

Cel badań: Celem podjętych badań było zweryfikowanie konieczności i użyteczności rehabilitacji ruchowej grupy pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc oraz znalezienie współzależności ze wzrostem prewencji antyoksydacyjnej przez pomiar całkowitego potencjału antyoksydacyjnego organizmu i stężeń takich pierwiastków antyoksydacyjnych, jak selen, miedź i cynk.

Materiał i metody: W badaniu wzięto udział 70 pacjentów w wieku 63 ± 8 lat, którzy zakończyli radioterapię. Podzielono ich na 3 grupy w zależności od stanu wydolności fizycznej. Pierwsza grupa poddana była ogólnej kinezyterapii, treningowi fizycznemu oraz testowi marszowemu, druga grupa przechodziła tylko kinezyterapię i test marszowy, a trzecia grupa (kontrolna) wyłącznie test marszowy. Całkowity potencjał antyoksydacyjny osocza (TAS) mierzono metodą FRAP (ang. *ferric reducing ability of plasma*). Oznaczenia miedzi, cynku i selenu przeprowadzono, stosując metodę bezplomieniowej spektroskopii absorpcyjnej (aparat Perkin-Elmer Zeeman 3030).

Wnioski: Wykazano pozytywny wpływ kinezyterapii na antyoksydacyjny system chemioprewencji u badanych osób. W pierwszej i drugiej grupie pacjentów wpływ kinezyterapii wykazał korzystny wpływ na znamienny wzrost TAS (odpowiednio $p < 0,01$ i $p < 0,001$) i stężenia selenu w osoczu ($p < 0,01$). Stężenie miedzi w osoczu uległo zmniejszeniu tylko w drugiej grupie ($p < 0,05$).

Słowa kluczowe: rehabilitacja, rak płuca, biopierwiastki, potencjał antyoksydacyjny.

Ocena wpływu rehabilitacji ruchowej na stan biopierwiastków oraz potencjał antyoksydacyjny u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc

Evaluation of effects of rehabilitation on trace elements and antioxidant status of patients with non-small cell lung cancer

Aleksander Barinow-Wojewódzki¹, Grzegorz Mielcarz²

¹Pracownia Rehabilitacji w Chorobach Układu Oddechowego, Instytut Rehabilitacji, Akademia Wychowania Fizycznego w Poznaniu

²Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej, Pracownia Chemii Żywności i Żywienia Człowieka, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp

Powstające w rezultacie raka płuc zaburzenia homeostazy organizmu (podwyższona krzepliwość krwi, hiponatremia, hiperkalcemia, hipoglikemia, kwasica mleczanowa) doprowadzają m.in. do dysfunkcji mięśni szkieletowych. Charakteryzują się oprócz utraty aktywności psychofizycznej, zmniejszeniem masy mięśniowej [1] w postaci zmniejszenia procentowego udziału włókien mięśniowych typu I (wolno kurczących się, mających tlenowy rodzaj metabolizmu, a więc bardziej podatnych na hipoksję) oraz zwiększenia włókien typu II (szybko kurczących się, odpornych na zmęczenie tlenowo-glikolityczne – typ II A) [2, 3]. Obniżenie zdolności mięśni do metabolizmu tlenowego odbywa się na kilka sposobów – poprzez zwiększone zapotrzebowanie na tlen i sprawną wentylację, nasilenie objawów kwasicy mleczanowej, powysiłkowe dodatnie obciążenie mięśni oddechowych i szkieletowych [4].

Metabolizm komórkowy w przewlekłych chorobach nowotworowych układu oddechowego prowadzi do obniżania się pH wewnątrzkomórkowego oraz poziomu fosfokreatyny i ATP, obniżania zapasów glikogenu w mięśniach [5, 6], podwyższania się stężenia wolnych rodników [7]. W rezultacie rozwoju choroby nowotworowej oraz skojarzonego leczenia obniża się wydajność enzymów oksydacyjnych związana z nasileniem hipoksji oraz stresu oksydacyjnego [8, 9].

