczne i farmakologiczne (Holowatz i wsp. 2007a).

1.3.1. Adaptacja naczyniowa do wysiłku u zwierząt

Liczne badania na zwierzętach, z wykorzystaniem zmiennych czasów treningu, wykazały, że w obrębie układu naczyń tętniczych występują zmiany adaptacyjne o charakterze zarówno czynnościowym, jak i strukturalnym. Większość dostępnych aktualnie doniesień sugeruje, że regularny trening mięśniowy nie tylko zmienia podstawowe napięcie naczyń tętniczych i opór naczyń obwodowych, ale także powoduje zwiększenie powierzchni przekroju średnich i małych tętnic.

W dużych naczyniach przepływowych (tętnice elastyczne z dużą zawartością włókien sprężystych) opór związany z przepływem krwi jest mały. W takich tętnicach, np. w aorcie, zdolności adaptacyjne są mniej widoczne niż w drobniejszych tętniczkach mięśniowych (Huonker i wsp. 1996, 2003; Schmidt-Trucksass i wsp. 2000). Fizjologicznym bodźcem dla dylatacji dużych naczyń krwionośnych jest wzrost laminarnego przepływu (związany np. z wysiłkiem fizycznym), generujący siły ścinania, tzw. *shear stress*, co skutkuje uwalnianiem czynników naczyniorozkurczowych, przede wszystkim tlenku azotu (NO) (Delp i wsp. 1993; Sun i wsp. 1998; Hambrecht i wsp. 2003; Tinken i wsp. 2010).

Delp i wsp. (1993), Sun i wsp. (1998) oraz McAllister i wsp. (2005) wykazali, że u gryzoni pod wpływem treningu lepiej działa śródbłonek naczyniowy, ale nie

mięśnie gładkie naczyń. Ohonara i wsp. (1991) stwierdzili wzrost wydzielania prostacykliny jako wynik zwiększonego naprężenia ścinającego i zasugerowali, że rozszerzenie naczyń tętnicznych u psów następuje pod wpływem tego czynnika. Prawdopodobne wydaje się, że zmiany funkcjonalne w obrębie dużych tętnic są spowodowane nie tylko wzrostem czynników dylatacyjnych, ale także obniżeniem stężenia czynników naczyniozwężających, np. angiotensyny II (Ang II) (Kashimura i wsp. 1995) czy endoteliny-1 (ET-1) (Wamhoff i wsp. 2002), lub zmniejszeniem wrażliwości naczyń na działanie endoteliny-1 u zwierząt (Symons i wsp. 2000). Możliwy jest również inny mechanizm zwiększający relaksację tętniczą. W wyniku zmniejszenia poziomu wolnych rodników tlenowych i azotowych i/lub zwiększenia ochrony antyoksydacyjnej wzrasta biodostępność tlenu azotu (Rush i wsp. 2000). W różnych modelach zwierzęcych obserwowano wzrost reakcji naczyniowych, zależnych od śródbłonka w początkowej fazie treningu, natomiast długotrwały wysiłek fizyczny znosił te zmiany. Jednocześnie wykazano wzrost średnicy tętnic w wyniku ich przebudowy strukturalnej. Uważa się, że remodeling tętnic był związany z treningiem i jest zależny od śródbłonka naczyniowego oraz produkcji NO i wypiera czynnościowe mechanizmy wazodylatacyjne, które były elementem przejściowym, na rzecz zmian strukturalnych (Prior i wsp. 2003). Badania przeprowadzone przez Langille i O'Donnell (1986) udowodniły, że długotrwałe zmiany przepływu krwi (wzrost lub obniżenie sił ścinających) mogą wywoływać strukturalną adaptację ściany naczyniowej z towarzyszącym zwiększeniem lub zmniejszeniem wewnętrznego światła naczynia. Czynnikiem wyzwalającym wydaje się być w znacznym stopniu zależny od niezaburzonej czynności śródbłonka i biodostępności tlenu azotu (NO), chociaż Ceiler i DeMey (2000) wykazali, że przebudowa tętnic krezkowych u szczurów nie wymagała NO.

Naczynia oporowe są to naczynia o stosunkowo małej średnicy, stawiające duży opór przepływającej krwi – są zatem głównym czynnikiem determinującym przepływ krwi w tkankach. Struktura i funkcja naczyń została dopasowana do cech włókien mięśniowych, w których występują te naczynia (Rossiter i wsp. 2005). We włóknach czerwonych większa niż we włóknach białych jest kapilaryzacja, gęstość tętniczek, zdolność utleniania oraz zależne od śródbłonka rozszerzenie naczyń (Laughlin i wsp. 2003a; McAllister i wsp. 2005). Adaptacja naczyń oporowych pod wpływem wysiłku fizycznego różni się w różnych typach włókien mięśniowych. Będzie także różna w obrębie tej samej sieci naczyniowej, na różnych jej poziomach.

