

Stres oksydacyjny a środowisko wysokogórskie

Oxidative stress and the high altitude environment

Jakub Krzeszowiak

Katedra i Zakład Higieny Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Kierownik: prof. nadzw. dr hab. K. Pawlas

STRESZCZENIE

Znaczne zainteresowanie w ostatnich latach sportami górskimi, w tym alpinizmem, przez popularyzację tych sportów, ogólną dostępność szkoleń i fachowej literatury postawiła nowe pytania przed medycyną środowiskową i górską – czy alpinizm jest szkodliwy dla zdrowia. Z uwagi na warunki jakie panują w środowisku wysokogórskim tj. obniżone ciśnienie atmosferyczne prowadzące do rozwoju hipoksji hipobarycznej, ekstremalnie ciężki wysiłek fizyczny, wzmożone promieniowanie UV, brak dostępu do świeżej żywności oraz stres psychiczny. Zasadną miarą szkodliwości tych warunków jest określenie wzrostu poziomu stresu oksydacyjnego. Środowisko wysokogórskie może oddziaływać bodźcowo na enzymatyczny układ antyoksydacyjny lecz w szczególnych sytuacjach może przewyższać jego możliwości przy jednoczesnym zużyciu antyoksydantów niskocząsteczkowych czego konsekwencją jest wzmożona generacja reaktywnych form tlenu (RFT). Ta sytuacja jest określana mianem stresu oksydacyjnego. Gwałtowne i niekontrolowane namnażanie reaktywnych form tlenu prowadzi do wielu niekorzystnych przemian prowadzących do ponad przeciętnej ilości uszkodzeń lipidowych struktur błony komórkowej (peroksydacji), białek (denaturacja) oraz kwasów nukleinowych. Sytuacja taka w obrębie organizmu ludzkiego nie może wystąpić bez następczych konsekwencji ogólnoustrojowych. Tym właśnie jest tłumaczone złe samopoczucie po powrocie z wysokości oraz wyraźne obniżenie wydolności fizycznej. Dodatkowo jest wysuwana teoria jako by to wzrost poziomu stresu oksydacyjnego był jednym z czynników odpowiedzialnych za rozwój ostrej choroby wysokogórskiej (ang. acute mountain sickness – AMS). Stwierdzenie to jednak wymaga dalszych badań ponieważ aktualnie dostępne piśmiennictwo na ten temat nie jest jednoznaczne, a artykuł ten dotyczy przyczyn rozwoju stresu oksydacyjnego w górach wysokich oraz jego skutków.

Słowa kluczowe: stres oksydacyjny, środowisko wysokogórskie, niedotlenienie

ABSTRACT

In the recent years there has been considerable interest in mountain sports, including mountaineering, owing to the general availability of climbing clothing and equipment as well trainings and professional literature. This raised a new question for the environmental and mountain medicine: Is mountaineering harmful to health? Potential hazards include the conditions existing in the alpine environment, i.e. lower atmospheric pressure leading to the development of hypobaric hypoxia, extreme physical effort, increased UV radiation, lack of access to fresh food, and mental stress. A reasonable measure of harmfulness of these factors is to determine the increase in the level of oxidative stress. Alpine environment can stimulate the antioxidant enzyme system but under specific circumstances it may exceed its capabilities with simultaneous consumption of low-molecular antioxidants resulting in increased generation of reactive oxygen species (ROS). This situation is referred to as oxidative stress. Rapid and uncontrolled proliferation of reactive oxygen species leads to a number of adverse changes, resulting in the above-average damage to the lipid structures of cell membranes (peroxidation), proteins (denaturation), and nucleic acids. Such situation within the human body cannot take place without resultant systemic consequences. This explains the malaise of people returning from high altitude and a marked decrease in their physical fitness. In addition, a theory is put forward that the increase in the level of oxidative stress is one of the factors responsible for the onset of acute mountain sickness (AMS). However, such statement requires further investigation because the currently available literature is inconclusive. This article presents the causes and effects of development of oxidative stress in the high mountains.

Key words: oxidative stress, high altitude environment, hypoxia

WSTĘP

W ostatnich latach można zaobserwować wyraźny wzrost zainteresowania sportami górskim, a w naszym kraju coraz częściej za kierunek wyjazdów górskich obierane są Alpy, a szczególnym zainteresowaniem cieszą się alpejskie czterotysięczniki.

Ostatnim zdobytym alpejskim czterotysięcznikiem był Matterhorn, a od chwili jego zdobycia zaczął rozwijać się współczesny alpinizm. O postępie, jaki dokonał się w we współczesnym alpinizmie niech świadczy fakt, że pierwsze zdobycie tej góry 14 lipca 1865 było dokonane przez siedmioosobowy zespół pod kierownictwem Edwarda Whympera i trwał trzy dni. Dodatkowo owo pierwsze zdobycie było okupione śmiercią czterech współtowarzyszy Whympera. W 2009 Szwajcar Uli Steck przeszedł północną ścianę Matterhornu w 1 godzinę i 56 minut do tego bez asekuracji (tzw. solo). A sam Matterhorn jako wciąż jeden z najtrudniejszych alpejskich czterotysięczników, jest co roku zdobywany przez dziesiątki, a przy dobrych warunkach nawet setki osób pomimo, że w roku 1800 angielscy alpinisci stwierdzili po nieudanej próbie, że góra ta jest absolutnie nie do zdobycia. Postęp ten jest możliwy dzięki dostępności ultra lekkiego i niezwykle wytrzymałego sprzętu wspinaczkowego oraz odzieży o niskiej wadze i wysokich parametrach wodo i wiatroodpornych. Nie bez znaczenia są oczywiście szkolenia górskie oraz dostęp do fachowej literatury z tego zakresu.