W etiopatologii chorób nowotworowych niezwykle istotna jest rola takich pierwiastków śladowych, jak miedź, cynk i selen. Zgodnie z teorią wolnych rodników, za powstawanie mutacji i uszkodzeń DNA w komórkach odpowiadają reaktywne formy tlenu (RFT). Tworzą się one w warunkach fizjologicznych, szczególnie pod wpływem zmian środowiskowych (palenie tytoniu, zanieczyszczenia środowiska, promieniowanie UV, promieniowanie rentgenowskie). Istnieje jednak w naszym organizmie system obronny, który częściowo lub całkowicie (w zależności od ilości i rodzaju powstałych RFT) potrafi neutralizować szkodliwe działanie tych wysoce reaktywnych form tlenu. Opiera się on na działaniu enzymów antyoksydacyjnych. Kofaktorami stanowiącymi niebiałkową część enzymów są właśnie ww. biopierwiastki. Miedź jest zawarta w ok. 20 enzymach biorących udział w procesach redukcyjno-oksydacyjnych. Do najbardziej znanych enzymów antyoksydacyjnych należy klasyczny *zmiatacz* RFT Cu, Zn-SOD (miedziowo-cynkowa dysmutaza ponadtlenkowa), usuwająca powstały anionorodnik ponadtlenkowy. Nie

Aim of the study: The aim of this study was to explore the necessity and usefulness of the concept of rehabilitation as a team activity for patients with non-small lung cancer and to assess the relationship of increased chemoprevention of the organism measured as total body antioxidant status and changes in plasma essential microelements copper, zinc and selenium.

Material and methods: Seventy men of age range 63±8 years who had already finished a radiotherapy programme were divided into three groups depending on physical efficiency. The first group had kinesitherapy, training and walking test; the second group had kinesitherapy and walking test; and the third group had walking test only (used as a control group). Plasma total antioxidant status (TAS) was measured by the FRAP (ferric reducing ability of plasma) method and copper, zinc and selenium determination was performed using flameless atomic absorption spectroscopy (Perkin-Elmer Zeeman 3030).

Conclusions: We found a positive effect of kinesitherapy on chemopreventive system of the body. In the first and second group of patients, kinesitherapy had a positive effect on significant increases of TAS ($p < 0.01$ and $p < 0.001$ respectively) and selenium status in both groups ($p < 0.01$), and plasma copper decreased only in the second group ($p < 0.05$).

Key words: rehabilitation, lung cancer, trace elements, antioxidant status.

dochodzi w ten sposób m.in. do uszkodzeń ponadtlenkowych zasad purynowych w DNA, będących jedną z przyczyn powstawania nowotworów. Oksydaza lizylova zawierająca miedź odpowiada za wiązania krzyżowe w elastynie i kolagenie naczyń wieńcowych. Niedobór miedzi w organizmie może się wiązać z obniżoną aktywnością tych enzymów, wpływając na rozwój chorób nowotworowych i układu krążenia [10, 11]. Selen jest pierwiastkiem, który występuje w peroksydazie glutationowej, enzymie kontrolującym rozkład nadtlenu wodoru (należy również do RFT). Nadmiar cynku w diecie prowadzi do obniżonej absorpcji miedzi z diety przez kompetencyjny mechanizm wchłaniania w jelicie cienkim.

Badanie wpływu ww. biopierwiastków pierwszej linii obrony antyoksydacyjnej na przebieg chorób cywilizacyjnych (np. rak płuc) oraz ich udziału w całkowitej zdolności organizmu do obrony antyoksydacyjnej wydaje się interesujące i celowe. Całkowity potencjał antyoksydacyjny osocza jest wskaźnikiem zdolności obrony organizmu przed potencjalnym atakiem wolnych rodników, szczególnie RFT. Obejmuje on antyoksydanty pierwszej linii obrony (enzymy antyoksydacyjne), jak i drobnocząsteczkowe antyoksydanty zawarte w krwi (np. witaminy antyoksydacyjne).

Celem podjętych badań była ocena wpływu rehabilitacji ruchowej u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc na stan ww. biopierwiastków antyoksydacyjnych w organizmie oraz określenie współzależności rehabilitacji ruchowej z całkowitym potencjałem antyoksydacyjnym osocza u tych pacjentów.

