České vysoké učení technické v Praze
fakulta strojní

Czech Technical University in Prague
Faculty of Mechanical Engineering

Ing. Lukáš Horný, Ph.D.

Stárnutí a jeho projevy v biomechanice cév

Aging and its manifestation in biomechanics of blood vessels

Summary

At present, there is no consensus on exact cause of aging. It is without any doubt that many factors contribute to the process of aging, among others there are: a loss of the mitosis and subsequent loss of reparative ability, accumulation of a damage owing to reactive oxygen and nitrogen species, imbalance in regulatory mechanisms, loss of a genome, ineffective synthesis of some proteins in adults.

With regard to the structure of a material, arterial aging is manifested by: calcium accumulation which is found in atherosclerotic plaques and in medial elastic (elastin) fibers as well, which is the consequence of arteriosclerosis. Aging is also manifested by a fragmentation of elastic fibers and by consecutive transfer a load-bearing capacity from elastin to collagen. Another phenomenon seen in arteries is intimal hyperplasia. Aging is also accompanied with non-enzymatic cross-linking of bio-macromolecules and their fibrils that is a consequence of advanced glycation end-products. All these processes result in a stiffening of arteries. Unfortunately, the increased stiffness of arteries can trigger the hypertension. With regard to veins, varices have to be noted as very frequent manifestation of advanced age. They can be observed as tortoise and expanded vein walls on lower limbs. Their etiology is fundamentally affected by inflammations, overloading by hydrostatic pressure and venous valves insufficiency.

Since the circulation is responsible for the blood distribution and chemical substances delivered by blood are of fundamental importance for our living, circulation diseases can have lethal consequences. Cardiovascular diseases are the most frequent cause of the death in Euro-Atlantic civilization. However, these statistics show (slightly) decreasing trend. Current life expectancy is increasing which is going hand in hand with decreasing cardiovascular mortality. The consequences of cardiovascular aging are thus postponed to the higher age.

Souhrn

Do současných dní se lidstvo stále neshodlo na tom, jaká je přesná příčina stárnutí. Zdá se nepochybné, že ke stárnutí přispívá mnoho faktorů – ztráta schopnosti buněčného dělení a tudíž reparativních funkcí, ztráta částí genomu, neefektivní syntéza některých bílkovin v dospělosti, akumulace poškození způsobených reaktivními formami kyslíku a dusíku, nerovnováha regulačních mechanizmů, akumulace odpadních produktů v buňkách.

Strukturálně se stárnutí v lidských tepnách projevuje zejména: akumulací vápníku a to jak v aterosklerotických lézích, tak na mediálních elastických (elastinových) vláknech v případě arteriosklerózy, fragmentací těchto vláken, nahrazováním poškozeného poddajného elastinu relativně tuhým kolagenem, hyperplazií intimy, přídavným sesíťováním biomakromolekul a jejich fibril pomocí produktů pokročilé glykace. Všechny tyto procesy vedou, z mechanického úhlu pohledu, k tuhnutí tepen, což ve svém důsledku podporuje vznik dalších onemocnění jako např. hypertenze. U žil naopak dochází k borcení jejich stěn, které pozorujeme jako varixy povrchových žil dolních končetin. To je způsobeno zejména přetěžováním, záněty a funkční nedostatečností žilních chlopní.

Protože je oběhová soustava zodpovědná za distribuci krve, která přenáší životně důležité látky, mají její poruchy ty nejzávažnější důsledky. V euroatlantické civilizaci jsou nemoci oběhové soustavy stále zodpovědné za nejvyšší, dokonce nadpoloviční, počet úmrtí. Tato statistika má naštěstí (mírně) klesající charakter. Souběžně s tím roste i očekávaná doba dožití a fatální následky stárnutí tepen jsou tak odkládány do pozdějšího věku.

Klíčová slova:

Arterioskleróza, ateroskleróza, biomechanika, elastin, kolagen, mechanické vlastnosti, oběhová soustava, stárnutí, věk.

Keywords:

Age, aging, arteriosclerosis, atherosclerosis, biomechanics, circulation, elastin, collagen, mechanical properties.

Obsah

Summary 2

Souhrn 3

Klíčová slova: 4

Obsah 5

Nomenklatura symbolů a zkratek 6

I. Úvod 7

II. Příčiny stárnutí 9

III. Stavba cévní stěny 12

IV. Zánět 14

V. Patologické stavy a procesy v cévách korelující se stárnutím 15

V.1 Nemoci stárnoucích tepen 16

V.2 Nemoci stárnoucích žil 18

VI. Poznámka k nelineární mechanice kontinua 19

VII. Projevy stárnutí a projevy s věkem korelujících onemocnění v biomechanice cév 21

VIII. Závěr 27

Literatura 29

Ing. Lukáš Horný, Ph.D. 31

Nomenklatura symbolů a zkratek

Zkratky

ADV	tunika adventicia
AGE	pokročilé produkty glykace
ARS	arterioskleróza
ATH	ateroskleróza
Am.E./Br.E.	americká/britská angličtina
ECM	nebuněčná složka tkání (extracellular matrix)
GAG	glykosaminoglykany
INT	tunika intima
MED	tunika media
SMC	buňka hladké svaloviny

Symboly

$\mathbf{C}$	pravý Cauchyův-Greenův tenzor deformace
$d\boldsymbol{X}$	referenční diferenciální polohový vektor
$d\boldsymbol{x}$	zdeformovaný diferenciální polohový vektor
$\mathbf{E}$	Greenův-Lagrangeův tenzor deformace
$\mathbf{e}$	Eulerův-Almansiho tenzor deformace
$\mathbf{F}$	tenzor deformačního gradientu
$\mathbf{I}$	jednotkový tenzor
J_m	parametr limitní průtažnosti
λ_{11}	složka F_{11} při jednoosém tahu, stretch
μ	počáteční smykový modul pružnosti
R	Pearsonův (lineární) korelační koeficient
$\mathbf{S}$	druhý Piolův-Kirchhoffův tenzor napětí
σ	Cauchyův tenzor napětí
σ_{11}	Cauchyovo napětí při jednoosém tahu

I. Úvod

Stárnutí je fenomén, se kterým mají všichni, osobní nebo sociálním okolím zprostředkovanou, zkušenost. Zdá se, že ve všech historických i předhistorických lidských kulturách byly stárnutí, respektive smrt, tématy pro intelektuální tvořivost; ať už šlo o tvořivost náboženskou, uměleckou nebo vědeckou. Tato tvořivost přinášela a přináší různé interpretace stárnutí. Sama interpretace může být subjektivní[1], založená na „zjevené pravdě“, kterou nelze objektivně ověřit (např. interpretace stárnutí jako důsledku prvotního hříchu). V tomto textu bude samozřejmě dán prostor objektivní „pravdě“, kterou jsme buď již ověřili, nebo půjde o hypotézy zformulované tak, že v principu bude v budoucnu možné je potvrdit nebo vyvrátit.

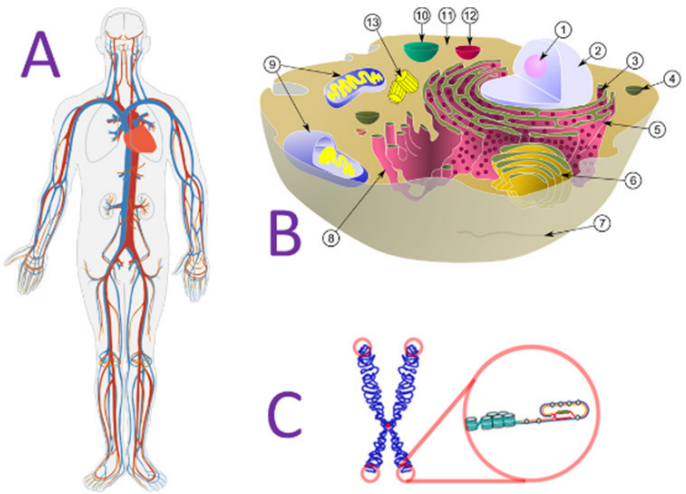
Lidská bytost je složitý mnohobuněčný organizmus, který si uvědomuje sebe sama. Anatomicky dělíme tento organizmus do orgánových soustav definovaných svou funkcí (např. **krevní oběhová soustava** – obr. 1A, centrální nervová, svalově-kosterní, trávící, dýchací atd.). Soustavy se skládají z orgánů. V příkladu **krevní oběhové soustavy** jde o **srdce** a **cévy**, které dělíme na **tepny**, **tepénky**, **vlásečnice**, **žilky** a **žíly**. **Krev**, která je krevní oběhovou soustavou distribuována po organizmu, tvoří sama zvláštní tkáň. Jejím úkolem je zprostředkovat přenos kyslíku, živin a odpadních produktů, regulačních a signálních sloučenin, imunitních buněk a také zprostředkování termoregulace.

Distribuce krve po organizmu jakožto funkce krevní oběhové soustavy v sobě zahrnuje tyto dílčí úkoly: **čerpat krev** (tj. předat hybnost – srdce), **pojmout vypuzenou krev** a dovést ji k tělní periferii do tepének (velké tepny – aorta, krční, kyčelní, stehenní, podklíčkové a další tepny), **utlumit tlakové a rychlostní pulzace** a mechanicky **regulovat krevní zásobení** (tepénky), umožnit **předání a převzetí chemických látek** v orgánech (síť vlásečnic, řízeno osmotickým gradientem), pomalu **vést krev zpět k srdci, a tím současně vytvářet krevní rezervoár** (žíly, žilky – za podpory svalové pumpy, chlopní, respirace).

Základní stavební jednotkou živého organizmu je **buňka**. Je to nejmenší jednotka živého organizmu schopná nezávislé existence

[1] Má se namysli subjektivní – věc víry individua.

(Trojan a kol., 2003). Jako taková vykazuje následující projevy: látkovou výměnu, pohyb, růst, rozmnožování a dědičnost.



Obr. 1 A – slepé schéma krevní oběhové soustavy. B – eukaryotická buňka, (1) jadérko, (2) jádro, (3) ribozom, (4) vakuola, (5) endoplazmatické retikulum, (6) Golgiho aparát, (8) hladké endoplazmatické retikulum, (9) mitochondrie, (12) lysozom. C – chromozom a telomera na jeho konci.

Každá buňka našeho mnohobuněčného organizmu vznikne dělením, z buňky předchozí generace, když v první generaci je zárodečná buňka (zygota) vzniklá splynutím vajíčka a spermie. Buňky postupně získávají specifické funkce (dochází k **diferenciaci**). Podle druhu buňky může být proces dělení v určitém okamžiku ukončen bez možnosti obnovy (např. neurony), zastaven s možností obnovy (jaterní buňky), nebo proces dělení probíhá stále (krvetvorné buňky); Čihák (2001).

Tento spis pojednává o stárnutí cév a jeho biomechanických projevech. Přestože je jasné, že každý čtenář tohoto spisu má představu o tom, co je to stárnutí, vědecké vymezení tohoto pojmu je nezbytné.