Zmiany funkcjonalne i strukturalne małych naczyń krwionośnych będą zależne od rodzaju wysiłku, intensywności i czasu jego trwania. Wysiłek wytrzymałościowy wydaje się zwiększać liczbę tętniczek – arteriogeneza – zarówno we włóknach czerwonych, jak i białych, oraz liczbę naczyń włosowatych – angiogeneza – we włóknach białych i mieszanych, a w mniejszym stopniu w czerwonych. Wysiłek szybkościowo-siłowy nie ma takiego działania na włókna czerwone, natomiast zwiększa kapilarność we włóknach typowo glikolitycznych (Rossiter i wsp. 2005; Laughlin i wsp. 2006).

Regulacja oporu obwodowego jest zależna od wielu czynników współdziałających ze sobą i znacznie się różni w różnych miejscach sieci naczyniowej. Uważa się, że tętniczki małe, dystalne mięśni szkieletowych są lepiej przystosowane do reakcji na mediatory wazoaktywne niż duże, proksymalne segmenty, z powodu nierównomiernej ekspresji receptorów i/lub kanałów jonowych w drzewie tętniczym (Rogers i wsp. 1991).

McAllister i wsp. (2005) wykazali różne odpowiedzi naczyniowe w reakcji na trening wytrzymałościowy we włóknach mięśniowych oksydacyjnych, glikolitycznych i oksydacyjno-glikolitycznych, co może odzwierciedlać różnice w rekrutacji i metabolizmie włókien podczas wysiłku.

Badania na zwierzętach sugerują, że większe naczynia, narażone na duże siły ściągające, posiadają większe możliwości produkcji tlenu azotu (NO) i większą zawartość syntazy tlenu azotu (eNOS) (Laughlin i wsp. 2003a, 2003b; Green i wsp. 2004). Laughlin i wsp. (2003b) zwrócili uwagę, że mikronaczynia mogą posiadać mniejszą ilość NO niż duże oraz średnie tętnice i są one bardziej podatne na niedotlenienie.

Niewiele wiadomo o mikrokrażeniu zwierząt i jego możliwościach adaptacyjnych. Heylen i wsp. (2008) stwierdzili, że trening o umiarkowanym stopniu intensywności zwiększa, zależnie od śródbrłnka, rozszerzenie naczyń w mikrokrażeniu skórnym szczurów. W mikrokrażeniu tętnic krezkowych u zwierząt przepływ krwi i szybkość ścinania były skorelowane ze stopniem zmian w jednostkach perfuzji (Tuttle i wsp. 2001). Zaburzenia w obrębie śródbrłnka u myszy korelują ze zmniejszoną wydolnością tlenową (Maxwell i wsp. 1998), a poprawa funkcji śródbrłnka w wyniku treningu jest skorelowana z poprawą wydolności tlenowej (Niebauer i wsp. 1999).

Przytoczone wyżej wyniki badań wskazują na to, że u zwierząt kluczowym wyznacznikiem adaptacji naczyniowych do wysiłku jest wielkość przepływu podczas ćwiczeń (McAllister i wsp. 2005).

1.3.2. Adaptacja naczyniowa do wysiłku u ludzi

W populacji ludzkiej adaptacja ma charakter bardziej systemowy, a nie lokalny. Ćwiczenia dużych grup mięśniowych wywołują poprawę dylatacji zależnej od śródbrłnka w całym organizmie (Myona i Thompson 2004). Dynamiczny trening, w którym są zaangażowane duże grupy mięśniowe, więcej niż $\frac{1}{3}$ masy mięśni szkieletowych wywołuje zmiany systemowe w hemodynamice naczyń (Huonker i wsp. 1996; Clarkson i wsp. 1999).

Pierwszy etap adaptacji naczyniowej w dużych tętnicach u ludzi ma charakter czynnościowy. Wiele badań w ostatnich latach wskazuje na decydującą rolę śródbrłnka naczyniowego w funkcjonalnej regulacji przepływu krwi. Udowodniono, że sekrecja śródbrłnkowych substancji wazoaktywnych zależy od sposobu, w jaki krew przepływa przez tętnice. Nieturbulentny przepływ pulsacyjny stymuluje intensywniejsze wydzielanie czynników rozszerzających naczynia, takich jak prostacyklina

(PGI₂) i tlenek azotu (NO) (Nakano i wsp. 2000). Zaburzenia w takim przepływie pobudzają wydzielanie wazokonstryktora – endoteliny (Nakano i wsp. 2000).