Material i metody

Badaniem objęto 70 mężczyzn w wieku 63,58±8,09 roku, z rakiem płuca rozpoznany wg kryteriów WHO z 1997 r., ze stopniem zaawansowania w większości przypadków IIIA, IIIB (tylko u 2 chorych stwierdzono stopień zaawansowania IB oraz u jednego IIB), leczonych w Wojewódzkim Specjalistycznym Szpitalu Gruźlicy i Chorób Płuc w Ludwikowie, poddawanych radioterapii w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu w 2005 r., u których stosowano rehabilitację o zmiennej intensywności, w zależności od grupy, do której byli przydzieleni.

Kryteria włączenia chorych do badań

1. Rozpoznanie choroby na podstawie badania histopatologicznego zgodnie z zaleceniem ATS (*American Thoracic Society*).
2. Podpisanie zgody na uczestnictwo w badaniach.
3. Zakwalifikowanie przez onkoradioterapeutów do naświetlań leczniczych.
4. Do celów porównawczych pacjentów podzielono na 3 grupy, po przeprowadzonym teście marszowym, 6-minutowym wg następujących zasad:
 - grupa P₁ – chorzy, którzy pokonali odległość powyżej 400 m,
 - grupa P₂ – chorzy, którzy pokonali odległość powyżej 300 m, ale mniej niż 400 m,
 - grupa P₃ – chorzy, którzy pokonali odległość powyżej 200 m, ale mniej niż 300 m.

Badane grupy nie różniły się w sposób istotny pod względem wieku, wzrostu, masy ciała, wskaźnika BMI, dawki naświetlań oraz czasu pobytu w szpitalu.

Program rehabilitacyjny

Grupa P₁

W tej grupie znajdowali się chorzy, którzy w 6 min pokonali najdłuższy dystans >400 m. Zastosowano u nich oprócz programu ćwiczeń ogólnoustrojowych i usprawniających także trening na ergometrze. Ćwiczenia odbywały się w sali gimnastycznej w grupach po 8–10 osób, w godzinach przedpołudniowych, przeprowadzane przez wykwalifikowanych rehabilitantów, 5 razy w tyg. po 30 min, natomiast w godzinach popołudniowych stoso-

wano w tej grupie trening na ergometrze pod opieką rehabilitanta, 3 dni w tyg., po 20 min przy intensywności $60 \pm 10\%$ HR maks. (określany i nadzorowany przez fizjoterapeutę prowadzącego zajęcia: jazda bez obciążenia – rozgrzewka 3 min, 15-minutowa jazda zasadnicza, 2-minutowa jazda bez obciążenia na zakończenie testu). Dodatkowo stosowano codzienne spacerowanie w parku szpitalnym.

Grupa P₂

Do tej grupy należeli chorzy, którzy na początku pokonali dystans ≥ 300 m, ale krótszy niż 400 m w ciągu 6-minutowego marszu. W tej grupie w godzinach przedpołudniowych stosowano ćwiczenia ogólnoustrojowe, ogólnousprawniające, oddechowe, wg schematu ćwiczeń ustalonego wcześniej dla tej grupy pacjentów. W godzinach popołudniowych spacer w parku szpitalnym.

Grupa P₃

Grupę tę tworzyli chorzy, którzy w teście 6-minutowym osiągnęli najgorsze rezultaty, czyli pokonali odległość pomiędzy 200–300 m. Nie stosowano w tej grupie szeroko pojętej rehabilitacji, poza spacerami w parku szpitalnym. Wykonywano natomiast wszystkie badania i oznaczenia wszystkich parametrów, jak w grupach P₁ i P₂.

Oznaczenie miedzi, cynku i selenu metodą atomowej spektroskopii absorpcyjnej

Do przeprowadzenia wszystkich oznaczeń w badanym materiale biologicznym wykorzystano aparat do bezplamienowej spektroskopii absorpcyjnej Perkin-Elmer Zeeman 3030, wyposażony w piec grafitowy HGA-600 i automatyczny podajnik próbek AS-40. Jako materiałów referencyjnych do sprawdzenia krzywych wzorcowych użyto Seronom Trace Elements Serum (Nycomed Pharma As).