Definice stárnutí. V evoluční biologii se objevují různé definice stárnutí a stále procházejí procesem zpřesňování. Proces **stárnutí** (aging)[2] **organizmu** můžeme například definovat jako:

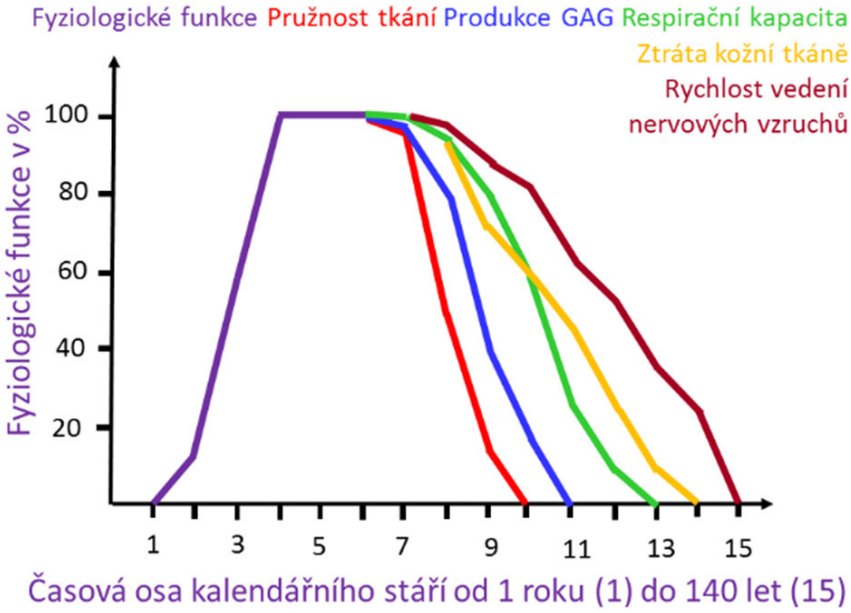
> **postupný úpadek fyziologických funkcí, který vede ke zvyšující se úmrtnosti a současně klesající schopnosti reprodukce** (Rose et al., 2012).

Stejný autor definoval v r. 1991 stárnutí jako **trvalý pokles věkově proměnných složek zdravotního stavu organizmu způsobený vnitřním fyziologickým úpadkem** (Rose, 1991).

[2] Stárnutí = aging/ageing (Am.E./Br.E.)

Trojan a kol. (2003) ve své učebnici lékařské fyziologie uvádějí, že je třeba rozlišovat mezi **fyziologickým** a **patologickým stářím**.

Fyziologické stárnutí je specifický, dlouhodobě nakódovaný biologický proces funkčních změn, k nimž dochází u dospělého člověka v závislosti na postupujícím věku (Trojan a kol., 2003). Dále poznamenávají, že se nejedná o chorobný stav, ale o pokles funkcí. Časový průběh některých fyziologických funkcí je na obr. 2. Stejně jako hovoříme o stárnutí mnohobuněčného organizmu, může hovořit o stárnutí jedné buňky.



Obr. 2 Úpadek fyziologických funkcí. Upraveno podle Robert (2012) a Weale (1993).

II. Příčiny stárnutí

Pro výše zmíněné definice je příznačná tato věc: neříkají nám vlastně nic o tom, proč stárneme. Příčina onoho úpadku fyziologických a mentálních funkcí je nevyslovena. To neznamená, že by autoři těchto definic neměli představu o tom, proč stárneme. Ve skutečnosti existuje poměrně hodně (desítky) teorií vysvětlujících stárnutí. Některé dobře vystihují jednotlivé dílčí aspekty a fenomény objevující se během stárnutí. Úplný a bezrozporný výklad příčin stárnutí se ovšem do dnešních dnů ve vědecké komunitě zatím neustálil, což striktně vzato znamená, že **přesné příčiny stárnutí vlastně neznáme** (Rose a kol., 2012).

Hypotézy o příčinách stárnutí lze velmi hrubě rozdělit do dvou skupin: **teorie kumulujících se poškození** a **teorie naprogramovaného stárnutí**.

Telomerová teorie. Telomera je koncová část chromozomu eukaryotní[3] buňky (Obr. 1C). Chromozom je struktura v buněčném jádře (23 párů v případě lidské buňky) nesoucí dědičnou informaci ve formě DNA (Alberts a kol., 1998). Při každém dělení buňky dochází k replikaci chromozomů. Při této replikaci vždy dojde k malému zkrácení řetězce, které se odehraje právě na telomerou uzavřeném konci chromozomu. Dělení buňky lze tedy opakovat pouze konečně mnohokrát (podle délky telomery; Xi a kol., 2013; Blackburn a Gall, 1978, Greider a Blackburn, 1985)[4], protože telomery zkrácené za sovu funkční mez vedou ke spuštění procesu apoptózy[5] (Philippi a kol., 2010). Mezní hodnota počtu dělení se u lidských buněk nazývá **Hayflickův limit**. Hayflick a Moorhead (1961) pozorovali na kolonii plodových fibroblastů, že se jim nedaří kultivovat lidské buňky po více jak 40 – 60 generací a že následně přichází úpadek těchto buněčných kultur. Jednoduchost vysvětlení stárnutí, kterou telomerová teorie představuje, je ale komplikována faktem, že v r. 1984 byl objeven enzym telomerázy, který je naopak schopen telomery prodlužovat (Greider a Blackburn, 1985). Tento enzym je podle všeho zodpovědný za teoretickou nesmrtelnost nádorových buněk (Philippi a kol., 2010).[6]

---

[3] Buňky dělíme na eukaryotní, které mají pravé jádro a jsou obecně strukturovanější, a prokaryotní. Prokaryotní buňky jsou evolučně starší. Tuto formu dnes mají jen bakterie a archeje. Ostatní organizmy jsou složené z eukaryotních buněk.

[4] V roce 2009 byli E.H. Blackburnová, C.W. Greiderová a J.W. Szostak oceněni Nobelovou cenou za fyziologii a lékařství „za objev toho, jak jsou chromozomy chráněny telomerami a za objev enzymu telomerázy." Telomeráza je enzym, který naopak dokáže telomerové konce chromozomů prodlužovat a zvýšit tak počet možných buněčných dělení (Greider a Blackburn, 1985).

[5] Apoptóza = programová buněčná smrt, tj. spuštěná samotným organizmem. Odlišujme ji od nekrózy, smrti buňky, která nastává z vnějších příčin.

[6] Prodlužování telomer jsou také schopny pohlavní a kmenové buňky. Kmenové buňky jsou takové buňky, které mají schopnost dělení, které v potomstvu replikuje kmenovou buňku samotnou a dceřiné buňky mohou diferencovat do více než jednoho buněčného typu.

Dík zakotvení v lidském genomu můžeme telomerovou teorii zařadit k **naprogramovanému stárnutí**. Existují i další hypotézy o geneticky podmíněném stárnutí jako třeba „**mTOR hypotéza**“, která ovšem spíše než stárnutí vysvětluje dlouhověkost (Johnson a kol., 2013). mTOR[7] je bílkovina, která funguje jako inhibitor autofagie (autofagie = trávící/štěpný proces, při kterém jsou z buňky pomocí lysozomů odstraňovány poškozené nebo odpadní části organel). Bylo zjištěno, že kalorická restrikce, vede k potlačení aktivity mTOR, a tak k účinné autofagii, která je podstatná pro udržení buněčné homeostázy.[8] Ta se zdá být základní podmínkou dosažení dlouhověkosti.

To ovšem znamená, že inhibice mTOR aktivity vlastně vede k lepší schopnosti vypořádat se s poškozováním buňky, které by jinak hromadící se „opotřebované“ organely v buňce způsobily. A tak, přestože je zde zařazena k naprogramovanému stárnutí, mohla by patřit i k teoriím kumulujících se poškození.

Teorie kumulujících se poškození vidí příčiny stárnutí v kumulaci přímého poškození (mutací, ztrát, chyb) částí původního genomu, anebo v poškození, které nezasahuje přímo genom buněk, ale buňky postupně nejsou schopny tato poškození opravovat.

To znamená, že jsou zde zahrnuty chyby, které vzniknou náhodně při replikaci DNA. Ačkoliv se z „makro pohledu“ tyto chyby jeví jako náhodně vzniklé, ve skutečnosti musí mít nějakou materiální příčinu, kterou může být např. **působení ionizujícího záření** či **působení reaktivních forem kyslíku[9] a dusíku**, které se nepodařilo jinak navázat (tzv. **teorie stárnutí vyvolaného volnými radikály**). Poškození nebo ztráta části genomu pak mohou vést k **neschopnosti buňky syntetizovat bílkoviny nezbytné pro správnou funkci a homeostázu**.

Z poškození, která nezahrnují přímo genom buněk, zmiňme zejména dvě: **přídavné sesíťování** (**cross-linking**) stavebních bílkovin jako jsou **elastin** a **kolagen** a **chemicko-mechanickou degradaci elastinu** související s omezenými možnostmi syntézy této bílkoviny

[7] mTOR je z angličtiny a znamená to „mechanistic target of rapamycin.“

[8] Ačkoliv to může někomu znít až banálně, souvislost s příslovím „Jez do polosyta, pij do polopita, a budeš dlouho živ“ je zřejmá.

[9] Situaci, kdy je koncentrace reaktivních forem kyslíku vychýlena směrem k jejich nadbytku, tj. oxidaci, nazýváme **oxidační stress**. I samo ionizující záření vede ke vzniku volných kyslíkových radikálů ($H_2O \rightarrow H + OH$).

v dospělosti (Fleenor, 2013; Greenwald, 2007; Sherratt, 2009; Wang a Bennett, 2012; O'Rourke a Hashimoto, 2007). Tyto dva posledně zmíněné mechanizmy stárnutí hrají důležitou roli právě v našich tepnách.

III. Stavba cévní stěny

Každý orgán se skládá z buněčné a nebuněčné (ECM)[10] hmoty. Cévy, které ze srdce odrůstají ústřední rozvodnou tepnu tzv. aortou (srdečnicí), napodobují ve své stavbě trojvrstvou strukturu srdce. Srdce se skládá z **endokardu** (krycí výstelka), **myokardu** (srdeční svalovina) a **epikardu** (vnější krycí vrstva). U cév nacházíme **tuniku intimu**, vnitřní krycí vrstva tvořící komunikační rozhraní s krví složená z endotelové výstelky a vrstvičky elastického vaziva, **tuniku medii**, která se skládá z koncentricky uložených fenestrovaných elastinových lamel mezi nimiž probíhají buňky hladké svaloviny (SMC)[11] a svazky kolagenních vláken, a **tuniku adventici**, vnější vrstvu složenou zejména z fibroblastů a kolagenního vaziva. U velkých tepen (zejména aorty), nalezneme ve stěně i nervová vlákna a cévy cév (tj. cévy, které zásobují samu cévní stěnu); Čihák (2001).

Buněčnou složku cévní stěny tedy tvoří endotelové buňky na vnitřku, SMC v prostřední vrstvě a fibroblasty ve vnější vrstvě. Fibroblasty jsou buňky vazivové tkáně, které produkují stavební (pojivové) bílkoviny[12] a též enzymy, které stavební bílkoviny naopak odbourávají (jsou tedy významné pro remodelaci). Ve skutečnosti ani SMC obsažené v medii nemají jen kontraktilní funkci, a jejich fenotyp kolísá podle potřeby mezi syntetickým a kontraktilním.