Z kolei dynamika zmian przepływu krwi zależy od elastyczności naczyń (podatność i sprężystość) – im mniej sprężyste, a bardziej sztywne naczynia, tym trudniej zachować właściwą dynamikę przepływu krwi. Wysiłek fizyczny może wpływać na elastyczność naczyń, jednak mechanizm takiego działania nadal nie został poznany (Cameron i Dart 1994). W badaniu u zawodników pchnięcia kulą stwierdzono znacznie wyższą podatność tętnicy promieniowej ramienia rzucającego niż drugiego ramienia w porównaniu do nietreningujących osób z grupy kontrolnej (Giannattasio i wsp. 1992). W innym badaniu niewytrenowani młodzi, zdrowi ochotnicy brali udział w programie treningowym (½ godziny na cykloergometrze, 3 razy w tygodniu, z obciążeniem 75% VO_{2max}). Po 4 tygodniach stwierdzono znaczny wzrost całkowitej układowej podatności tętnic i znaczące zmniejszenie całkowitego obwodowego oporu tętniczego w połączeniu ze znacznym spadkiem skurczowego ciśnienia krwi. Zaobserwowano znaczącą korelację między wzrostem całkowitej podatności tętniczej a wzrostem maksymalnego poboru tlenu (VO_{2max}) (Cameron i Dart 1994). W porównaniu z dopasowaną wiekowo nietreningującą grupą kontrolną sportowcy wykazywali wyższą całkowitą podatność układową i wyższą miejscową podatność aorty. Miejscowa podatność aorty była niższa w obrębie aorty piersiowej niż w łuku aorty, co można tłumaczyć zmniejszającą się w kierunku dystalnym ilością tkanki sprężystej (Mohiaddin i wsp. 1989). Kool i wsp. (1992) analizowali wpływ treningu mięśniowego na wewnętrzne wymiary i właściwości ścian dużych tętnic. W badaniu tym porównywano kolarzy oraz mało aktywnych ochotników. Miejscowa podatność tętnicy ramiennej i udowej była wyższa u kolarzy niż w grupie kontrolnej, a w przypadku tętnicy ramiennej różnica była statystycznie znamienne. Nie stwierdzono różnic między grupami, jeżeli chodzi o właściwości ściany tętnicy szyjnej wspólnej. Autorzy wyciągnęli wniosek, że trening wytrzymałościowy wpływa na czynnościowe właściwości ścian, zwiększając miejscową podatność tętnic typu mięśniowego (tętnica udowa i ramienna), ale nie zwiększa podatności tętnic typu sprężystego (tętnica szyjna). Ten efekt czynnościowy występuje we wszystkich tętnicach typu mięśniowego, niezależnie od ćwiczącej grupy mięśni, co świadczy o systemowym, a nie lokalnym zakresie adaptacji naczyniowej. Metodą badawczą, pozwalającą określić wzrost funkcji naczynia, jest pomiar relaksacji tętnicy w odpowiedzi na zwiększone napięcie ścinające po niedokrwieniu (FMD – *flow mediated dilation*). Chcąc uzyskać maksymalną wazodylatację, przy udziale śródbłonna naczyniowego, stosuje się wlewy dotętnicze lub jonoforezę z acetylocholiną (Ach), która pobudza śródbłonek do uwalniania tlenu azotu (NO). Natomiast nitroprusydek sodu (SNP) jest bezpośrednim donorem NO i reakcja na tę substancję świadczy o sprawniejszym działaniu mięśniówki gładkiej naczynia. Green i wsp. (1994) stwierdzili brak zmian w reakcji na Ach i SNP po 4 tygodniach treningu mięśni przedramienia u młodych, zdrowych osób. Franke i wsp. (1998) zastosowali podobny protokół badań i uzyskali analogiczne wyniki. Porównywalne dane przedstawiono po badaniach przepływów

w przedramieniu u osób w trakcie rehabilitacji, po 6-tygodniowym unieruchomieniu w opatrunku gipsowym (Green i wsp. 1997). Aby sprawdzić, czy długoterminowy bodziec spowoduje podobne reakcje biologiczne, oceniano odpowiedź naczyniową na Ach i SNP u zawodowych, wysoko kwalifikowanych tenisistów w kończynie dominującej (poddawanej wysokim obciążeniom treningowym) i niedominującej. Zaobserwowano wzrost masy i siły mięśniowej aktywnego przedramienia, jednak nie wystąpiły istotne różnice między kończynami w odpowiedzi na bodziec farmakologiczny (Green i wsp. 1997). Kingwell i wsp. (1997) stwierdzili, że 4-tygodniowy trening na cykloergometrze rowerowym nie przyniósł zmian w odpowiedzi naczyniowej na acetylocholinę (Ach) i nitroprusydek sodu (SNP). Maiorana i wsp. (2001) udowodnili, że długotrwałe ćwiczenia aerobowe i anaerobowe nie wpływają na zależne lub niezależne od śródłbionka funkcje naczyń u zdrowych osób w średnim wieku. Natomiast Volianitis i wsp. (2004) podali, że wysoko kwalifikowani wioślarze mają o 35% większe przepływy w naczyniach ramienia niż przeciętnie sprawne osoby. Walther i wsp. (2008) stwierdzili wyższe przepływy w obrębie kończyn dolnych u zawodowych kolarzy niż w grupie kontrolnej. Również Clarkson i wsp. (1999) odnotowali znaczący wzrost przepływu zależnego od śródłbionka (FMD) w przedramieniu, po 10-tygodniowym treningu tlenowym i beztlenowym, zwłaszcza kończyn dolnych, młodych rekrutów. Sinoway i wsp. (1986) zauważyli różnice antropometryczne oraz istotnie wyższe przepływy w przedramieniu dominującym tenisistów, a brak takiej reakcji w przypadku grupy kontrolnej. Goto i wsp. (2003) wskazali, że tylko ćwiczenia o średniej intensywności (około 50% VO_{2max}) poprawiają rozszerzenie naczyń w odpowiedzi na acetylocholinę (Ach). Trening o niższej intensywności (25% VO_{2max}) nie przynosi takiej poprawy. Wzrost rozszerzenia zależnego od śródłbionka w naczyniach doprowadzających krew do pracujących podczas treningu mięśni był istotnie skorelowany ze zmianami wydolności (Hambrecht i wsp. 1998) i wzrostem objętości wyrzutowej serca (Hambrecht i wsp. 2000).