Oznaczenia miedzi i cynku przeprowadzono metodą dodawania standardu do próby. W przypadku miedzi stosowano pirolotycznie aktywowaną rurkę grafitową, a w przypadku cynku zwykłą rurkę grafitową. Każdą próbę powtarzano 3-krotnie. W przypadku oznaczeń miedzi w osoczu krwi stosowano rozcieńczenie próby 1 + 9, uwzględniając dodatek albuminy do sporządzanych roztworów standardowych w celu wyrównania różnic lepkości pomiędzy osoczem i standardem. Roztworem rozcieńczającym był 3-procentowy roztwór HNO₃. Do oznaczeń cynku w osoczu krwi stosowano rozcieńczenie próby 1 + 25, a w przypadku selenu 1 + 2 wodą dejonizowaną (oporność >18 M Ω urządzenie do demineralizacji wody firmy ELGA-STAT) z 2 ml/l Tryton X-100. Do oznaczeń cynku roztworem rozcieńczającym był 0,1 M NH₄Cl w 0,05 M buforze fosforanowym o pH 7,0. Przy oznaczaniu cynku, w celu uniknięcia zanieczyszczeń, konieczne okazało się oczyszczenie rozcieńczalnika poprzez przepuszczenie go przez kolumnę z żywicą jonowymienną typu Chelex-100. Wymiary kolumny: 100 × 15 mm.

W przypadku analizy selenu 20 μ l próbki wprowadzano do pirolotycznie aktywowanej rurki grafitowej wyposażonej w platformę Lvova. Standardowe roztwory selenu przygotowywano w roztworze BSA (ang. *bovine serum albumin*), za-

wierającym 70 g BSA i 9 g NaCl w litrze. Do trudnych oznaczeń selenu w surowicy konieczne było zastosowanie chemicznego modyfikatora, który obniżając lotność tego pierwiastka w kuwecie, umożliwiał podwyższenie jego wykrywalności w próbce. Skład tego modyfikatora był następujący: w 1 l roztworu 1 g AgNO₃, 2 g Cu(NO₃)₂ · 3H₂O, 2 g Mg(NO₃)₂ · 3H₂O oraz 4 ml 65-procentowego kwasu azotowego. Błąd metody wynosił 3–5%.

Oznaczanie całkowitego potencjału antyoksydacyjnego osocza metodą FRAP

Całkowity potencjał antyoksydacyjny osocza oznaczano zmodyfikowaną metodą FRAP (*The Ferric Reducing Ability of Plasma*), opisaną po raz pierwszy przez Benzie [1], gdzie przy niskim pH=3,6, podczas redukcji jonu żelazowego do żelazawego, następuje tworzenie się barwnego kompleksu żelazawo-tripirydylotriazynowego. Powyższa reakcja została wykorzystana do pomiaru potencjału antyoksydacyjnego osocza, ilość powstałego jonu żelazowego w osoczu jest bowiem tym większa, im większa jest zawartość antyoksydantów w badanym osoczu. Krzywą wzorcową sporządzono w zakresie 100–1000 μ mol/l z FeSO₄ · 7H₂O (POCh, cz.d.a.).

Mieszaninę reagującą stanowił świeżo sporządzony bufor octanowy o pH=3,6, 10 mmol/l TPTZ (2,4,6-tripirydyls-triazine, Fluka Chemicals), 20 mmol/l FeCl₃ · 6H₂O (POCh, cz.d.a.). Powyższą mieszaninę sporządzano bezpośrednio przed analizą. Inkubowano w temp. 37°C przez 5 min w termostatowanej wytrząsarce (Microtherm, Camlab, Cambridge, UK). Pomiaru dokonano z użyciem czytnika mikroplamki Multiskan MS (Labsystem, UK). Odczytu dokonano przy długości fali 600 nm. Do obsługi aparatu wykorzystano program GENESIS (Labsystem, UK). Wielkość próbki osocza 10 μ l.

Na prowadzenie powyższych badań zgody udzieliła Terenowa Komisja Etyki Badań Naukowych przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Uzyskano także pisemną zgodę osób badanych, po zapoznaniu ich z metodyką i sposobami badań.