Kontrakce SMC je podstatná hlavně u tepének a tepen malého průsvitu, kde podstatně ovlivňuje průtok krve. U hlavních rozvodných tepen (aorta, krční tepny, kyčelní, stehenní a podklíčkové) je spíše podstatná jejich elastická funkce. Ta je zprostředkována nebuněčnou

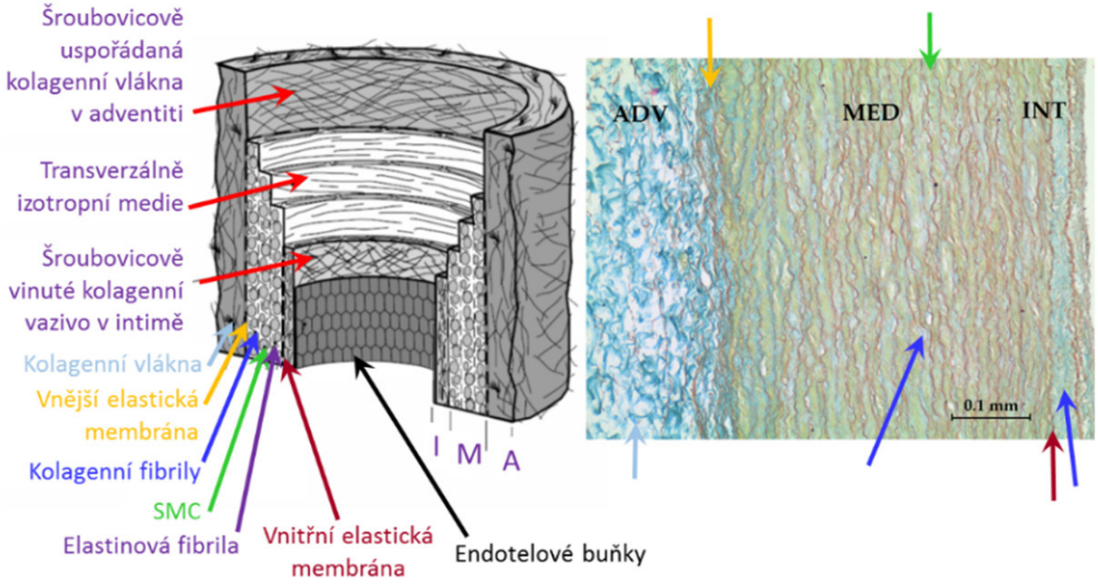
[10] ECM = extracellular matrix

[11] SMC = smooth muscle cell

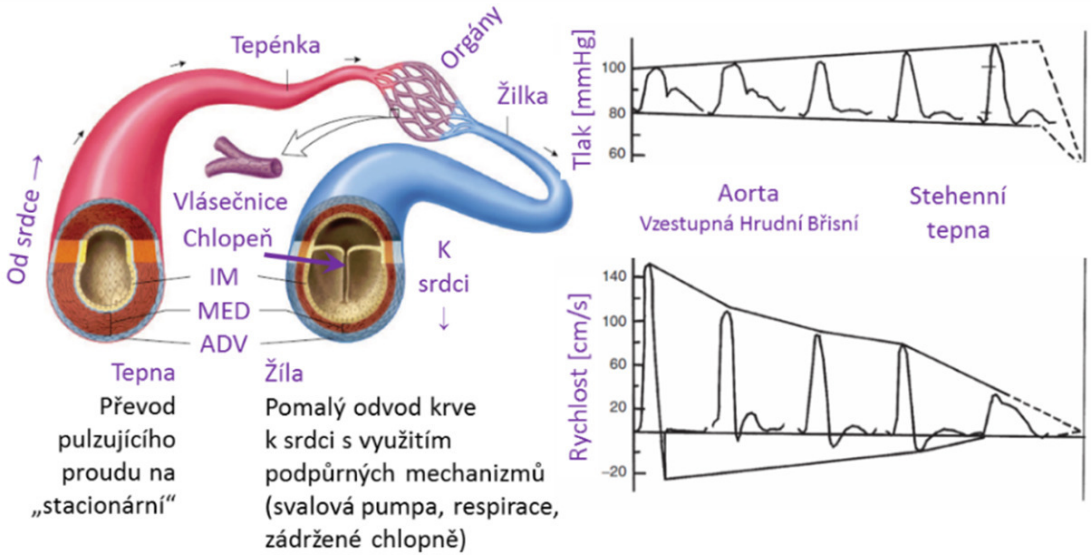
[12] Spíše než, že produkují bílkoviny, bychom měli říkat, že produkují jejich prekurzory, protože finální část polymerace probíhá až extracelulárně. To je případ kolagenu i elastických vláken.

složkou – **kolageny** a **elastinem**, což jsou z mechanického hlediska nejpodstatnější stavební bílkoviny ECM.

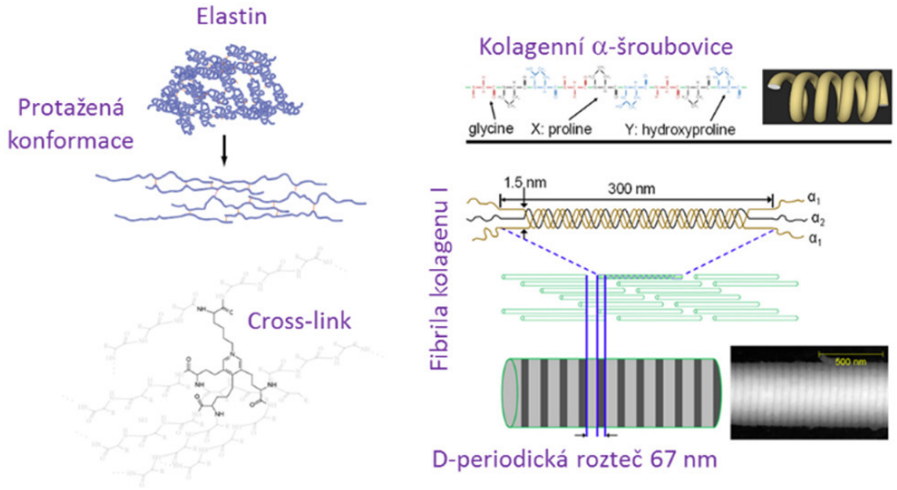
Kolagen je makromolekulární sloučenina, kterou najdeme u všech obratlovců. Tvoří základ našich pojivových tkání. Základní stavební jednotkou je makromolekula tropokolagenu, která se skládá ze tří příčně vyztužených α-šroubovic (obr. 5 vpravo).



Obr. 3 Stavba cévní stěny. Vlevo je modelové schéma stavby podle Gasser a kol. (2006). Vpravo je histologický řez stěny břišní aorty, kde ADV = adventitie, MED = medie a INT = intima. Dobře jsou zde patrné svazky kolagenních vláken v adventitii a elastinové lamely v medii (svislé zvlněné hnědé proužky). Měrka má délku 100 μm.



Obr. 4 Vlevo – porovnání stěny tepny a žíly (formální struktura stejná, jiné tloušťky a objemové poměry podle mechanického zatížení). Vpravo – tlakový a rychlostní záznam v tepnách směrem od srdce k periferii. Upraveno podle Mills a kol. (1970) a www.majordifferences.com.



Obr. 5 Schématická stavba kolagenu (příčně vyztužené řetězce tří šroubovic) a elastinu (poddajná β-struktura).

Makromolekuly tropokolagenu jsou spojeny do fibril a ty se dále spojují do vláken. Kolagen je ve tkáních zodpovědný za jejich tuhost a pevnost, proto ho najdeme zejména ve šlachách, vazech, kostech. Jemné kolagenní blanky ale často kryjí i orgány jako takové (perikard). Více o kolagenu je možno najít např. v Buehler a kol. (2008).

Elastin je naopak stavební bílkovina zodpovědná za poddajnost, pružnost (obr. 5 vlevo). Základní stavební jednotkou elastinu jsou tzv. β-sheety. Jejich stavba je, více než kolagenní stavba, podobná elastomerním makromolekulám. Ve skutečnosti bychom neměli hovořit o elastinu ale o **elastickém vláknu**, které se skládá z obalujících fibrilinových mikrofibril a elastinového jádra ve formě elastomerní sítě (Sherratt, 2009). Elastin nalezneme v plicích, cévách anebo třeba kůži.

IV. Zánět

Před tím, než přejdeme k popisu úpadku fyziologických funkcí cév a k patologickým stavům, které jejich stárnutí doprovázejí, je třeba se zmínit o základním **imunitním mechanizmu**, který tělo používá, tj. o **zánětu**. Zánět je reakce, odezva těla na cizorodé, respektive toxické, látky, na mechanické poranění (**trauma**) a na přítomnost mikroorganizmů (**patogenů**) narušujících homeaostázu. Je to obrana, jejímž cílem je odstranit patogeny a poraněnou tkáň, tu pak následně nahradit novou. Jde o velice složitý chemický proces (kaskádu po sobě jdoucích reakcí). Fáze zánětu jsou ve zkratce popsány na obr. 6.

V zásadě jde o „signalizování poranění“, „odbourání poraněné tkáně“, a „obnovu poraněné tkáně.“

Obr. 6 Fáze zánětu.

Ve stáří, s úpadkem imunitních funkcí a kumulujícím se poškozením, se zvyšuje četnost vleklých zánětů v nejrůznější orgánových soustavách. Osteoartróza, artritida, zánět dásní ad. Systémově tak cirkulují látky, které mohou způsobit poškození dalších orgánů. Je všeobecně přijímáno, že ateroskleróza (postižení vnitřní výstelky tepen vedoucí k obstrukci jejich průsvitu; bude pojednáno dále) také vzniká na podkladě zánětu.

V. Patologické stavy a procesy v cévách korelující se stárnutím

Lapidárně bychom projevy postupu stáří v našich cévách mohli shrnout jako „zatímco tepny tuhnou, tak žíly měknou.“ Taková věta by vyjadřovala skutečnost, že s věkem nadchází **arterioskleróza** tepen a objevují se žilní městky (**varixy**). Situace je samozřejmě složitější.

V.1 Nemoci stárnoucích tepen

Poranění, záněty, získané chyby genomu, nerovnováha regulačních mechanizmů, nadbytek reaktivních forem kyslíku, nadbytek lipoproteinů, neefektivní remodelační procesy při proměnlivém cyklickém namáhání a další jevy a mechanizmy postupně vedou u většiny lidí ke vzniku a progresi dvou základních onemocnění tepen, a sice k **arteriosklerózе** a **aterosklerózе**. Tato dvě onemocnění mají, zejména v euroatlantické civilizaci, zásadní vliv na naši očekávanou dobu dožití, neboť jsou v interakci s dalšími chorobami, které mohou vést k úmrtí.