Pomimo powyższych postępów jakie dokonały się na przestrzeni wieków w sporcie zwanym alpinizmem jedna rzecz nie uległa istotnej przemianie, a mianowicie warunki środowiska wysokogórskiego na jakie jest narażony alpinista oraz włożony wysiłek w zdobycie celu. Wysiłek fizyczny jaki musi zostać włożony w zdobycie szczytu w dzisiejszych czasach jest niewątpliwie mniejszy niż w czasie podbojów z okresu wiktoriańskiego, niemniej jednak jest on wciąż wysiłkiem ekstremalnie ciężkim. A stwierdzenie to doskonale obrazują słowa wspomnianego już Edwarda Whympera w napisanej przez niego książce „Zdobycie Matterhornu”:

„(...) My, którzy wędrujemy po górach, zawsze przedkładamy upór i wytrwałość w dążeniu do ustalonego celu nad czystą siłę. Wiemy, że każda wysokość, każdy krok, muszą być pokonane cierpliwością i ciężką harówką. I że pragnienia nie mogą zastąpić wysiłku.”

Niekorzystne warunki środowiska wysokogórskiego to przede wszystkim obniżone ciśnienie atmosferyczne, którego wartość spada wraz ze wzrostem wysokości nad poziomem morza (m n.p.m.). Obniżone ciśnienie atmosferyczne prowadzi do rozwoju hipoksji hipobarycznej czyli niedotlenienia tkanek spowodowane

przez niskie ciśnienie parcjalne tlenu we wdychanym powietrzu. W niedotlenionych tkankach dochodzi do niekorzystnych przemian, co jest związane ostatecznie z niepełną czteroelektronową redukcją tlenu prowadzącą do wzmożonej generacji reaktywnych form tlenu (RFT). Wynika to m.in. z niepełnej sprawności łańcucha oddechowego w którym nie dochodzi do pełnej redukcji tlenu. Również w warunkach normobarii łańcuch oddechowy nie wykazuje pełnej sprawności prowadząc do generacji RFT. Oznacza to, że pewna ilość tlenu „przecieka” przez łańcuch oddechowy, co jest równoznaczne z niepełną jego redukcją. Wspomniane „przeciekanie” może nasilić się w trakcie wysiłku fizycznego, wówczas bowiem dochodzi do zwiększenia strumienia napływającego tlenu, a tym samym zwiększa się prawdopodobieństwo ucieczki nie w pełni zredukowanej cząstki tlenu [1]. Wzmożona rodnikogeneza może mieć fatalne skutki dla zdrowia, z tego względu w miejscu tym warto przytoczyć słowa Williama Jamesa, które zacytował Edward Whymper w swojej książce „Zdobycie Matterhornu” po śmierci swoich przyjaciół:

„Łańcuch jest tak mocny, jak jego najstarsze ogniwo, a życie to w końcu łańcuch.”

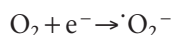
Do wzmożonej generacji RFT w warunkach środowiska wysokogórskiego dochodzi nie tylko przez rozwój hipoksji hipobarycznej i następczej reoksygenacji, ale również przez intensywny wysiłek fizyczny, wzmożone promieniowanie UV, niską podaż składników antyoksydacyjnych z pożywieniem oraz autooksydację katecholamin [2]. Oddziaływanie wszystkich powyższych elementów na organizm człowieka przebywającego w górach wysokich prowadzi do rozwoju stresu oksydacyjnego, czyli zaburzenia homeostazy pomiędzy aktywnością enzymów antyoksydacyjnych a wytwarzaniem reaktywnych form tlenu. Stres oksydacyjny, jak powszechnie wiadomo, negatywnie oddziałuje na organizm człowieka. Jako skutek działalności RFT i wolnych rodników upatruje się rozwój wielu chorób m.in. procesy neurodegeneracyjne które są również rozpoznawane u osób wracających z gór wysokich [3]. Objawiają się one u wspinaczy wysokogórskich obniżeniem zdolności funkcji poznawczych, oraz pojawieniu się patologicznych zmian w obrębie struktur mózgu zaobserwowanych w trakcie rezonansu magnetycznego wskazujących na rozwój obrzęku naczyniopochodnego [3].

Z tego też względu badania mające na celu określenie poziomu stresu oksydacyjnego u osób przebywających w górach wysokich są niezwykle istotne i mogą dać odpowiedź czy sporty wysokogórskie oddziałują negatywnie na zdrowie. Wysuwane są również teorie, że to właśnie wzrost poziomu stresu oksydacyjnego może być przyczyną rozwoju ostrej choroby wysoko-

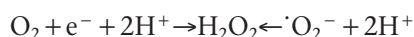
górskiej (ang. acute mountain sickness – AMS) [4, 5]. Odnalezienie odpowiedzi na powyższe pytania dało by możliwość wdrożenia ewentualnej prewencji przeciwko wzmożonej generacji RFT, a tym samym obniżenia poziomu stresu oksydacyjnego. Niniejszy artykuł przedstawia przegląd piśmiennictwa na temat potencjalnych przyczyn i czynników mogących wpłynąć na rozwój stresu oksydacyjnego w organizmie ludzkim narażonym na warunki środowiska wysokogórskiego.