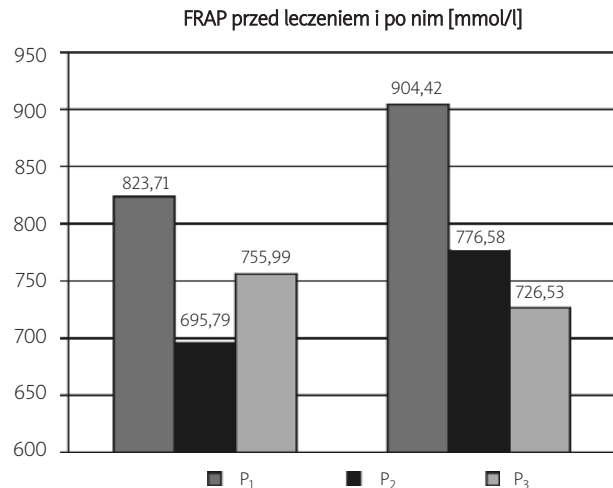
Metody badań statystycznych

Dane uzyskane z badań były cechami ilościowymi. Do ich opisu zastosowano wartości średniej arytmetycznej oraz odchylenia standardowego. Ze względu na to, iż cechy te miały rozkład normalny, do weryfikacji hipotez statystycznych został użyty test parametryczny t-Studenta. Wyniki testów uznawano za istotne, począwszy od poziomu istotności $p \leq 0,05$.

Wyniki badań

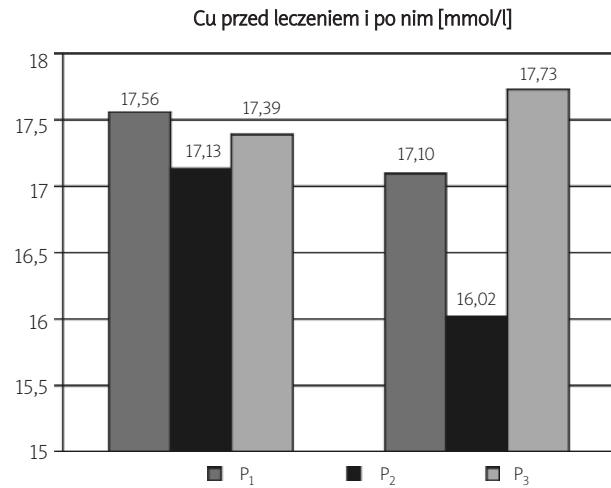
W tabelach 1–3. pokazane zostały wskaźniki potencjału antyoksydacyjnego FRAP oraz stężenia biopierwiastków Cu, Zn, Se w osoczu krwi chorych na raka płuc pacjentów przed i po radioterapii, uzupełnionej w grupach P₁ i P₂ ćwiczeniami fizycznymi o różnej intensywności.

Zaobserwowano wzrost całkowitego potencjału antyoksydacyjnego osocza FRAP w obu grupach P₁ i P₂ ($p < 0,01$). W grupie P₂, w której zastosowano samą kinezyterapię bez treningu, zaobserwowano 11,6-procentowy wzrost, a w przypadku



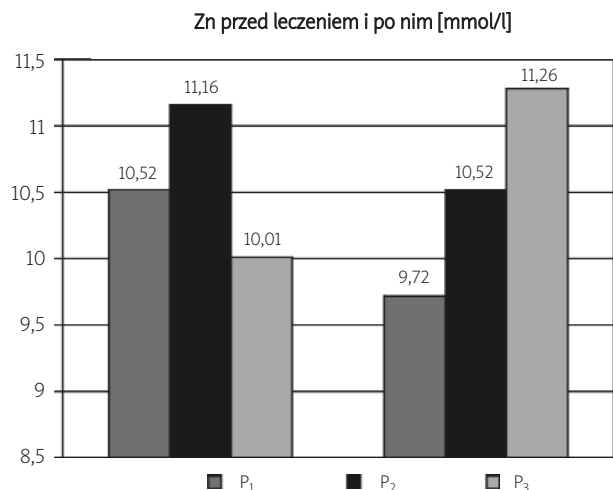
Ryc. 1. Porównanie średniej wartości poziomu FRAP u pacjentów z grup P₁, P₂, P₃ przed leczeniem i po nim