V laické populaci jsou tyto dva termíny, **aterosklerózа** (ATH) a **arteriosklerózа** (ARS), často zaměňovány nebo synonimizovány, ale jejich etiopatogeneze je různá (Persy a D'Haese, 2009).

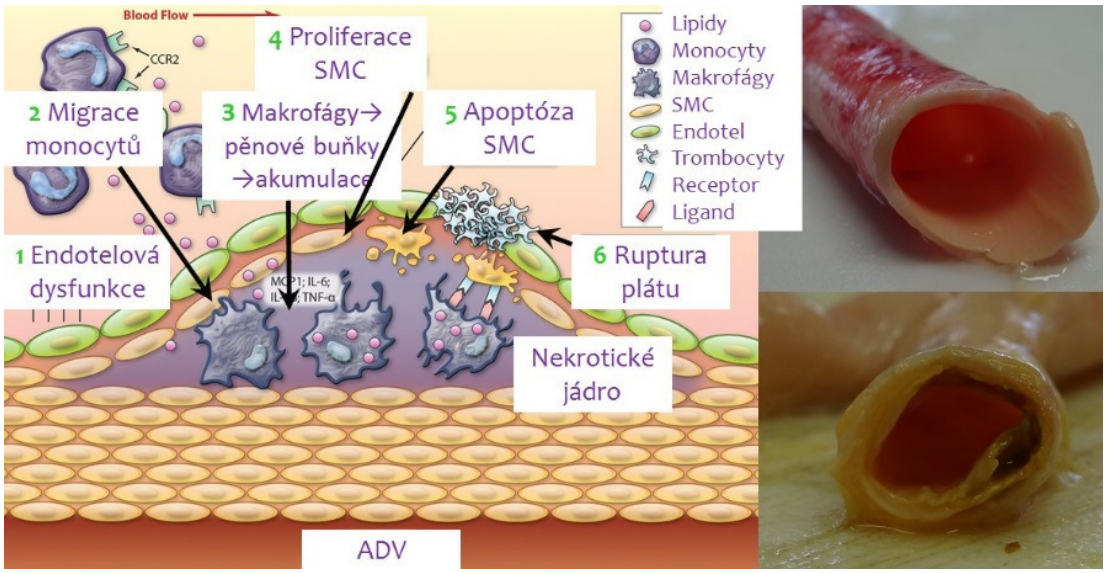
ATH je onemocnění, které se projevuje vznikem léze na vnitřní stěně tepny. Tato léze postupně akumuluje lipidy, vápník, buňky účastnící se zánětlivé reakce jako jsou makrofágy a migrují do ní SMC. Nabývá na objemu a rozrůstá se směrem do lumen cévy, které postupně uzavírá, dochází ke stenóze (Wang a Bennett, 2012). **Stenóza** se může rozrůst natolik, že dojde k **ischemii** (nedokrvenosti po proudu uloženého orgánu). Kromě snížení krevního průtoku může stenóza také měnit charakter proudění (**turbulence**, aorta). Příznaky **ischemické choroby** jedince nakonec přivedou k lékaři. Pod vrstvou krycího endotelu je ložisko aterosklerotického plátu pokryto jemnou vazivovou blankou, která přenáší mechanické zatížení. U tzv. **vulnerabilních plátů** hrozí, že dojde k ruptuře krycího endotelu a krev se dostane do kontaktu s trombogenním povrchem kolagenu. Následně vytvořený **trombus** (krevní sraženina) může stenotickou tepnu zcela uzavřít a způsobit **infarkt** po proudu uložené tkáně.

Oproti ATH je arteriosklerózа[13] (ARS) onemocněním médie (Persy a D'Haese, 2009; Greenwald 2007). I ARS je onemocnění, které představuje souhru mnoha mechanobiologických procesů (sekrece enzymů štěpících ECM, syntéza nové ECM, kalcifikace, proměnlivé cyklické namáhání stěny).[14] Důsledkem těchto procesů je tenčení

[13] ARS je též nazývána jako mediální elastokalcinóza nebo Mönckebergova skleróza.

[14] Při ARS dokonce dochází k buněčné transdiferenciaci. Bylo zjištěno, že SMC buňky v médii se začínají chovat jako kostní buňky a aktivně ukládají

a kalcifikace elastinových membrán, jejich následná fragmentace a ztráta mechanické funkce. V důsledku dochází k **redistribuci mechanického zatížení uvnitř stěny tepny**. Dojde ke změně pracovního režimu. Tepna se mírně rozšíří až do stavu, kdy začne zatížení přenášet tuhý kolagen. Kolagen ale neumožňuje takový rozsah deformací, jako elastin. Takže tepna se bude jevit jako trubice s větším průměrným (průměrujeme za srdeční periodu) poloměrem, kolem kterého ale bude ve svých deformacích méně oscilovat.



Obr. 7 Schéma aterogeneze (upraveno podle Wang a Bennett, 2012). Vyvinutý aterosklerotický plát se skládá z fibrózní čepičky bohaté na SMC a kolagen. Čepička obaluje nekrotické jádro s makrofágy a pěnovými buňkami. Finálním stádiem plátu je jeho ruptura. Na trombogenní povrch rupturovaného plátu nasedají krevní destičky, utvoří trombus. Uvolněný trombus může embolizovat dále po toku krve a v případě věnčitých tepen způsobit náhlý infarkt myokardu. Vpravo jsou fotografie z archivu autora. Na horní je stěna intaktní hrudní aorty (22 let muž), ve spod je kyčelní tepna s plátem, který rupturoval při manipulaci (64 let muž).

Kolagen je složka ECM, která je permanentně odbourávána a syntetizována v rámci adaptačních mechanizmů (na rozdíl od elastinu, o němž se všeobecně soudí, že po ukončení rané postnatální fáze již není efektivně obnovován; Greenwald 2007). Fibroblasty,

minerály do stěny tepny. Nejde tedy pouze o pasivní ukládání vápníku. Můžeme hovořit o tzv. **kalcifikačním paradoxu**, kdy ve stáří jsou naše kosti demineralizovány a naopak velké tepny jsou mineralizovány (Persy a D'Hasse, 2009).

které jsou integriny svázány s kolageny, získávají informaci o míře mechanického zatížení v ECM a podle toho je upravována proteosyntéza/proteolýza.

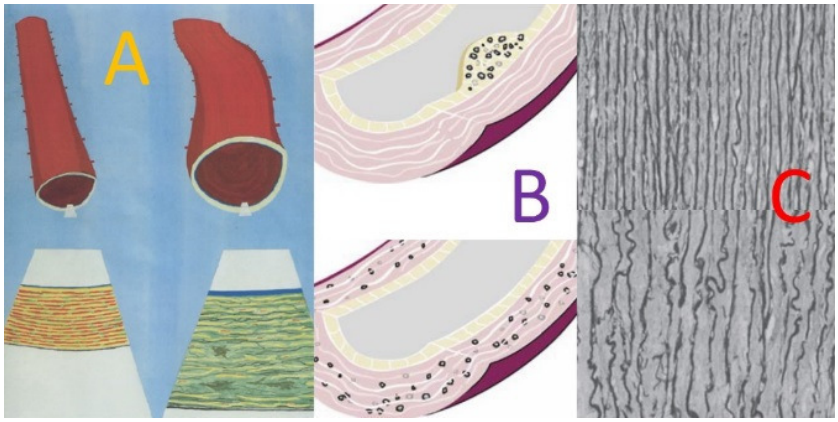
Ke stářím podmíněnému růstu tuhosti tepen přispívá i růst tuhosti samotných složek ECM (jak elastinu, tak kolagenu) způsobený **dodatečným sesíťování (cross-linking) těchto proteinů pomocí jejich glykace** (**advanced glycation endproducts, AGE**). Kolagenní a elastinová vlákna, jakožto biopolymery, jsou při své výstavbě síťovány enzymaticky (lyzyloxidáza). Glykace je dodatečné neenzmytické sesíťování již funkčních bílkovin pomocí (v tu chvíli tělu nadbytečných) cukrů[15]. **ATH, ARS i AGE na časové škále jednotek až desítek let významně mění strukturu a mechanické vlastnosti tepen a to směrem k „náročnějšímu a méně efektivnímu" přenosu krve směrem do periferie.**

Z dalších nemocí, které korelují s věkem a postihují naše tepny, zmiňme tvorbu **aneuryzmat** a **tortuozitu**. Pro aneuryzma (**výduť**) i tortuozitu je typické, že u postižené tepny dojde ke **ztrátě obvyklé geometrie**. Aneuryzmatické tepny se buď vakovitě, nebo balónkově vydouvají (aorta, mozkové tepny). Tortuozní tepny zůstávají válcové trubice, ale jejich tvar se do délky křiví – ohýbá, zkrucuje (krční tepny, břišní aorta).

V.2 Nemoci stárnoucích žil

Typickým žilním starobním onemocněním jsou **varixy** – žilní městky (laicky křečové žíly). U většiny populace dojde s věkem k rozšíření průměru povrchových žil dolních končetin, u některých až do formy patologického stavu, který je možno pozorovat jako pokřivené žilní dráhy. Varixy vznikají v oslabených a současně přetěžovaných žilních stěnách. Z mechanického hlediska jde vlastně o borcení stěny válcových trubic. Významnou roli při vzniku onemocnění hraje genetická zátěž, zánět žil, insuficience žilních chlopní a dlouhodobé působení zemské tíže, ke kterému dochází při práci ve stoje (Han 2012).

[15] Glykace je přísně vzato pouze první krok složité kaskády, jejímž výsledkem jsou AGE, které zhoršují funkční vlastnosti bílkovin. Významnou roli zde hraje tzv. Maillardova reakce známá např. v potravinářství.



Obr. 8 A – schématické znázornění popraskání elastinových membrán stárnoucí tepny; podle O'Rourke a Hashimoto (2007). B – skica rozdílu mezi ATH (nahoře) a ARS (dole); Persy a D'Haese (2009). C – fragmentace elastinových membrán aorty v histologickém porovnání (nahoře: 15-letý tygr, ≈505x10^6 srdečních cyklů při 64 min^{-1}; dole: 15-letý jaguarundi, ≈1025x10^6 srdečních cyklů při 130 min^{-1}); Avolio a kol. (1998). Možným vysvětlením fragmentace elastinu je křehnutí (akumulací vápníku), a tím snižování únavové životnosti elastinu, který během stárnutí není efektivně obnovován.

VI. Poznámka k nelineární mechanice kontinua

Z obr. 9 je zřejmé, že mechanická odezva tepen je silně nelineární. K tomu je navíc ve většině případů i anizotropní. Chceme-li tedy popisovat stav napjatosti a deformace, musíme použít obecný aparát mechaniky kontinua při konečných deformacích. Než ukážeme, jak se s věkem proměňují materiálové parametry tepen, je třeba nadefinovat některé veličiny.