POWSTAWANIE REAKTYWNYCH FORM TLENU

Reaktywne formy tlenu są tworamii niezwykle aktywnymi. Charakteryzują się tym, że posiadają niesparowany elektron na powłoce walencyjnej, co sprawia, że bardzo łatwo reagują z innymi cząsteczkami lub atomami. Tlen może podlegać jedno-, dwu-, i trójelektronowej redukcji tworząc w ten sposób reaktywne formy tlenu. W największej ilości (redukcja jednoelektronowa) powstaje anionorodnik nadadtlenkowy:



Przyłączenie kolejnego elektronu do anionorodnika nadadtlenkowego (lub dwóch elektronów do cząsteczki tlenu) daje nadtlenek wodoru H_2O_2 :



Jeżeli do cząsteczki tlenu zostaną przyłączone trzy elektrony powstaje rodnik hydroksylowy $\cdot\text{OH}$ najbardziej reaktywny twór chemiczny, jaki występuje w układach biologicznych.

Oprócz wyżej wymienionych reaktywnych form tlenu rodników, w komórkach mogą pojawiać się również inne wolne rodniki, m.in.: tlen singletowy $^1\text{O}_2$, ozon O_3 , tlenek azotu ($\text{NO}\cdot$), rodniki alkoksylowe ($\text{RO}\cdot$), rodniki nadadtlenkowe ($\text{ROO}\cdot$), rodnik ferrylowy ($\text{Fe} = \text{O}_2^+$), i in.

Powyższe reakcje zachodzą nie tylko w obrębie łańcucha oddechowego, ale również pod wpływem innych czynników zewnętrznych takich jak wcześniej już wspomniane promieniowanie UV. W ramach funkcjonowania łańcucha oddechowego do powstawania RFT dochodzi w wyniku „przeciekania” pewnej ilości elektronów do macierzy mitochondrium powodując niepełną redukcję tlenu zazwyczaj jednoelektronową [6]. Elementami odpowiedzialnymi za „jednoelektronowe przeciekanie” są: flawoproteiny-dehydrogenaza NADH i ubichinon [1]. Zredukowane formy koenzymu dehydrogenazy NADH oraz ubichinonu wchodzą w jednoelektronową reakcję z tlenem,

tworząc $\cdot\text{O}_2^-$. Jest to reakcja konkurencyjna w stosunku do właściwych reakcji przebiegających na kolejnych ogniwach łańcucha. Powstające w ten sposób RFT, jako „produkty uboczne” przemian metabolicznych stały się podstawą do stworzenia „wolnorodnikowej koncepcji starzenia się” zaproponowanej przez Harmana w 1956 r. [7].

Organizm człowieka nie jest bezbronny w obliczu namnażania się RFT. Wspecjalizowane zostały mechanizmy obrony enzymatycznej oraz antyoksydanty niskocząsteczkowe. Do najważniejszych białek (enzymy antyoksydacyjne) chroniących przed wolnymi rodnikami tlenowymi należą: dysmutaza nadadtlenkowa (SOD), katalaza oraz peroksydaza glutationowa. Natomiast do antyoksydantów niskocząsteczkowych (nie enzymatyczna linia obrony) zaliczyć można witaminy antyoksydacyjne takie jak A, C, E, niektóre tłuszcze (kwas linolowy), glutation oraz wiele innych substancji wykazujących aktywność przeciwko RFT i wolnym rodnikom [8].

O stresie oksydacyjnym mówimy w momencie kiedy aktywność enzymów antyoksydacyjnych jest niewystarczająca aby zredukować nadmiar generowanych RFT przy jednoczesnym nadmiernym zużyciu antyoksydantów niskocząsteczkowych (TAS) oraz jednoczesnym pojawieniu się metabolitów świadczących o niszczyielskiej działalności RFT.

W tym miejscu nasuwa się pytanie, jak środowisko wysokogórskie i związana z nim działalność górską mogą przyczyniać się do rozwoju stresu oksydacyjnego.

PRZYCZYNY ROZWOJU STRESU OKSYDACYJNEGO W WARUNKACH WYSOKOGRSKICH

Hipoksja/reoksygenacja

Wychodząc z założenia, że łańcuch oddechowy nie wykazuje 100% sprawności wobec dostarczanej ilości tlenu można pokusić się o stwierdzenie, że mniejsze dopływ tlenu do łańcucha oddechowego to mniejsze prawdopodobieństwo powstania jego reaktywnej formy. Jednak w świetle dostępnych dowodów naukowych wiadomo, że narażenie organizmu na niedotlenienie, a szczególnie jego następca reoksygenacja jest jeszcze bardziej fatalna w skutkach niż okres samego niedotlenienia [9]. Podobną sytuację można zaobserwować u alpinistów, u których z chwilą odpoczynku szczególnie zgodnym z zasadami prawidłowej aklimatyzacji (wspinaj się wysoko, śpij nisko) w górach wysokich i związanym z nim zaprzestaniem aktywności fizycznej umożliwia częściową reoksygenację niedotlenionych tkanek, powodując tym samym