Wydaje się, że bezpośrednim i kluczowym mechanizmem, odpowiedzialnym za korzystny wpływ powtarzających się ćwiczeń fizycznych, jest wzrost naprężenia ścinającego (*shear stress*). Tinken i wsp. (2010) wykazali, że wzrost naprężenia ścinającego jest kluczowy w przypadku poprawy funkcji naczyń doprowadzających krew do mięśni szkieletowych u młodych, zdrowych osób. Naprężenie ścinające pośredniczy w produkcji czynników naczyniorozkurczających. W początkowej fazie wzrostu naprężeń następuje szybki, ale krótkotrwały wzrost sekrecji, natomiast przy systematycznym wysiłku obserwujemy długotrwały wzrost poziomu stymulatorów, utrzymujący się nawet po zaprzestaniu wysiłku (Newsholme i wsp. 2009). Wielu autorów uważa, że podwyższona, zależna od śródłbionka, relaksacja naczyń związana jest nie tylko ze wzrostem syntezy tlenku azotu (NO), ale także ze zwiększoną biodostępnością NO (Green i wsp. 2004; Tinken i wsp. 2010). Badania na ludziach i zwierzętach dowiodły, że wysiłek fizyczny powoduje wzrost produkcji NO na skutek zwiększenia ekspresji syntazy tlenku azotu (eNOS) (Black i wsp. 2008b; Hodges i wsp. 2010; Green i wsp. 2011). Hambrecht i wsp. (2003) wykazali w tętnicy pier-

siowej wewnętrznej wzrost ekspresji syntazy NO (eNOS) pod wpływem wysiłku fizycznego. Jeżeli naprężenie ścinające jest większe niż standardowe przez 6 godzin, to następuje 4-5-krotny wzrost mRNA eNOS, a także wydłuża się z 5 do powyżej 15 godzin okres jego półtrwania. Przypuszcza się, że zwiększenie tempa transkrypcji genu eNOS odbywa się z wykorzystaniem ścieżki c-Src/Ras/ERK i/lub Raf/Ras/MEK/ERK, jednak reakcje, w których następuje przełożenie sił mechanicznych na ekspresję genów, są słabo zdefiniowane (Davis i wsp. 2001).

Wilson i Kapoor (1993) wykazali, że *shear stress*, powstały na skutek wysiłku fizycznego u osób zdrowych, powoduje uwalnianie prostaglandyn (PG), które rozszerzają naczynia krwionośne. Podawanie inhibitorów cyklooksygenaz (hamują produkcję prostaglandyn) powoduje zmniejszenie dopływu krwi do mięśni pracujących i tłumi przekrwienie występujące po ćwiczeniach (Young i Sparks 1980). Inne wyjaśnienie proponują Wilson i Kapoor (1994). Uważają oni, że do rozszerzenia tętniczek doprowadzających krew do mięśni szkieletowych dochodzi pod wpływem uwolnienia jonów potasu z ćwiczących mięśni. Możliwe jest również, że adaptacja czynnościowa miocytów naczyń jest zależna od zmniejszenia napięcia układu współczulnego i mniejszej aktywacji układu renina-angiotensyna u osobników trenujących wytrzymałościowo (Lehmann i Keul 1986).

Chociaż badań dotyczących mechanizmów naczyniozweźających w kontroli naczynioruchowej jest stosunkowo niewiele, to uważa się, iż po treningu może spadać poziom czynników wazokonstrykcyjnych. Kingwell i wsp. (1996) udowodnili, że u sportowców poziom angiotensyny II (Ang II) jest niższy w łożysku naczyniowym przedramienia niż u osób prowadzących siedzący tryb życia. Adams i wsp. (2005) stwierdzili obniżenie stężenia Ang II prawie o połowę (o 49%) u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, poddanych programowi ćwiczeń fizycznych. Zaobserwowano także obniżenie poziomu endoteliny (ET-1) po treningu u osób starszych (Thijssen i wsp. 2007b).