Fig. 1. Comparison of mean FRAP levels in patients from groups P₁, P₂, P₃ before and after therapy



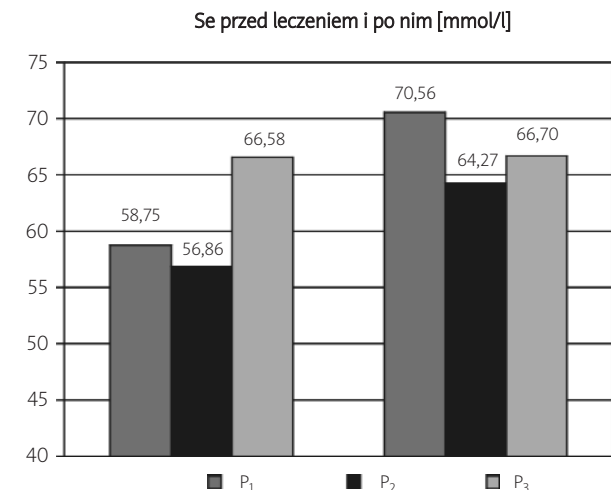
Ryc. 2. Porównanie średniej wartości poziomu Cu u pacjentów z grup P₁, P₂, P₃ przed leczeniem i po nim

Fig. 2. Comparison of mean Cu levels in patients from groups P₁, P₂, P₃ before and after therapy



Ryc. 3. Porównanie średniej wartości poziomu Zn u pacjentów z grup P₁, P₂, P₃ przed leczeniem i po nim

Fig. 3. Comparison of mean Zn levels in patients from groups P₁, P₂, P₃ before and after therapy



Ryc. 4. Porównanie średniej wartości poziomu Se u pacjentów z grup P₁, P₂, P₃ przed leczeniem i po nim

Fig. 4. Comparison of mean Se levels in patients from groups P₁, P₂, P₃ before and after therapy

grupy P₁, przy jednoczesnym stosowaniu kinezyterapii i treningu średnia wartość FRAP wzrosła o 9,8%. Brak statystycznie znamiennej różnicy stwierdzono w grupie P₃, w której nie stosowano żadnej z metod rehabilitacji ruchowej.

Wpływ kinezyterapii oraz treningu na bioprzyswajalność istotnego biopierwiastka, jakim jest selen, przedstawiono w tab. 1–2. Wykazano jego statystycznie znamiennej wzrost ($p < 0,001$), przy czym w grupie P₁ średnia jego wartość w osoczu wzrosła o 20,1%, a w grupie P₂ o 8,2%. W grupie P₃ nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w stężeniu tego selenu w osoczu.

W przypadku miedzi zaobserwowano brak istotnych statystycznie zmian stężeń w grupach P₁ i P₃ ($p > 0,05$). Wpływ zastosowanej kinezyterapii w grupie P₂ manifestował się natomiast zmniejszeniem się stężenia tego biopierwiastka ($p < 0,01$).

Wyniki przedstawione w tab. 1–2. wskazują na spadek stężenia cynku w osoczu w grupach P₁ i P₂ będący skut-

kiem treningu i kinezyterapii ($p < 0,05$), przy braku istotnych statystycznie zmian tego pierwiastka w osoczu pacjentów grupy P₃.

Dyskusja

Zgodnie z teorią wolnych rodników, atak reaktywnych form tlenu (RFT) na komórkę może leżeć u podstaw etiopatologii wielu chorób cywilizacyjnych, w tym chorób płuc, a w szczególności chorób nowotworowych układu oddechowego [12]. Wzmocnionemu oddziaływaniu RFT sprzyjają czynniki środowiskowe. Wolne rodniki powstają zarówno w warunkach hipoksji, jak i wzmoczonej podaży tlenu do organizmu [13, 14]. Działanie obronne polega na mobilizacji antyoksydacyjnej organizmu. Mechanizm ten został dobrze udokumentowany. Do pierwszej, najważniejszej linii obrony należą enzymy antyoksydacyjne, których kofaktorami są istotne dla życia biopierwiastki, takie jak