wzmóŜoną rodnikogenezę. Ponowne rozpoczęcie wysiłku fizycznego którego celem jest zdobywaniem kolejnych metrów n.p.m. prowadzi do powtórzenia cyklu hipoksja/reoksygenacja. Taka sytuacja może się powtarzać kilkakrotnie w ciągu jednego dnia, wszystko zależy od charakteru ukształtowania terenu. W cykliczności tej niektórzy autorzy prac badawczych upatrują podobieństwo do niedokrwienia/reperfuzji i związanej z tym produkcją wolnych rodników, co może wystąpić podczas ograniczenia przepływu krwi przez jakiś narząd lub tkankę np. podczas zabiegu operacyjnego lub zawału serca [9]. Istnieją również spekulacje, że skutki przerywanego lub ciągłego niedotlenienia które są powiązane ze znaczną produkcją RFT, mogą mieć poważne konsekwencje dla wspinaczy wysokogórskich, ponieważ u tych ludzi obserwuje się zmiany neurofizjologiczne oraz zaburzenia funkcji poznawczych, które mogą się utrzymywać nawet przez długi okres po powrocie na poziom morza [10].

WzmóŜona produkcja RFT wynika z faktu, że w trakcie niedotlenienia tkanek podobnie jak w trakcie niedokrwienia dehydrogenaza ksantynowa jest przekształcana w oksydazę ksantynową [11]. W normalnych warunkach dehydrogenaza ksantynowa jest enzymem katalizującym utlenianie substratów przez NAD^+ , co prowadzi do powstania NADH i nie wiąŜe się z generacją RFT. Oksydaza ksantynowa natomiast przekazuje elektron na tlen cząsteczkowy zamiast na NAD^+ . W wyniku tego procesu powstaje anionorodnik ponadtlenkowy i nadtlenek wodoru. Dodatkowo podczas niedotlenienia wzrasta aktywność mitochondrialnej syntazy tlenu azotu, prowadząc do wzrostu stęŜenia NO , który hamuje aktywność oksydazy cytochromowej. Inhibicja tlenkiem azotu prowadzi do częściowego wzrostu ciśnienia O_2 w środowisku mitochondrialnym, co przy obniŜonej aktywności oksydazy cytochromowej, prowadzi do zwiększonej produkcji anionorodnika ponadtlenkowego [12]. Jeżeli w mitochondriach komórkowych dojdzie do powyŜszych przemian, to moment przywrócenia pełnego dopływu tlenu (reoksygenacja) powoduje jeszcze bardziej nasiloną produkcję RFT, aŜ do czasu odzyskania pełnej sprawności przez komórkę, szczególnie przez oksydazę cytochromową oraz dehydrogenazę ksantynową. Sytuacja ta została nazwana „paradoksem tlenowym”. Innymi postulowanymi przyczynami uszkodzenia tkanek w trakcie niedokrwienia (niedotlenienia) i następczej reperfuzji (reoksygenacji) są: tworzenie wolnych rodników tlenowych podczas przenoszenia elektronów na łańcuchu oddechowym w wyniku spowolnionego tempa przepływu elektronów, wzmóŜone wytwarzanie reaktywnych form tlenu w metabolizmie kwasu arachidonowego, migracja i aktywacja granulocytów, uwolnienie jonów Źelaza [8].

Wysiłek fizyczny

Wysiłek fizyczny, jako niezbędny element zdrowego stylu Źycia, w iloŹciach rekreacyjnych jest jak najbardziej poŹądany. Natomiast ekstremalnie ciężki wysiłek fizyczny, taki jak w trakcie działań górskich, jest niewątpliwie szkodliwy. Intensywność wysiłku fizycznego jaka jest wkładana w trakcie działalności górskiej jest bardzo duŜa przy jednoczesnym jej wykonywaniu w warunkach obniŜonego ciśnienia parcjalnego tlenu charakterystycznego dla wysokoŹci powyŜej 2500 m n.p.m., co jest faktem niezwykle zadziwiającym poniewaŜ mogło by się wydawać, że w takich warunkach dojdzie do samoograniczenia intensywności wysiłku. [13]. Intensywny wysiłek fizyczny przyczynia się do wytworzenia większej liczby RFT [14], oraz dodatkowo przyczynia się do pogłębiania rozwijającego się niedotlenienia tkanek.