Analizy oceniające poprawę funkcji śródbłonna pod wpływem wzrostu sił ścinających nie przyniosły jednoznacznych wyników (Green i wsp. 1994; Kingwell i wsp. 1997; Franke i wsp. 1998; Maiorama i wsp. 2001; McGowan i wsp. 2007). Prawdopodobnie w początkowym etapie treningu dochodzi do adaptacji funkcjonalnych, a następnie zostają one zastąpione przez zmiany strukturalne naczyń, które pozwalają na powrót funkcji zależnych od NO do wartości wyjściowych. Nie zostało w pełni wyjaśnione, jak te zmiany przebiegają w czasie i jak zależą od rodzaju i intensywności treningu (Laughlin i wsp. 2003a; Prior i wsp. 2003; Tinken i wsp. 2008, 2010). Jest możliwe, że w niektórych badaniach nie udało się wykryć oczekiwanych zmian, ponieważ adaptacje funkcjonalne i strukturalne mają inny przebieg w czasie i potrzebny jest określony termin badań, aby je uchwycić. Stąd w literaturze różna interpretacja wpływu wysiłku na naczynia krwionośne. Tinken i wsp. (2008) podali, że adaptacja funkcjonalna dla tętnicy ramiennej i podkolanowej następuje po 4 tygodniach systematycznego wysiłku fizycznego, a zmiany strukturalne po 8 tygodniach. Stopień i jakość zmian zachodzących w naczyniach zależą od objęto-

ści i intensywności treningu. Wykazano, że różne wzory sił ścinających powodują różne zmiany komórkowe, co w efekcie przekłada się na specyficzne wzorce zmian funkcjonalnych i strukturalnych naczyń (Green i wsp. 2011). Tinken i wsp. (2008, 2010) wykazali, że u ludzi siły ścinające są różne w przypadku wysiłku aerobowego i anaerobowego. Występujący w trakcie wysiłku beztlenowego wsteczny przepływ jest negatywnym bodźcem dla śródbłonna naczyniowego (Chien 2008; O'Keeffe i wsp. 2009). Ponieważ wzór przepływu krwi w obrębie cyklu pracy serca charakteryzuje się komponentą wstecznego przepływu na początku rozkurczu serca, to nawet krótkotrwałe ćwiczenia dynamiczne o dużej intensywności zwiększają wsteczne siły ścinające i to również w nieaktywnych częściach ciała (Green i wsp. 2002, 2004). U ludzi, w przypadku ćwiczeń kończyn dolnych, następuje silny skurcz naczyń przedramienia w początkowej fazie ćwiczeń (Taylor i wsp. 1992). Simmons i wsp. (2011) wykazali, że wielkość wstecznego ścinania rosła w ciągu 5 pierwszych minut ćwiczeń, a w kolejnych 5-15 minutach wracała do wartości wyjściowych, na co miały wpływ reakcje termoregulacyjne. Aby wywołać poprawę funkcji śródbłonna, czyli pozytywne efekty, ćwiczenia powinny trwać przynajmniej 30 minut (Pullin i wsp. 2004; Tinken i wsp. 2008).

Strukturalna przebudowa ściany naczyń i/lub sieci naczyniowej pojawia się w odpowiedzi na długotrwałe zmiany hemodynamiczne lub uszkodzenia tkanek (Skalak i Price 1996). Miejscem głównych zmian hemodynamicznych są tętnice typu mięśniowego, co mogłoby tłumaczyć odmienność adaptacji tętnic ośrodkowych (sprężystych) i obwodowych (mięśniowych). Tętnice sprężyste nie wykazywały adaptacji strukturalnej, podczas gdy tętnice mięśniowe reagowały zmianami strukturalnymi na trening. Przy arteriogenezie małych tętniczek i tętniczek oporowych większe znaczenie mają przepływ krwi i związane z nim siły ścinające niż niedokrwienie (Ito i wsp. 1997). Przebudowie ulegają wszystkie warstwy ściany naczynia (Tronc i wsp. 1996). Zmiany w strukturze naczyń (remodeling tętnic) poprzedzone są wzrostem naprężenia ścinającego i zależne są od prawidłowej funkcji śródbłonna naczyniowego (Tuttle i wsp. 2001). Uważa się, że strukturalna przebudowa jest homeostatyczną reakcją normalizującą ciągłą potrzebę dylatacji czynnościowej oraz produkcji tlenu azotu (NO) w odpowiedzi na powtarzający się trening fizyczny i wzrost naprężenia ścinającego (Tronc i wsp. 1996; Prior i wsp. 2003). U sportowców i osób aktywnych fizycznie wykazano wzrost średnicy tętnic wieńcowych (Hildick-Smith i wsp. 2000) oraz tętnic doprowadzających krew do mięśni szkieletowych, zwłaszcza tych w najaktywniejszych mięśniach (Schmidt-Trucksass i wsp. 2000; Huonker i wsp. 2003). Rowley i wsp. (2011) stwierdzili większe przepływy spoczynkowe i większą średnicę tętnicy ramiennej u tenisistów w stosunku do grupy kontrolnej oraz w kończynach dominujących w stosunku do niedominujących w obu grupach: tenisistów i grupie kontrolnej. Autorzy zasugerowali, że remodeling tętnic jest powodowany przez wysiłek o charakterze lokalnym, natomiast grubość ścian naczyń zależna jest od wpływów systemowych.