K popisu deformace používáme míry odvozené z **deformačního gradientu F** (1). Zde $d\boldsymbol{x} = (dx_1,dx_2,dx_3)$ je elementární polohový vektor ve **zdeformované** a $d\boldsymbol{X} = (dX_1,dX_2,dX_3)$ v **referenční konfiguraci**.

$$\mathbf{F} = \frac{d\boldsymbol{x}}{d\boldsymbol{X}} \qquad (1)$$

Je zřejmé, že **F** je tenzor druhého řádu tvořící lineární zobrazení mezi diferenciálními vektory v těchto stavech tělesa; $\mathbf{F} : \{d\boldsymbol{X}\} \rightarrow \{d\boldsymbol{x}\}$ podle $d\boldsymbol{x} = \mathbf{F}d\boldsymbol{X}$. Běžné míry deformace jsou získány tímto způsobem: $\mathbf{C} = \mathbf{F}^T\mathbf{F}$ je tzv. pravý Cauchyův-Greenův tenzor deformace, $\mathbf{E} = ½(\mathbf{C} - \mathbf{I})$ je tzv. Greenův-Lagrangeův tenzor deformace. **I** zde značí jednotkový tenzor druhého řádu. **C** a **E** jsou tenzory vztažené k referenční konfiguraci. Můžeme pracovat i mírami vyjádřenými

vzhledem ke zdeformované konfiguraci. To je například Eulerův-Almansiho tenzor **e** definovaný jako $\mathbf{e} = ½(\mathbf{I} - \mathbf{F}^{-T}\mathbf{F}^{-1})$.

Konstitutivní rovnice, vztah mezi složkami tenzoru napětí a deformace, je u nelineárně pružných materiálů většinou formulován pomocí **elastického potenciálu** *W* (tzv. **hyperelastický materiál**). Protože cévy vykazují vysoký obsah vody, bývají většinou modelovány jako **nestlačitelné materiály** (deformace je izochorický děj). Konstitutivní rovnici pro Cauchyovo (skutečné) napětí σ, které je definované ve zdeformované konfiguraci, a pro druhé Piolovo-Kirchhoffovo napětí **S**, které je definované v referenční konfiguraci, můžeme tudíž psán ve formě (2,3). Ve (2,3) hraje *p* roli neurčitého multiplikátoru a představuje složky hydrostatické napjatosti, na nichž se kvůli izochoričnosti nekoná práce, tudíž nemohou přispět do elastického potenciálu *W*. Ke zjištění *p* je třeba využit (silových) okrajových podmínek.

$$\sigma = \frac{\partial W}{\partial \mathbf{F}}\mathbf{F}^T - p\mathbf{I} \tag{2}$$

$$\mathbf{S} = \frac{\partial W}{\partial \mathbf{E}} - p\left(2\mathbf{E} + \mathbf{I}\right)^{-1} \tag{3}$$

Existuje řada modelů pro *W*. Historicky se odvíjejí především od myšlenky Ronalda S. Rivlina, že *W* bychom měli formulovat jako funkci invariantů tenzoru deformace. Jedním z možných modelů je tzv. Gentův model (4). Tento model, při své jednoduchosti, dokáže dobře popsat jednoosé tahové křivky typické pro elastomery a měkké tkáně.

$$W = -\frac{\mu J_m}{2} ln\left(1 - \frac{I_1 - 3}{J_m}\right) \tag{4}$$

V rovnici (4) je μ materiálový parametr s rozměrem napětí a při infinitezimálních deformacích odpovídá smykovému modulu pružnosti. I_1 je první invariant **C**. J_m je tzv. parametr limitní průtažnosti a omezuje přípustné deformace materiálu; $(I_1 - 3) \rightarrow J_m^- \Rightarrow W \rightarrow \infty$. Tudíž čím je J_m menší (kladné číslo), tím je rozsah přípustných deformací menší. Tato vlastnost umožňuje modelovat velmi strmě rostoucí závislosti mezi napětím a deformací. Dodejme, že vztah mezi napětím a deformací při jednoosé napjatosti nestlačitelného materiálu se řídí vztahem (5). Zde σ_{11} normálová složka Cauchyova tenzoru

napětí ve směru protahující síly a λ_{11} je složka deformačního gradientu F_{11} (opět ve směru protažení), daná $\lambda_{11} = l/L$, když l je zdeformovaná a L původní délka.

$$\sigma_{11} = \mu J_m \frac{1-\lambda_{11}^3}{\lambda_{11}^3 - (J_m+3)\lambda_{11} + 2} \tag{5}$$

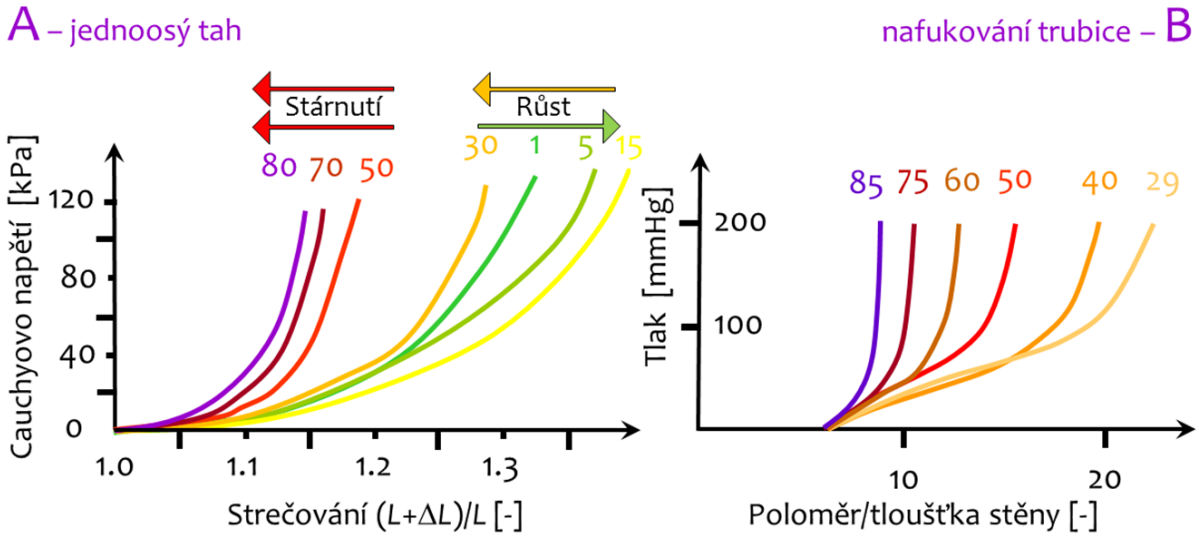
VII. Projevy stárnutí a projevy s věkem korelujících onemocnění v biomechanice cév

Jak již bylo zmíněno, s rostoucím kalendářním věkem náš organizmus stárne a nelze to považovat za patologický stav. Současně s tím se ale objevují stavy, které za patologické rozhodně považovat můžeme. Některé z nich mají tak vysokou incidenci, že je vlastně téměř nemožné je od stárnutí oddělit (například o ARS se soudí, že postihuje všechny jedince durho homo sapiens, naopak třeba ATH, ačkoliv jí v pokročilém věku v euroatlantické civilizaci trpí téměř všichni, se nezdá být zcela nevyhnutelná). V této kapitole budou ukázány některé vybrané kvantitativní výsledky vyjadřující změny biomechanického chování cév s postupujícím věkem. Jako vysvětlující faktor bude použit kalendářní věk.

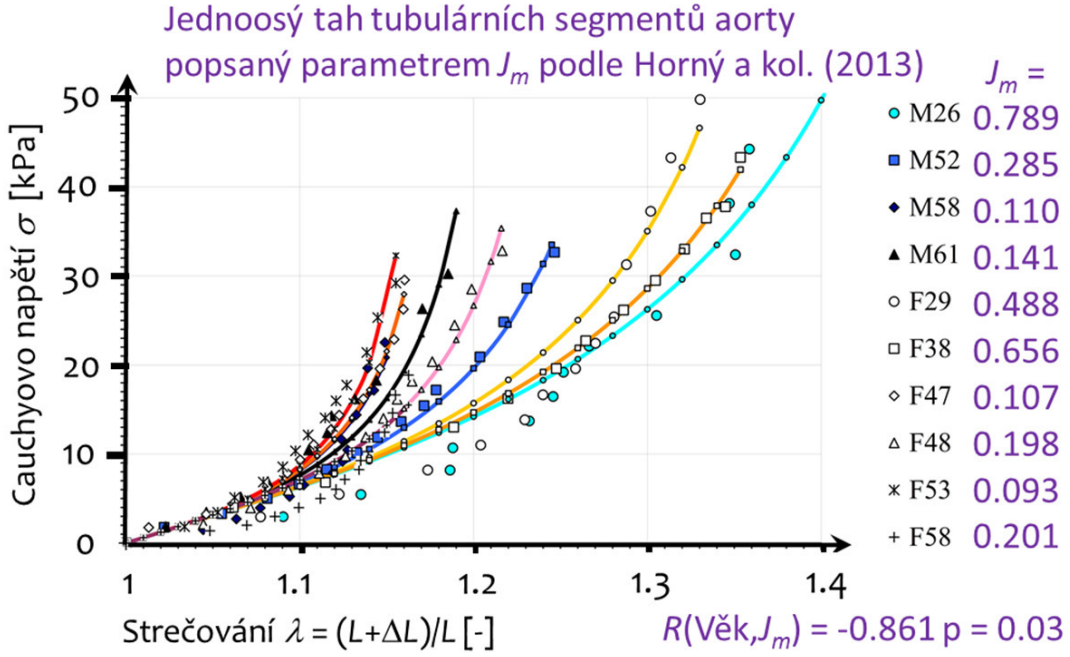
Na obr. 9 jsou typická zjištění získaná pro lidské tepny. Na panelu A můžeme pozorovat **tuhnutí mužských věnčitých tepen** (zásobují krví srdce), které se projevuje vyšším napětím dosaženým pro nějakou zvolenou hodnotu deformace. Z toho plyne, že **tahové křivky se ve stáří posouvají směrem vlevo a zvyšují se hodnoty směrnic jejich tečen**, tj. modulů pružnosti. Panel B ukazuje výsledky inflačních testů (nafukování tubulárního segmentu cévy vyjmutého při pitvě). Kromě toho, že opět pozorujeme tuhnutí odezvy, graf ukazuje, že poměr poloměru a tloušťky v nezatíženém stavu je téměř invariantní vůči stáří.

Na obr. 10 jsou uvedeny výsledky jednoosých tahových testů konaných autorem se vzorky lidské břišní aorty. Každá z tahových zkoušek byla vyrovnána regresním modelem podle vztahu (5). μ bylo posléze zafixováno na své průměrné hodnotě a vyrovnání dat bylo provedeno znovu s jediným volným parametrem J_m. **Obrázek 10 ukazuje, že, ačkoliv individuální odchylky existují,** J_m **dokáže kvalitativně vystihnout trend stárnutí.** S rostoucím věkem se

hodnota J_m snižuje. To prokazuje i statisticky významná (p = 0.03) korelace s věkem; R = – 0.861 (Pearsonův korelační koeficient).



Obr. 9 Proměna mechanické odezvy. A – výsledky jednoosé tahové zkoušky mužské levé věnčité tepny (podle Valenta a kol., 2002). B – výsledky inflačního testu mužské hrudní aorty (podle Bader 1967). Číselný údaj nad křivkami vyjadřuje stáří dárce v letech.