Tak jak zostało wspomniane na wstępie, nawet w warunkach nizinnych w czasie spoczynku ok. 1 na 25 cząsteczek tlenu może „ucieć” z łańcucha oddechowego i zamienić się w wolny rodnik [1]. Ćwiczenia fizyczne natomiast zwiększając strumień tlenu, przyczyniają się do powstania większej liczby wolnych rodników. Jeżeli wysiłek fizyczny jest wykonywany w warunkach obniŜonego ciśnienia atmosferycznego to przy równocześnie powstającej oksydazie ksantynowej w trakcie niedotlenienia, proces gwałtownego namnaŜania RFT jest dodatkowo spotęgowany. Jednocześnie w górach mamy do czynienia z dwoma Źródłami niedotlenienia, gdzie jedno nierozzerwalnie wiąŜe się z drugim. Wysiłek fizyczny, którego wynikiem jest wzrost zdobytej wysokoŹci n.p.m. sam w sobie skutkuje niedotlenieniem, a zdobyta wysokoŹć wiąŜe się z obniŜonym ciśnieniem parcjalnym tlenu w jednostce wdychanego powietrza. Ograniczona dyfuzja tlenu przez naczynia włosowate w pęcherzykach płucnych, dodatkowo przyczynia się do niedotlenienia oraz je pogłębia. Powstające niedotlenienie może być oczywiście częściowo kompensowane przez mechanizmy adaptacyjne początkowo m.in. przez hiperwentylację, zwiększony rzut serca, tachykardię, aŜ do czasu wytworzenia większej iloŹci hemoglobiny [15]. Jednak na odpowiedź ze strony wzrostu poziomu hemoglobiny i krwinek czerwonych naleŜy poczekać kilka dni. Z tego względu wysiłek fizyczny na wysokoŹci odbywający się w warunkach niedotlenienia prowadzi do ostrego, a następnie przewlekłego niedotlenienia tkanek, uniemoŜliwiając uzyskanie maksymalnej zdolności wysiłkowej [13]. Wystąpienie dwóch czynników stresowych: jednego pod postacią wysiłku fizycznego związanego ze wspinaczką, a drugiego pod postacią niedotlenienia hipobarycznego mogą razem pośredniczyć w procesie uszkodzania tkanek przez wolne rodniki [16]. Potencjalnie negatywne skutki wy-

wołane przez wolne rodniki są częściowo rekompensowane poprzez enzymatyczną adaptację mięśni szkieletowych do wysiłku fizycznego, co pomaga pozbyć się wytwarzanych w mięśniach RFT. Regularne treningi wytrzymałościowe powodują wzrost aktywności dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), katalazy (KAT) oraz peroksydazy glutationowej (GPx) i ich aktywności w komórkach mięśniowych biorących czynny udział w skurczu mięśni [17]. Jednak ilość produkowanych wolnych rodników w trakcie wysiłku fizycznego może przerastać zdolności mechanizmu obronnego.

Promieniowanie ultrafioletowe

Wspinaczka wysokogórska jest wykonywana w warunkach minimalnego narażenia ciała na słońce, prócz twarzy i rąk (ramion), które są narażone na znaczną dawkę promieniowania UV. Znaczne narażenie wynika z faktu, że na każde 1000 m wysokości promieniowanie UV wzrasta o 6–8%. Natomiast o aktywności wysokogórskiej możemy mówić od wysokości powyżej 2000–2500 m n.p.m. Z tego powodu osłona przed promieniowaniem słonecznym UVA i UVB ze strony gęstości powietrza jest znacznie mniejsza. W dodatku teren górzysty składa się zazwyczaj ze śniegu i lodu, które działają jak zwierciadło odbijając światło słoneczne na niczego niepodważającego wspinacza delectującego się piękną pogodą i widokami. Odbite światło może doprowadzić do podrażnienia i poparzenia skóry twarzy, ust i nozdrzy. Najbardziej niebezpiecznym poparzeniem jakiego można się nabawić na lodowcu to poparzenie spojówek, prowadzące do tzw. ślepoty śnieżnej. Dochodzi do tego w wyniku absorpcji promieniowania nadfioletowego przez cząsteczki co prowadzi do ich wzbudzenia, jonizacji, a nawet rozpadu. Proces jonizacji prowadzi bezpośrednio do powstania wolnych rodników. Promieniowanie nadfioletowe dodatkowo przyczynia się do rozpadu cząsteczki tlenu na wolne atomy, które następnie mogą reagować z innymi cząsteczkami tlenu tworząc ozon będący reaktywną formą tlenu [8]. W wyniku wzbudzenia powstaje silnie reaktywny tlen singletowy. RFT powstałe podczas kontaktu skóry z promieniowaniem UV mogą aktywować mediatory prozapalne które prowadzą do uszkodzenia jej komórek. Jednocześnie oddziaływanie promieniowania UV na skórę może być drugim co do wielkości źródłem generacji reaktywnych form tlenu po łańcuchu oddechowym [18].

Dieta uboga w antyoksydanty

Stres oksydacyjny w trakcie działań górskich może zostać „opanowany” przede wszystkim przez silny układ enzymatyczny w połączeniu z dzienną podażą przeciwutleniaczy takich jak witamina C, beta-karoten, witamina E, i inne składniki przeciwutleniające

pochodzące z owoców i warzyw. Nie mniej jednak regularna i dobrze zbilansowana dieta bogata w antyoksydanty jest niemożliwa dla osób przebywających w górach, co w konsekwencji prowadzi do przewyższenia ilości utleniaczy nad przeciwutleniaczami. Dieta ludzi podróżujących w góry jest z powodów logistycznych żywnością łatwo przenośną (liofilizowaną), która posiada przewagę nad żywnością świeżą, szczególnie nad owocami oraz warzywami, które są po prostu za ciężkie. Niski poziom przeciwutleniaczy w żywności z brakiem apetytu prowadzi do zmniejszenia ilości składników odżywczych przyjmowanych z jedzeniem. Niektórzy badacze upatrują przyczyny wzrostu poziomu peroksydacji lipidów u osób uprawiających ciężkie treningi wydolnościowe w powiązaniu z niskim poziomem antyoksydantów w pożywieniu [19].