Remodeling naczyń w odpowiedzi na wysiłek fizyczny różni się w zależności od poziomu i miejsca drzewa naczyniowego, w którym przebiega. W przypadku tętnic przepływowych i oporowych zmiana struktury naczynia wymaga udziału tlenu azotu (NO), czego efektem jest wzrost średnicy naczynia. W przypadku naczyń mikrokrążenia NO jest prawdopodobnie zbędny – włóścizki reagują przede wszystkim na niedotlenienie, w wyniku którego następuje rozbudowa sieci naczyniowej (ilości i gęstości) (Laughlin i wsp. 2003a; Tinken i wsp. 2010).

Nie zawsze jednak wysiłek fizyczny jest korzystny dla organizmu człowieka. Jego negatywne wpływy łączy się przede wszystkim z bardzo intensywnym treningiem. Bergholm i wsp. (1999) wykazali szkodliwy wpływ intensywnego, 3-miesięcznego wysiłku fizycznego na funkcję naczyń u ludzi. Odnotowana dysfunkcja śródbłonna korelowała ze spadkiem stężenia kwasu moczowego, beta-karotenu oraz alfa-tokoferolu i była największa u osób z maksymalnym wzrostem VO_{2max} . Również Goto i wsp. (2003) badali efekty 12-tygodniowego treningu o wysokiej intensywności (75% VO_{2max}) i uzyskali podobne wyniki. Manson i wsp. (2002) przedstawili dane, które dowodzą, że zbyt intensywne ćwiczenia nie zapobiegają chorobom układu sercowo-naczyniowego. Długotrwałe i intensywne ćwiczenia mogą generować wysoki poziom wolnych rodników i oksydacyjne uszkodzenie komórek (Bergholm i wsp. 1999; Verma i Anderson 2002; Goto i wsp. 2003; Knez i wsp. 2006). Davies i wsp. (1982) wykazali, że wzrost poboru tlenu przez pracujące mięśnie szkieletowe jest związany ze wzrostem produkcji wolnych rodników. Im wyższa intensywność wysiłku, tym większa liczba wolnych rodników, co zaburza równowagę oksydacyjną. Wiadomo, że tlenek azotu (NO) reaguje z wolnymi rodnikami tlenowymi, które mogą zmniejszyć jego aktywność biologiczną, głównie dlatego, że przyspieszają rozkład NO, skracając okres jego półtrwania (Jessup 1996; Heiderianpour 2010). Szczęśniak i wsp. (1998) stwierdzili wyższy poziom stresu oksydacyjnego u koszykarzy niż u osób niewytrenowanych. Podobne wyniki uzyskali Esen i wsp. (2009). Schippinger i wsp. (2002) odnotowali wzrost markerów stresu oksydacyjnego u piłkarzy nożnych w okresie startowym. Udowodniono, że połączenie stresu fizycznego i psychicznego nasila stres oksydacyjny (Pialoux i wsp. 2006). Matsumoto i wsp. (1994) wykazali, że wzrost intensywności wysiłku powoduje wzrost produkcji NO, jest zatem możliwe, że to zwiększony stres oksydacyjny hamuje biodostępność tlenu azotu (NO) w intensywnych i długotrwałych wysiłkach. Tylko umiarkowany i długotrwały trening fizyczny zmniejsza degradację NO przez wolne rodniki, co wydłuża okres jego półtrwania lub zmniejsza wytwarzanie wolnych rodników (Fukai i wsp. 2000). Ji (2008), opierając się na pracach innych autorów, wykazał, że systematyczny trening o niewielkim obciążeniu zwiększa możliwości przeciwutleniające organizmu.

Pierwsze informacje o reakcji mikrokrążenia skórno na wysiłek u człowieka zostały opisane przez Benedicta i Parmentela w 1929 roku. Zaobserwowali oni, że po długim marszu temperatura skóry jest niższa niż przed ćwiczeniem nawet w tych miejscach, które były położone bezpośrednio nad pracującymi mięśniami. Zinterpretowali ten spadek temperatury jako spadek przepływów skórnych. W 1942 roku

Christensen i Nilsen, przy użyciu pletyzmografii wodnej, stwierdzili zwężenie naczyń skórnych na początku wysiłku fizycznego, a po 2–3 minutach ćwiczeń zwiększenie przepływów. Takie badania przeprowadzono u 4 osób, uzyskując podobne wyniki (za: Ducloux i wsp. 1989).