Obr. 10 Starobní změny v mechanické odezvě mohou být popsány například parametrem limitní průtažnosti J_m, který významně koreluje s věkem. Vzorky jsou označeny M/F (muž/žena) a stářím v letech. Výzkum autora, Horný a kol. (2013).

Panel A obrázku 11 ukazuje, jak probíhá nafukování břišní aorty zaživa v klidové srdečním cyklu. Porovnány jsou tři subjekty. Je zřejmé, že u starších jedinců dochází k menšímu nafouknutí aorty a současně se zvyšuje tlakový pulz (systolický mínus diastolický tlak).

Dalším biomechanickým projevem stáří je **zvyšování rychlosti pulzní vlny**, tj. rychlosti přenosu tlakového vzruchu po tepnách. To je dokumentováno na obr. 11 panelu B. Právě tato **zvýšená rychlost přispívá k namáhání srdce**, **které musí, při časném návratu odražených vln, překonávat nejen tlak daný odporem periferie ale i superponovanou odraženou vlnu**, obr. 12 (podle Greenwald 2007). Odražená tlaková vlna je na obr. 12 naznačena červenou přerušovanou čarou.

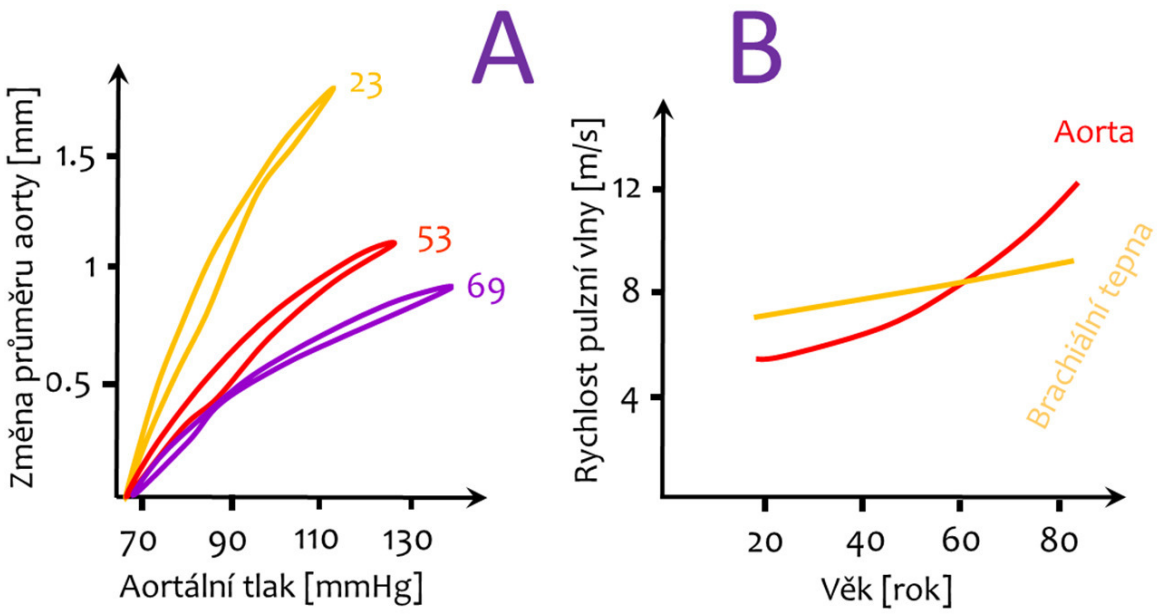
Již bylo zmíněno, že s postupujícím věkem dochází k celkové degradaci tepenné stěny – fragmentuje elastin, akumuluje se vápník, zatížení začíná přenášet tuhý kolagen. Kvantitativní údaje o těchto procesech najdeme např. v Elliot a McGarth (1994) a Spina a kol. (1983). Některé z nich jsou překresleny na obr. 13.

Je známo, že mechanický stav tepen in vivo neodpovídá prostému umístění trubice do krevního řečiště. In situ jsou významně podélně a obvodově předepjaty (Valenta a kol., 2002; výzkum autora: Horný a kol. 2011, 2014a,b). Tato předpětí „konstrukčně“ přispívají k efektivnějšímu využití jejich mechanických vlastností (snižují napěťové špičky, optimalizují mechanické chování v okolí pracovního stavu).[16]

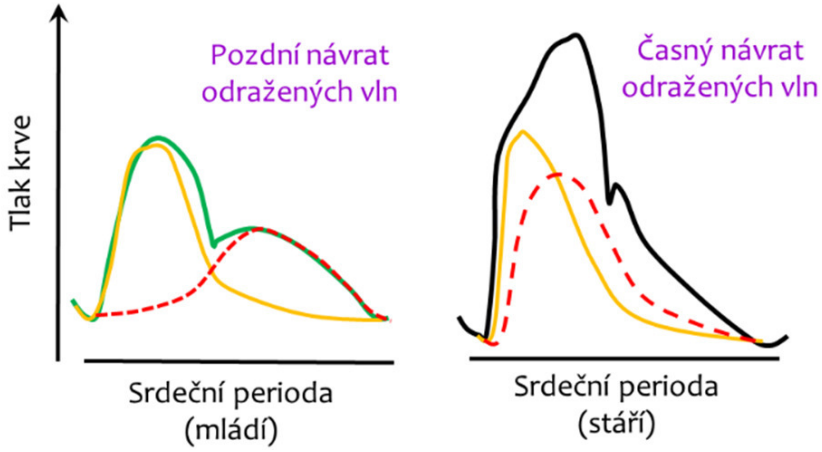
Významná část těchto předpětí je přenášena elastinovými membránami. Avšak, jak již bylo řečeno, tyto membrány s věkem kalcifikují a fragmentují. V důsledku těchto procesů dochází k poklesu podélného předpětí. Obr. 14 dokumentuje tento, v nedávné době autorem habilitačního spisu zmapovaný, pokles (Horný a kol. 2011, 2014a,b). Na panelu A je znázorněna korelace s věkem, též regresní model a hranice 95% intervalu spolehlivosti predikce. Panel B znázorňuje výsledky analýzy rozptylu zaměřené na rozhodnutí, zda aterosklerotické léze v aortě ovlivňují hodnotu předpětí. Po odfiltrování vlivu věku se ale ukazuje, že předpětí je nezávislé na stupni ATH. To je ve shodě s tvrzením, že to není projev ATH nýbrž

[16] O vlivu podélného předpětí na chování břišní aorty pojednává autorem předložená **habilitační práce**.

arterioskleróz (ARS). Projevem ARS je i růst průměru tepny, který je znázorněn na obr. 15 (Horný a kol., 2011).

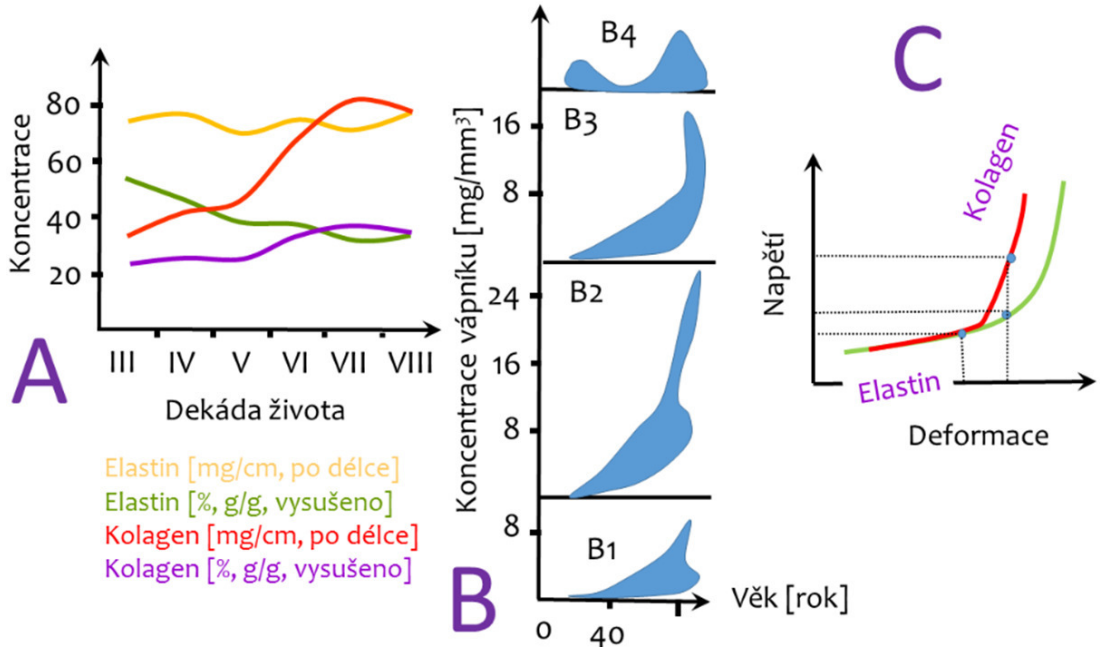


Obr. 11 Proměna mechanické odezvy. A – ultrazvukem změřené chování břišní aorty in vivo (Sonesson a kol., 1994). Čísla u křivek udávají věk v letech. B – rychlost přenosu tlakového pulzu in vivo (Anglo-Cardiff Collaborative Trial, 4001 normotonických subjektů 18 – 90 let, McEniery a kol., 2007).



Obr. 12 Superpozice odražených tlakových vln. Vyšší rychlost šíření tlakových vln ve stáří přispívá k namáhání srdce. Odražené vlny mohou zastihnout srdce ještě v ejekci.

Ačkoliv jsou tématem tohoto spisu cévy a nikoliv krev a její proudění, nelze si tak úplně odmyslet jejich vzájemnou interakci vyjádřenou **tlakem krve** (ostatně již byla zmíněna rychlost přenosu tlakového pulzu). Jelikož je stárnutí samo o sobě pro většinu lidí nejspíše skličujícím tématem, jako poslední biomechanická veličina bude zmíněn krevní tlak, jehož k věku vztažené průměrné hodnoty nás mohou spíše naplňovat optimizmem.