Wzrost ilości katecholaminy – autooksydacja

Innym czynnikiem związanym z działalnością górską, który może zwiększać produkcję wolnych rodników jest autooksydacja katecholamin. Poziom katecholamin we krwi wzrasta w ostrym niedotlenieniu trwającym kilka godzin, następnie powraca do wartości wyjściowych, aby następnie w chwili już przewlekłej ekspozycji (kilka dni) ponownie wzrosnąć [20]. Dodatkowo produkcja amin katecholowych jest nasilona przez stres psychiczny związany ze strachem i lękiem, który towarzyszy wspinaczce szczególnie w warunkach alpejskich. Poziom lęku niewątpliwie jest znacznie większy u osób okazjonalnie przebywających w wysokich górach. Jak już powszechnie wiadomo samoutlenienie katecholamin prowadzi do wytworzenia $\cdot\text{O}_2^-$ i H_2O_2 [8]. Z tego względu można wnioskować, że u amatorów alpinizmu to źródło produkcyjne RFT będzie miało istotne znaczenie w ogólnej puli wytworzonego anionorodnika ponadtlenkowego oraz nadtlenku wodoru.

FIZJOLOGICZNE SKUTKI ROZWOJU STRESU OKSYDACYJNEGO W GÓRACH

Niszczące działanie rodników może obejmować praktycznie wszystkie występujące w organizmie biocząsteczki wywołując uszkodzenie na poziomie molekularnym oraz organelli komórkowych. Wolne rodniki w warunkach in vitro wywołują chemiczne modyfikacje oraz uszkadzają białka (agregacja i denaturacja), lipidy (peroksydacja), węglowodany i nukleotydy, indukują zmiany w strukturze DNA prowadząc do mutacji lub efektów cytotoksycznych itp. [8].

Proces peroksydacji lipidów prowadzi do powstania zmodyfikowanych cząsteczek lipidów (np. dimery kwasów tłuszczowych, oksy-/hydroksykwasów tłuszczowe) [21]. Ich dalsze przemiany prowadzą do rozpadu reszt wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i wyodrębnienia takich produktów peroksydacji lipidów (LPO) jak: dialdehyd malonowy (MDA) czy 4-hydroksynonenal. Produkty te mogą doprowadzić do modyfikacji właściwości fizycznych błony komórkowej, zmieniając jej przepuszczalność. Dodatkowo wpływają również na aktywność wielu enzymów m.in. na COX-2 (cyklooksygenaza-2). Jej aktywacja w makrofagach prowadzi do inicjacji procesu zapalnego [8]. Dodatkowo aldehydy, które powstają podczas LPO mogą powodować pęknięcia nici DNA, są cytotoksyczne, działają mutagennie oraz kancerogennie [22]. Oznaczając stężenie MDA w surowicy można określić poziom nasilenia procesu peroksydacji lipidów.

Zmiany oksydacyjne, do jakich dochodzi w białkach są nieodłącznym efektem tlenowego metabolizmu komórkowego. Pomimo licznych układów ochronnych, które posiada organizm nie mogą one zostać całkowicie wyeliminowane. Gromadzenie się utlenionych produktów białkowych upośledza funkcje komórki, co może nawet doprowadzić do śmierci komórki [23]. Podczas stresu oksydacyjnego dochodzi do modyfikacji reszt aminokwasowych, agregacji lub fragmentacji cząsteczek białkowych oraz utlenienia komórkowych grup tiolowych ($-SH$) bezpośrednio przez RFT [24]. Uszkodzone białko szybko traci swoją aktywność biologiczną, co prowadzi do zaburzeń działania wielu transporterów i enzymów oraz narusza homeostazę wapniową [8]. Uszkodzone białka są selektywnie usuwane, jednak dochodzi do ich stopniowego gromadzenia w miarę starzenia się organizmu [25].

Kwasy nukleinowe są związkami bardziej odpornymi i stabilnymi niż białka i lipidy. Uszkodzeń DNA nie jest w stanie spowodować nadtlenek wodoru ani anionorodnik ponadtlenkowy. Ewentualne uszkodzenia może spowodować rodnik hydroksylowy oraz tlen singletowy [26]. Jego reakcje z kwasem nukleinowym prowadzą do uszkodzenia zasad nukleinowych, reszt cukrowych lub pęknięcia nici kwasów nukleinowych. DNA uszkodzone przez RFT dużo łatwiej indukuje powstawanie przeciwciał skierowanych przeciwko sobie [8]. Uszkodzenia DNA są naprawiane na bieżąco przez wyspecjalizowane systemy naprawcze (np. BER ang. *Base Excision Repair* BER czy NIR ang. *Nucleotide incision repair*) dzięki czemu ilość powstałych błędów jest zredukowana [26]. Jednak wraz z wiekiem dochodzi do coraz większego nagromadzenia zmodyfikowanych nici kwasów nukleinowych [8].