Badania sprawdzające wpływ wysiłku fizycznego na mikrokrążenie skórne w populacji osób zdrowych przyniosły niespójne wyniki (Thijssen i wsp. 2007b). Eze i wsp. (1998) odnotowali u sportowców wyższe przepływy spoczynkowe niż u osób nietreningujących. Wyniki te potwierdzili w swoich badaniach Johnson (1998) oraz Thomas i wsp. (1999). Roche i wsp. (2010) udowodnili większe, zależne od śródbłonna, rozszerzenie naczyń w mikrokrążeniu skórnym przedramienia u młodzieży trenującej. Franzoni i wsp. (2004) poinformowali, że w odpowiedzi na lokalne ogrzewanie i okluzyję odpowiedź mikrokrążenia była wyższa u sportowców niż u osób prowadzących siedzący tryb życia. Boegli i wsp. (2003), Kvernmo i wsp. (2003) oraz Lenasi i Struel (2004) stwierdzili poprawę funkcji mikrokrążenia skórnoego po treningu i większą aktywność śródbłonna u sportowców niż u osób niewytrenowanych. Black i wsp. (2008a) wykazali poprawę odpowiedzi naczyniorozszerzającej na bodziec termiczny w mikrokrążeniu skórnoym po treningu, co uzasadnili wzrostem biodostępności tlenu azotu (NO). Jednak nie było wiadomo, czy lepsza biodostępność NO wynikała ze wzrostu naprężenia ścinającego w mikrokrążeniu, czy była od niej niezależna. Również Hodges i wsp. (2010) po 48 tygodniach treningu wytrzymałościowego odnotowali poprawę reakcji w odpowiedzi na bodziec termiczny. Jednak odpowiedź na temperaturę zaczęła się stabilizować po 36 tygodniach ćwiczeń i utrzymywała się już na podobnym poziomie mimo dalszej aktywności fizycznej. Thomas i wsp. (1999) odnotowali wzrost przepływów w mikrokrążeniu skórnoym po 16 tygodniach treningu wytrzymałościowego u osób zdrowych, młodszych i starszych. Natomiast McGowan i wsp. (2007) wykazali brak poprawy funkcji śródbłonna w tętnicy ramiennej po 8-tygodniowym treningu izometrycznym mięśni przedramienia. Różnice w wynikach badań wynikają prawdopodobnie z różnego rodzaju wykonywanych ćwiczeń, różnego czasu trwania oraz ich różnej intensywności.

1.3.3. Adaptacja naczyniowa do bezczynności ruchowej

Adaptacja układu sercowo-naczyniowego uzyskana w wyniku treningu ulega szybkiej degradacji w przypadku zaprzestania aktywności ruchowej (Pawelczyk i Levine 2002; Bleeker i wsp. 2005). Hornig i wsp. (1996) stwierdzili, że zmiany adaptacyjne w układzie krwionośnym utrzymują się 4-6 tygodni po zaprzestaniu ćwiczeń, a już po 8 tygodniach wskaźniki powracają do wartości notowanych przed podjęciem wysiłku (Maiorama i wsp. 2001). Zmiany adaptacyjne w tętnicach wieńcowych, które wystąpiły po 12-tygodniowym treningu wytrzymałościowym, zanikały całkowicie w 6-10 tygodni po zakończeniu treningu mięśniowego (Wyatt i Mitchell 1978). Drexler i wsp. (1996) mierzyli średnice i miejscowy przepływ krwi w tętnicy

promieniowej po 4-tygodniowym treningu przedramienia (ściskanie przyrządu) oraz 6 tygodni po zaprzestaniu treningu. Okazało się, że 6 tygodni po zakończeniu wysiłku korzystne efekty uzyskane w trakcie ćwiczeń całkowicie zanikły. Prawdopodobnie dzieje się tak dlatego, że naczyniowa ekspresja białka syntazy tlenu azotu (eNOS) jest wrażliwa na zmiany w aktywności fizycznej i w okresie braku ćwiczeń spada poziom mRNA eNOS i ekspresji białka, a tym samym biodostępność tlenu azotu (NO) (Spier i wsp. 2004). Wydaje się, że jest to kluczowy element w reakcjach adaptacyjnych śródbłonna naczyniowego do treningu i roztrenowania. Maeda i wsp. (2001) zasugerowali, iż do zmian wstecznych w naczyniach krwionośnych może się także przyczyniać zwiększone stężenie endoteliny (ET-1), stwierdzone u ludzi w trakcie roztrenowania. Thijssen i wsp. (2007a) stwierdzili, że w wyniku długotrwałej bezczynności ruchowej endotelina (ET-1) wpływa na podwyższenie napięcia naczyń u pacjentów z uszkodzeniem rdzenia kręgowego (SCI). Po 6 tygodniach czynnościowej stymulacji elektrycznej napięcie naczyń zależne od ET-1 obniżyło się, co potwierdza udział endoteliny w napięciu naczyń w przypadku SCI. Wzrost stężenia innego wazokonstryktora – angiotensyny II (Ang II) – obserwowano już po krótkim okresie bezczynności (Bestle i wsp. 2001). Thijssen i wsp. (2007a) stwierdzili, że niski przepływ krwi w kończynach dolnych koreluje z podwyższonym poziomem ET-1. Hipokinezyja powoduje zmiany przede wszystkim w tętniczkach doprowadzających krew do włókien mięśniowych oksydacyjnych. Włókna glikolityczne są angażowane w wysiłkach o wysokiej intensywności, w związku z tym przy siedzącym trybie życia krążenie w mięśniach tego typu jest niezależne od aktywności fizycznej (Delp i Duan 1996).