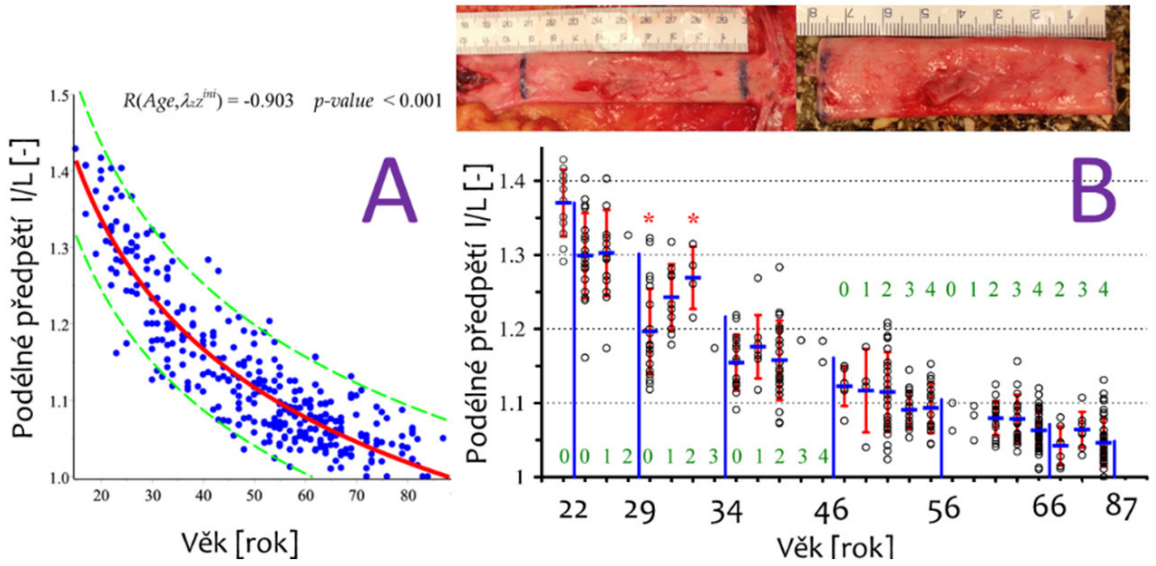
Obr. 13 A – změny absolutní a relativní koncentrace elastinu a kolagenu v lidské sestupné hrudní aortě (Spina a kol., 1983). B – obalová křivka absolutní koncentrace vápníku ve stěně lidské aorty podle Elliot a McGrath, 1994 (B1 – intima, B2 – vnitřní médie, B3 – stední médie, B4 – vnější médie). C – během stárnutí dojde k transferu mechanického zatížení z poddajného elastinu na tuhý kolagen, zelená pracovní křivka se tak změní na červenou (upraveno podle McEniery a kol., 2007).

Tlak zvýšený nad normální hodnotu stanovenou konvencí se nazývá **hypertenze** (resp. hypertenzní nemoc). Můžeme mluvit o systolické a/nebo diastolické hypertenzi.[17] Výskyt hypertenze významně koreluje jak s ATH, tak s ARS i dalšími chorobnými stavy. Dlouhodobě vede k přetěžování srdečního svalu, poškozování tepen ale i dalších orgánů.

Ke vzniku hypertenze přispívá velké množství faktorů. Tzv. esenciální (primární) hypertenze je vysvětlitelná jako důsledek zvýšeného minutového srdečního výdeje, který je nutný pro udržení normální osmolality krevní plazmy (tj. koncentrace osmoticky aktivních látek). Například dochází-li k nadměrnému příjmu NaCl

[17] Systolický tlak odpovídá tlakovému maximu dosaženému při ejekční fázi, diastolický naopak minimu. Tlak nižší než konvencí stanovené normální minimum nazýváme **hypotenze**. I příliš nízký diastolický tlak může být zdravotní komplikací, neboť v této době je srdeční sval relaxovaný a sám je zásoben krví. Diastolická hypotenze může mít za následek suboptimální zásobení srdečního svalu.

v potravě, zvyšují sodíkové ionty osmolalitu, kterou je nutno kompenzovat zvýšením objemu vody v krvi. Přečerpat zvýšený objem krve za stejnou časovou jednotku nutně znamená vyšší průtok. To při hypoteticky konstantním odporu krevního řečiště zajistí pouze zvýšení krevního tlaku[18].



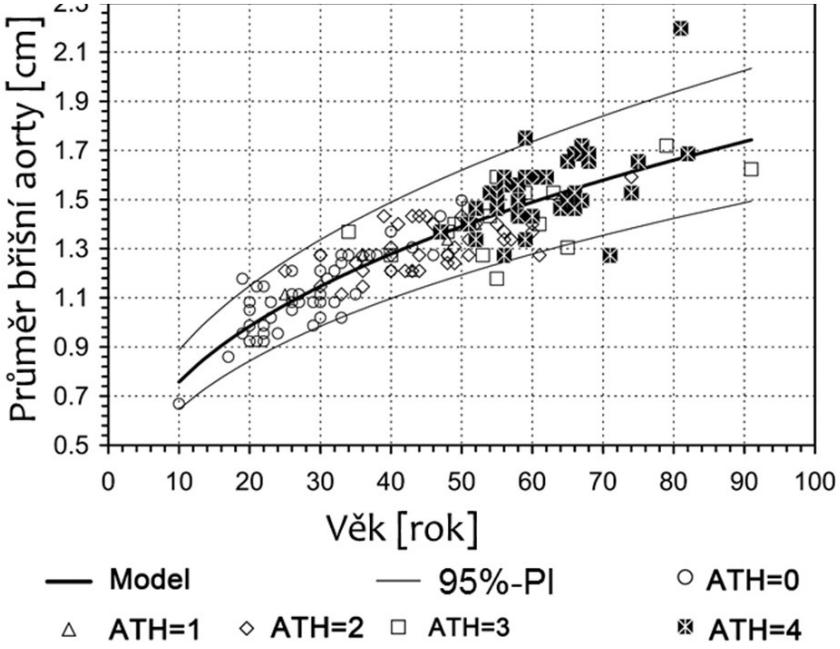
Obr. 14 Ztráta podélného předpětí (délka segmentu in/ex situ) v lidské břišní aortě. Nahoře jsou fotografie infrarenálního segmentu aorty. A – regresní křivka ztráty předpětí (Horný a kol., 2014a). B – Analýza rozptylu ukázala, že ztráta předpětí nekoreluje s ATH. Hypotéza: koreluje s ARS (Horný a kol., 2014b). 365 subjektů A i B.

Hypertenze může být také důsledkem nedostatečného krevního průtoku (zejména ledvinami), kdy centrální nervová soustava hormonálně reguluje na vyšší tlak, aby zajistila dostatečný průtok. K hypertenzi přispívá i vyšší tuhost tepenné stěny a to mechanizmem, který byl popsán výše (obr. 12, odražené mechanické vlny). Žel, dlouhodobé přetěžování tlakem vede u tepen k poškození jejich elastické funkce, a tak tuhnou. Zjevně jde o systém se zesilující zpětnou vazbou.

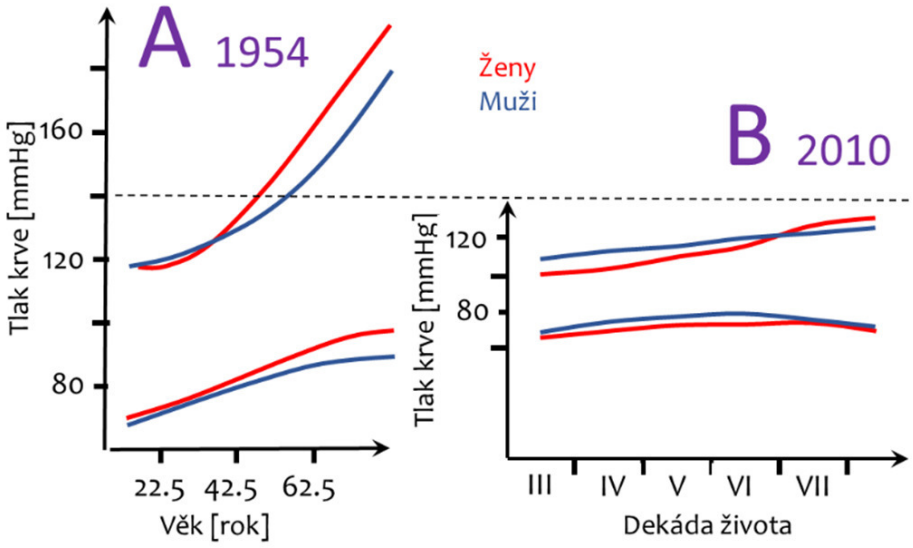
Obrázek 16 ovšem dokumentuje náš úspěch v léčbě hypertenze. Jde o dvě studie, které od sebe dělí cca 50 let. Panel A ukazuje situaci pozorovanou v roce 1954 a B v roce 2010. Jde o souhrnné údaje z populace, tzn., jsou zahrnuti zdraví i nemocní (úspěšně i neúspěšně léčení i neléčení) jedinci. Rozdíl mezi výsledky v r. 1954 a 2010 může pocházet např. ze změny životního stylu, nicméně úspěch

[18] Analogie Ohmovu zákonu U = RI, kde U je tlak, R odpor řečiště, I průtok.

antihypertenzní farmakoterapie je dnes všeobecně uznáván. Dodejme, že údaje na panelu B pochází z kanadské studie.



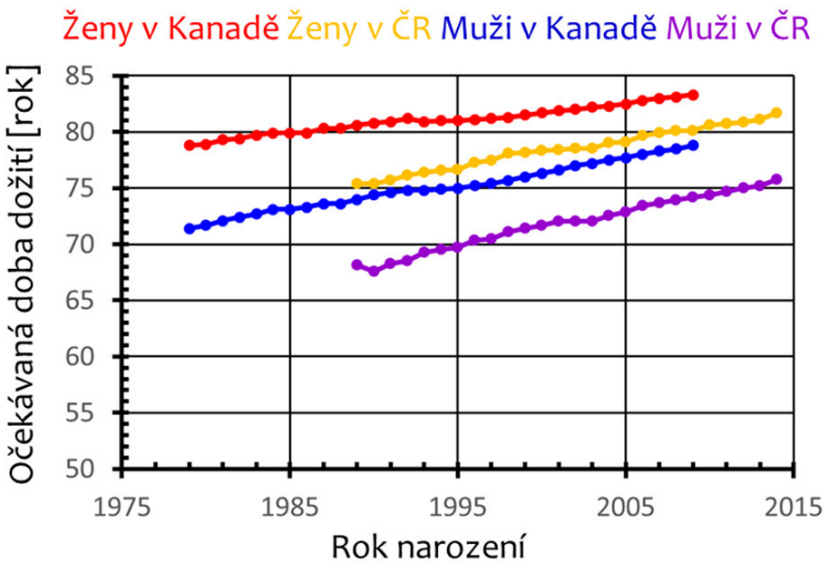
Obr. 15 Arteriosklerotické změny v aortě vedou k růstu jejího průměru, který významně koreluje s věkem (Horný a kol, 2011). Symboly vyjadřují vzestupný stupeň závažnosti ATH lézí (156 mužských subjektů).



Obr. 16 Vývoj krevního tlaku. Rozdíl mezi A (Hamilton a kol., 1954) a B (Wilkins a kol., 2010) naznačuje úspěšnost léčby hypertenze.

VIII. Závěr

Tento spis si kladl za cíl seznámit čtenáře se základními hypotézami o příčinách stárnutí, seznámit s projevy stárnutí v cévách, popsat nejběžnější onemocnění cév, jejichž výskyt se stářím koreluje, a nakonec vyložit důsledky fenoménu stárnutí na biomechaniku cév.