Tworzenie się wolnych rodników może odgrywać ważną rolę w rozwoju schorzeń górskich [5]. Istnieją badania które wykazały istotny związek pomiędzy rozwojem ostrej choroby wysokogórskiej (AMS), a zauważalnym wzrostem poziomu stresu oksydacyjnego [27]. Może wynikać to z faktu, że RFT powodują dezintegrację błony komórkowej przez uszkodzenie kwasów tłuszczowych, które wchodzi w skład błony komórkowej, co ostatecznie prowadzi do jej obrzęku, a ostatecznie może to skutkować rozwojem HACE (2) przybierając wcześniej formę łagodnych objawów, które mogły by zostać rozpoznane jako AMS co przemawia za cytotoksycznym obrzękiem mózgu. Reaktywne formy tlenu powstające w obrębie OUN jak i pozostałych tkankach organizmu mogą pośredniczyć w uszkodzeniu bariery krew-mózg przez powstające wolne rodniki w trakcie LPO prowadzące do uszkodzenia komórek Mato [28]. Skutkuje to gromadzeniem się płynu w przestrzeni zewnątrzkomórkowej prowadząc do wzrostu ciśnienia śródczaszkowego nazywanego obrzękiem naczyniopochodnym [3]. Wzmoczona generacja reaktywnych form tlenu w obrębie OUN wynika zapewne z samej fizjologii mózgu, który stanowi jedynie 2% ciężaru ciała dorosłego człowieka, otrzymuje on aż 15% krwi z wyrzutu serca i zużywa do 20% tlenu i 25% glukozy pobieranych dla całego organizmu. Jest organem szczególnie wrażliwym na uszkodzenia oksydacyjne ze względu na intensywny metabolizm tlenowy, znaczną zawartość nienasyconych kwasów tłuszczowych (podatnych na proces LPO), a także stosunkowo niską aktywność enzymów antyoksydacyjnych w porównaniu z innymi tkankami [27]. Dodatkowo w obrębie tkanki mózgowej dochodzi do samoutleniania nueroprekaźników [27].

Chociaż nie wiadomo czy stres oksydacyjny jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju ostrej choroby wysokościowej, szczególnie jej postaci neurologicznej, wiadomo jednak, że duży wysiłek fizyczny we wczesnych godzinach ekspozycji na wysokość powoduje znaczny wzrost częstości występowania i nasilenia ostrej choroby wysokogórskiej [4].

Bez względu na to, jak duży wpływ mają wolne rodniki na rozwój ostrego schorzenia górskiego, ich gwałtowne namnażanie jest bezdyskusyjnie fatalne dla zdrowia.

WNIOSKI

Warunki środowiska wysokogórskiego są niewątpliwie szkodliwe dla zdrowia z wielu względów, mogą doprowadzić do rozwoju wielu schorzeń, w tym ostrej choroby wysokogórskiej której dokładna etiologia nie jest poznana do końca [4, 5, 15, 16, 27]. Wydaje się

jednak, że wzrost poziomu stresu oksydacyjnego jest czynnikiem odgrywającym istotną rolę w patogenezie ostrej choroby górskiej. Z tego względu zostało przeprowadzone badanie z użyciem antyoksydantów niskocząsteczkowych, których suplementacja miała na celu obniżenie poziomu stresu oksydacyjnego przy jednoczesnym określeniu stopnia wystąpienia AMS [29]. Wniosek z przytoczonego eksperymentu był obiecujący, mianowicie stwierdzono, że egzogenne antyoksydanty dostarczane drogą doustną są bezpieczne oraz potencjalnie skuteczne w profilaktyce AMS, dodatkowo poprawiają profil fizjologiczny alpinisty na wysokości. Jednak w badaniu przeprowadzone przez Baillie J.K. i wsp. w 2009 r. nie potwierdzono jakoby podaż antyoksydantów miała jakikolwiek wpływ na rozwój oraz przebieg AMS [30]. Z powodu niespójności w powyższych badaniach zasadne jest prowadzenie dalszych badań, które wyjaśniłyby problem skutecznej prewencji przed AMS przez podaż antyoksydantów, jeżeli przyjąć za słuszne, że czynnikiem wywołującym ostre schorzenie górskie jest wzrost poziomu stresu oksydacyjnego. Nie mniej jednak niewątpliwym faktem jest to, że czynniki środowiska wysokogórskiego powodują istotny wzrost poziomu stresu oksydacyjnego przez gwałtowną generację RFT. Może to wywierać negatywne konsekwencje zdrowotne krótko jak i długofalowe. Z tego względu wydaje się, że zasadne byłoby zalecanie osobom uprawiającym sporty wysokogórskie prewencyjne zażywanie antyoksydantów niskocząsteczkowych, pomimo że ich skuteczność jest niepewna jednak nie szkodliwa. Z drugiej jednak strony gwałtowny wzrost poziomu stresu oksydacyjnego może być czynnikiem powodującym zwiększenie aktywności enzymów antyoksydacyjnych, co w dłuższej perspektywie jest zjawiskiem pożądanym. Dzięki wysokiej aktywności enzymów antyoksydacyjnych organizm „w życiu codziennym” może skuteczniej przeciwstawiać się zgorzoniom pochodzącym ze strony reaktywnych form tlenu.

Z tego względu środowisko wysokogórskie może być jednocześnie czynnikiem który powoduje szereg niekorzystnych przemian w organizmie, lub czynnikiem powodującym wzrost potencjału zdrowotnego. Wszystko zależy od natężenia owych czynników.