Hipokinezyja ma przeciwstawny wpływ na tętnice przepływowe (duże) i włóścizki. W mikrokrażeniu powoduje obniżenie przepływu spoczynkowego i pookluzyjnej reakcji przekrwiennej zarówno w kończynie górnej, jak i w dolnej (Shoemaker i wsp. 1997; de Groot i wsp. 2004; Bleeker i wsp. 2005; Hesse i wsp. 2005). Natomiast w dużych tętnicach powoduje zwiększenie przepływu w odpowiedzi na niedokrwienie (FMD) (Bleeker i wsp. 2005; Black i wsp. 2008a). Zachowanie zdolności rozszerzania tętnic przepływowych, mimo bezczynności ruchowej, można wyjaśnić zmianą wymiarów tętnicy, zachodzącą na skutek przewlekłego obniżenia sił stycznych (Thijssen i wsp. 2007a). Obniżenie tych sił powoduje przebudowę strukturalną tętnicy – zmniejszenie średnicy, i wówczas siły styczne rosną. Ustala się nowy stan równowagi, który zachowuje lub normalizuje czynność naczyń. Ustalono, że zmiany struktury naczyń zachodzą wtórnie do zmian przepływów i zależą od naprężeń stycznych i obecności tlenu azotu, a przebudowa tętnic zachodzi na drodze homeostatycznej regulacji naprężenia ścian (Tronc i wsp. 1996; Tuttle i wsp. 2001). Innym wyjaśnieniem dla zachowania, a nawet wzrostu FMD w bezczynności ruchowej, będzie zwiększenie wrażliwości mięśni gładkich naczyń krwionośnych na tlenek azotu (NO). Może to być reakcja na obniżenie naprężeń stycznych w śródbłonku i obniżenie syntazy tlenu azotu (eNOS) w naczyniach. Bleeker i wsp. (2005) zaobserwowali zwiększoną wrażliwość mięśni gładkich na donory NO po 28 dniach unieruchomienia prawej kończyny dolnej oraz po 52 dniach w warunkach bezczynności w łóżku.

Niewiele wiadomo o zmianach wstecznych w mikrokrążeniu skórnym. Sinoway i wsp. (1986), a także Martin i wsp. (1991) udowodnili, że w większości modeli bezczynności ruchowej u zwierząt i ludzi następuje przebudowa struktury lub powierzchni przekroju naczyń oporowych. Heidarianpour (2010) wykazał, że uzyskane podczas ćwiczeń efekty w mikrokrążeniu skórnym szczurów są tymczasowe. W badaniach przekrojowych u osób prowadzących siedzący tryb życia występują nieprawidłowości w funkcji śródbłonna naczyniowego oraz zaburzenia w reakcjach przekrwieniowych mikrokrążenia skórnego w stosunku do osób aktywnych fizycznie (DeSouza i wsp. 2000; Boutcher i Boutcher 2005). W obrębie układu naczyń obwodowych występują zmiany adaptacyjne o charakterze zarówno czynnościowym, jak i strukturalnym. Większość dostępnych aktualnie badań sugeruje, że regularny trening mięśniowy nie tylko zmienia podstawowe napięcie naczyń tętniczych i opór naczyń obwodowych, ale także powoduje zwiększenie powierzchni przekroju średnich i małych tętnic. Wiedza na temat zmian adaptacyjnych dużych i średnich naczyń tętniczych znacznie się poszerzyła, jednak wiele informacji dotyczących drobnych naczyń i włosniczek mikrokrążenia pochodzi nie z bezpośrednich badań, ale z ekstrapolacji danych z dużych tętnic, na przykład wieńcowych. Prawdopodobnie dzieje się tak dlatego, że przepływ krwi w mikrokrążeniu jest trudny do monitorowania ze względu na niewielkie rozmiary naczyń i zróżnicowanie prędkości poruszania się krwinek (Carolan-Rees i wsp. 2002). Do takich interpretacji należy podchodzić ostrożnie, ponieważ adaptacja układu naczyniowego do wysiłku przebiega różnie na różnych jego poziomach, a mikrokrążenie może reagować inaczej na bodźce fizjologiczne i farmakologiczne niż duże naczynia (Laughlin 1994).