Obr. 17 Očekávaná doba dožití podle Českého statistického úřadu a Statistics Canada, což je federální kanadský analogon. http://www.stacan.gc.ca/start-debut-eng.html

V jeho omezeném rozsahu není možné probrat vše do takových detailů, jak by si autor přál. Zcela bez komentáře zůstaly některé moderní terapeutické metody a jejich biomechanické interakce s organizmem (implantace dnes již i biodegradovatelných lékových stentů, endovaskulární stent-grafty ad.) nebo studie prokazující pozitivní vliv pravidelných přiměřených aerobních aktivit na stav krevní oběhové soustavy, a tak i na očekávanou dobu dožití. To vše jsou témata, která se stárnutím a biomechanikou cév více nebo méně souvisí.

Mezi kardiology je rozšířený citát Williama Oslera, že „**člověk je tak starý, jak staré jsou jeho tepny**.[19]“ Dodejme, že choroby oběhové soustavy jsou v euroatlantické civilizaci stále nejčastější příčinou úmrtí (mírně nad 50%). Nicméně v posledních letech tato statistika vykazuje klesající trend. Současně s tím roste i očekávaná doba dožití. Příčiny jsou především v rostoucí kvalitě zdravotní péče ale snad i v pozvolné změně životního stylu. To má a bude mít své důsledky na všechny procesy a fenomény popsané v tomto textu. Lze očekávat, že v tomto textu vyjádřené korelace s věkem sice zůstanou v platnosti, ale progrese úpadku fyziologických funkcí bude odložena do pozdějšího věku.

[19] William Osler (1849 – 1919) byl kanadský lékař, jeden ze zakladatelů Nemocnice Johnse Hopkinse, která je fakultní nemocnicí Johns Hopkins School of Medicine v Baltimoru. V posledních desetiletích je tato nemocnice uznávána jako jedno z nejšpičkovější pracovišť v USA.

Literatura

Alberts, B., a kol. (1998) Základy buněčné biologie: Úvod do molekulární biologie buňky. Espero Publishing, Ústí nad Labem.

Avolio, A., a kol. (1998) Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. Hypertension, 32(1):170-175.

Bader, H. (1967) Dependence of wall stress in the human thoracic aorta on age and pressure. Circ Res 20(3):354-361.

Blackburn, E.H., Gall, J.G. (1978) A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in tetrahymena. J Molec Biol 120(1):33-53.

Buehler, M.J., a kol. (2008) Theoretical and computational hierarchical nanomechanics of protein materials: Deformation and fracture. Prog Mater Sci 53(8)“1101-1241.

Čihák, R. (2001) Anatomie 1 a 3, druhé vydání. Grada Publishing, Praha.

Elliott, R.J., McGrath, L.T. (1994) Calcification of the human thoracic aorta during aging. Calc Tiss Int 54(4):268-273.

Fleenor, B. S. (2013) Large elastic artery stiffness with aging: Novel translational mechanisms and interventions. Aging Dis 4(2):76-83.

Gasser, T. C., a kol., (2006) Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. J R Soc Interface 3(6):15-35.

Greenwald, S.E. (2007) Ageing of the conduit arteries. J Pathol 211:157-172.

Greider, C.W., Blackburn, E.H. (1985) Identification of a specific telomere terminal transferase activity in tetrahymena extracts. Cell 43(2):405-413.

Hamilton, M. a kol. (1954) The aetiology of essential hypertension. 4. the role of inheritance. Clin Sci 13(2):273-304.

Han, H. -. (2012). Twisted blood vessels: Symptoms, etiology and biomechanical mechanisms. J Vas Res 49(3):185-197.

Hayflick, L., Moorhead, P.S. (1961) The serial cultivation of human diploid cell strains. Exp Cell Res 25(3):585-621.

Horny, L., a kol. (2011) Correlations between age, prestrain, diameter and atherosclerosis in male abdominal aorta. J Mechan Behav Biomed Mater 4(8):2128-2132.

Horný, L., a kol. (2014a) Axial prestretch and circumferential distensibility in biomechanics of abdominal aorta. Biomech Model Mechan 13:783-799.

Horny, L., a kol. (2014b) Analysis of axial prestretch in the abdominal aorta with reference to post mortem interval and degree of atherosclerosis. J. Mechan. Behav. Biomed. Mater. 33(1), 93-98.

Johnson, S.C., Rabinovitch, P. S., Kaeberlein, M. (2013) MTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. Nature, 493(7432), 338-345.

McEniery, C.M., a kol. (2007) Age, hypertension and arterial function. Clin Exp Pharmacol Physiol 34(7):665-671.

Mills, C. J., a kol. (1970) Pressure-flow relationships and vascular impedance in man. Cardiovasc Res 4(4):405-417.

O'Rourke, M.F., Hashimoto, J. (2007) Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective. J Am Coll Cardiol 50(1):1-13.

Persy, V., D'Haese, P. (2009) Vascular calcification and bone disease: The calcification paradox. Trends Molec Med 15(9):405-416.

Philippi, C., a kol. (2010) Telomerase as an emerging target to fight cancer - opportunities and challenges for nanomedicine. J Control Rel 146:228-240.

Robert, L. (2012) Longevity and aging, genetic and post-genetic mechanisms. which target to choose for postponing and treating age-related diseases. Eur Ger Med 3(1):61-66.

Rose, M.R., a kol. (2012) What is aging? Front Gen 3, art. no. 134.

Rose, M.R., (1991) Evolutionary Biology of Aging. Oxford Univesrsity Press, New York.

Sherratt, M.J. (2009) Tissue elasticity and the ageing elastic fibre. Age 31:305-325.

Sonesson, B., a kol. (1994) Sex difference in the mechanical properties of the abdominal aorta in human beings. J Vasc Surg 20:959-969.

Spina, M., akol. (1983) Age-related changes in composition and mechanical properties of the tunica media of the upper thoracic human aorta. Arteriosclerosis, 3:64-76.

Trojan, S., a kolektiv, (2003) Lékařská fyziologie, čtvrté vydání, doplněné a přepracované. Grada Publishing, Praha.

Valenta, J., a kol. (2002) Age related constitutive laws and stress distribution in human main coronary arteries with reference to residual strain. Bio-Med Mater Eng 12:121-134.

Weale, R.A. (1993) Have human biological functions evolved in support of a life-span? Mechan Ageing Develop 69:65-77.

Wang, J.C., Bennett, M. (2012) Aging and atherosclerosis: Mechanisms, functional consequences, and potential therapeutics for cellular senescence. Circ Res 111:245-259.

Wilkins, K., a kol. (2010). Blood pressure in canadian adults. Health Reports, Canadian Centre for Health Information, 21:37-46.

Xi, H., a kol. (2013) Telomere, aging and age-related diseases. Aging Clin Exp Res 25:139-146.

Ing. Lukáš Horný, Ph.D.

Osobní údaje

Jméno, příjmení, tituly:	Lukáš, Horný, Ing., Ph.D.
Adresa:	Mrkvičkova 1363, Praha 17
Datum a místo narození:	11. 7. 1977, Pardubice

http://users.fs.cvut.cz/~hornyluk/home

Vzdělání

2009 – 2012 České vysoké učení technické v Praze, fakulta strojní, doktorský program *strojní inženýrství*, obor *biomechanika*, titul **Ph.D.**

1995 – 2000 Vysoké učení technické v Brně, fakulta strojního inženýrství, magisterský program *strojní inženýrství*, obor *učitelství matematiky a technické mechaniky pro střední školy* (uskutečňováno ve spolupráci s přírodovědeckou fakultou Masarykovy univerzity v Brně), titul **Ing.**

Pedagogická činnost

Přednášky a cvičení:	Biomechanika I a II, Projekt I a II, Patobiomechanika srdečněcévního systému
VŠKP:	bakalářské, diplomové
Vědecká výchova:	4x školitel specialista

Odborná problematika

Biomechanika oběhové soustavy, biomechanika měkkých tkání, nelineární mechanika kontinua, konstitutivní modely, experimentální mechanika

Publikační činnost

Publikace v časopisech s IF (WoS)	15, H-index 4
Recenzované časopisy celkem	20
Skriptum	1
Stať ve sborníku	41

Řešené granty

TAČR ALFA 4 TA04010330 (2014-2017) Vývoj resorbovatelné kolagen-kalcium fosfátové nanovrstvy s řízenou elucí antibiotik pro zvýšení životnosti implantátů, **spoluřešitel**.

V dalších 8 grantech vystupuje nebo vystupoval v roli člena týmu.

NV15-27941A Využití neantigenního rybího kolagenu při konstrukci implantátů a jako nosiče léků (2015-2018)

GA106/08/0557 Materiálové vlastnosti žil a jejich remodelace (2008-2011)
GAP108/10/1296 Vývoj a charakterizace aktivních hybridních textilií s integrovanými NiTi vlákny mikronových průměrů s nanozrnnou strukturou (2010-2012)
NT13302 Optimalizace fysikálních charakteristik cévních náhrad pro nízké průtoky (2012-2015)
TA01010185 Nové materiály a povrchové vrstvy pro bionický návrh kloubních náhrad (2011-2014)
MSM6840770012 Transdisciplinární výzkum v oblasti biomedicínského inženýrství II (2005-2011)
SGS10/247/OHK2/3T/12 Výzkum technických a biologických kompozitních materiálů (2010-2012)
SGS13/176/OHK2/3T/12 Biomechanika struktur lidského těla, jejich náhrad a interakce s blízkým okolím (2013-2015)

Vybrané publikace

Veselý, J., Horný, L., Chlup, H., Adámek, T., Krajíček, M., & Žitný, R. 2015. Constitutive modeling of human saphenous veins at overloading pressures. J Mechan Behav Biomed Mater 45:101-108. IF 3.417

Horny, L., Netusil, M., Vonavkova, T. 2014. Axial prestretch and circumferential distensibility in biomechanics of abdominal aorta. Biomech Model Mechanobiol 13(4):783-799. IF 3.145

Horny, L., Adamek, T., Kulvajtova, M. 2014. Analysis of axial prestretch in the abdominal aorta with reference to post mortem interval and degree of atherosclerosis. J Mechan Behav Biomed Mater 33:93-98. IF 3.417

Horny, L., Netusil, M., Daniel, M. 2014. Limiting extensibility constitutive model with distributed fibre orientations and ageing of abdominal aorta. J Mechan Behav Biomed Mater, 38:39-51. IF 3.417

Horny, L., Adamek, T., Zitny, R. 2013. Age-related changes in longitudinal prestress in human abdominal aorta. Arch Appl Mech 83(6), 875-888. IF 1.114

Horny, L., Chlup, H., Zitny, R., Vonavkova, T., et al. 2012. Ex vivo coronary stent implantation evaluated with digital image correlation. Exp Mech 52(9), 1555-1558. IF 1.548

Horny, L., Adamek, T., Chlup, H., Zitny, R. 2012. Age estimation based on a combined arteriosclerotic index. Int J Leg Med 126(2), 321-326. IF 2.714

Horny, L., Adamek, T., et al. (2012) Age-related distribution of longitudinal pre-strain in abdominal aorta with emphasis on forensic application. Forensic Sci Int 214(1-3), 18-22. IF 2.140

Horny, L., Adamek, T., et al. 2011. Correlations between age, prestrain, diameter and atherosclerosis in the male abdominal aorta. J Mechan Behav Biomed Mater 4(8), 2128-2132. IF 3.417