PIŚMIENNICTWO

- Borkowski J.: Utlanianie biologiczne i łańcuch oddechowy. Wydawnictwo Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu Wrocław 1997.
- Askew E.W.: Work at high altitude and oxidative stress: antioxidant nutrients. *Toxicology*. 2002, 180, 107-119.
- Hackett P.H., Roach R.C.: High-Altitude Medicine and Physiology (w:) Paul S.A.: Wilderness Medicine, Sixth Edition. Mosby, an imprint of Elsevier Inc., 2012: 2 – 31.
- Roach R.C., Hackett P.H.: Frontiers of hypoxia research: acute mountain sickness. *J. Exp. Biol.*, 2001, 204, 3161-3170.
- Bailey D.M., Davies B., Young, I. i wsp.: A potential role for free radical-mediated skeletal muscle soreness in the pathology of acute mountain sickness. *Aviat. Space Environ. Med.*, 2001, 72, 513-521.
- Bartosz G.: Biologiczne znaczenie reakcji RTF. Wydawnictwo Naukowe PWN, 84-91 Warszawa 2003.
- Harman D.: Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J. Geronto.* 1956, 11, 298-300.
- Bartosz G.: Druga twarz tlenu. Wolne rodniki w przyrodzie. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2008.
- Ambrosio G., Tritto I.: Reperfusion injury: Experimental evidence and clinical implications. *Am Heart J* 1999, 138, 69-75.
- Neubauer J.: Invited review: physiological and pathological responses to intermittent hypoxia. *Am. J. Physiol.* 2001, 90, 1593-1599.
- Nishino T., Okamoto K., Eger B.T. i wsp.: Mammalian xanthine oxidoreductase – mechanism of transition from xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase. *FEBS Journal* 2008, 4, 359-367.
- Jeżek P., Hlavata L.: Mitochondria in homeostasis of reactive oxygen species in cell, tissues, and organism. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37:2478-503.
- Wagner P.D.: Reduced maximal cardiac output at altitude mechanisms and significance. *Respir. Physiol.*, 2000, 120, 1-11.
- Sachdev S., Davies J.K.: Production, detection, and adaptive responses to free radical in exercise. *Free Radic. Biol. Med.*, 2008, 44 (2), pp. 215-23.
- Krzeszowiak J.: Ostra choroba wysokogórska. *Medycyna Środowiskowa.*, 2012, 15 (1), 61-68.
- Bakonyi T., Radak Z.: High altitude and free radical. *J Sports Sci & Med.*, 2004, 3, 64-69.
- Karolkiewicz J.: Równowaga prooksydacyjna – antyoksydacyjna i wybrane wskaźniki metaboliczne u mężczyzn – wpływ wieloletniego treningu fizycznego. Akademia Wychowania Fizycznego im. Eugeniusza Piaseckiego, Poznań 2010.
- Oresajo Ch., Pillai S., Manco M. i wsp.: Antioxidants and the skin: Understanding formulation and efficacy. *Dermatol. Ther.*, 2012, 25, 252-259.
- Urso M.L., Clarkson P.M.: Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 2003, 189 (1-2), pp. 41-54.
- Rostrup M.: Catecholamines, hypoxia and high altitude. *Acta. Physiol. Scand.*, 1998, 162 (3), pp. 389-99.
- Zabłocka A., Janusz M.: Dwa oblicza wolnych rodników tlenowych. *Postępy Higieny Medycyny Doświadczalnej*. 2008, 62, 118-124.
- Nowis D., Legat M., Grzela T. i wsp.: Heme oxygenase-1 protects tumor cells against photodynamic therapy-mediated cytotoxicity. *Oncogene*, 2006, 25, 3365-3374.
- Balcerczyk A., Bartosz G.: Thiols are main determinants of total antioxidant capacity of cellular homogenates. *Free Radic. Res.*, 2003, 37, 537-541.
- Ponczek M. B., Wachowicz B.: Oddziaływanie reaktywnych form tlenu i azotu z białkami. *Postępy Biochem.*, 2005, 51, 140-145.
- Levine R.L., Stadtman E.R.: Oxidative modification of proteins during aging. *Exp. Gerontol.*, 2001 36, 1495-1502.

26. Zaremba T., Oliński R.: Oksydacyjne uszkodzenia DNA — ich analiza oraz znaczenie kliniczne. *Postępy Biochemii* 2010, 56 (2): 124-138
27. Bailey D.M., Davies B., Davison G.W., IS Young I.S.: Free radical damage at high-altitude; isolating the source and implications for the pathophysiology of acute mountain sickness. *International Society for Mountain Medicine Newsletter* 2000, 10 (4), 3-13.
28. Muszyńska A., Zajkowska J.M., Czupryna P. i wsp.: Bariera krew-płyn mózgowo-rdzeniowy – szczególna rola komórek Mato. *Pol. Merk. Lek.*, 2009, 27, 55-57.
29. Bailey D.M., Davies B.: “Acute Mountain Sickness; Prophylactic Benefits of Antioxidant Vitamin Supplementation at High Altitude. *High Alt. Med Biol.* 2001, 2 (1) pp. 21-9.
30. Baillie J.K., Thompson A.A., Irving J.B. i wsp.: Oral antioxidant supplementation does not prevent acute mountain sickness: double blind, randomized placebo-controlled trial. *QJM.* 2009, 102 (5), 341-348.

Adres do korespondencji:

*Jakub Krzeszowiak
Katedra i Zakład Higieny
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
50-345 Wrocław, ul. Mikulicza-Radeckiego 7
tel. 509349636
e-mail: jkrzeszowiak@wp.pl*