Tabela 1. Średnie wartości wybranych parametrów potencjału antyoksydacyjnego FRAP oraz biopierwiastków w grupie P₁ przed rehabilitacją i po niej (n=42)**Table 1.** Average levels of chosen antioxidant potential parameters and bioelements in group P₁ before and after rehabilitation (n=42)

	Przed rehabilitacją				Po rehabilitacji			
	FRAP	Cu	Zn	Se	FRAP	Cu	Zn	Se
średnia	823,71	17,56	10,52	58,75	904,42	17,1	9,72	70,56
min.	447,9	10,6	6,8	40,2	452,98	10	5,9	50,8
maks.	1214,5	23,1	17,9	74,5	1415,6	23,8	17,6	100,1
odchylenie standardowe	195,1	3,65	2,8	7,35	229,26	3,28	2,06	11,22
[%]					9,8	-2,64	-7,61	20,11
p					<0,01	>0,05	<0,05	<0,01

Tabela 2. Średnie wartości wybranych parametrów potencjału antyoksydacyjnego FRAP oraz biopierwiastków w grupie P₂ przed rehabilitacją i po niej (n=18)**Table 2.** Average levels of chosen antioxidant potential parameters and group bioelements in P₂ before and after rehabilitation (n=18)

	Przed rehabilitacją				Po rehabilitacji			
	FRAP	Cu	Zn	Se	FRAP	Cu	Zn	Se
średnia	695,79	17,13	11,16	56,86	776,58	16,02	10,52	64,27
min.	383,58	13,2	9,5	47,4	553,2	11,2	7,5	52,5
maks.	980,3	21,3	12,7	74,7	1055,8	21,4	12,8	88,5
odchylenie standardowe	158,78	2,54	0,88	8,25	157,83	2,87	1,49	9,81
[%]					11,61	-6,52	-5,73	13,03
p					<0,01	<0,05	<0,05	<0,01

Tabela 3. Średnie wartości wybranych parametrów potencjału antyoksydacyjnego FRAP oraz biopierwiastków w grupie P₃ przed rehabilitacją i po niej (n=10)**Table 3.** Average levels of chosen antioxidant potential parameters and bioelements in group P₃ before and after rehabilitation (n=10)

	Przed rehabilitacją				Po rehabilitacji			
	FRAP	Cu	Zn	Se	FRAP	Cu	Zn	Se
średnia	755,99	17,39	10,01	66,58	726,53	17,73	11,28	66,7
min.	585,2	12,5	7,6	47,1	539,2	14,3	8,1	38
maks.	1099,5	20,9	12,3	79,4	873	21,5	13,7	87,3
odchylenie standardowe	165,4	2,36	1,67	9,62	113,44	2,19	1,73	16,16
[%]					-3,9	1,96	12,69	0,18
p					>0,05	>0,05	<0,03	>0,05

miedź, cynk i selen. Wśród antyoksydacyjnych enzymów wyróżnić można zawierające miedź oksydazy (np. oksydaza cytochromowa), dysmutazę ponadtlenkową zawierającą cynk i miedź (Cu, Zn-SOD) oraz zawierającą selen peroksydazę glutationową. Wysycenie organizmu tymi biopierwiastkami jest ważne ze względu na maksymalną aktywność enzymów antyoksydacyjnych. Enzymy te mają zdolność *zmiatania*, czyli usuwania lub neutralizowania RFT już w momencie ich powstania. W przeciwieństwie do mechanizmu antyoksydacyjnego drugiej linii obrony, do której należą m.in. witaminy antyoksydacyjne (C, A i E), enzymy antyoksydacyjne I linii nie ulegają dez-

aktywacji i ich obniżona aktywność możliwa jest jedynie podczas niedostatecznej podaży mikroelementów stanowiących ich koenzymy. W przypadku chorób nowotworowych zachodzą zaburzenia metabolizmu organizmu. Obniżona może zostać bioprzyswajalność omawianych biopierwiastków, co na dłuższą metę skutkuje ich deficytem w organizmie.

Niezwykle ważne jest oznaczenie całkowitej zdolności antyoksydacyjnej organizmu, uwzględniającej sumę wszystkich antyoksydantów w organizmie. Wśród metod stosowanych do oznaczenia tego potencjału w osoczu krwi stosunkowo prosta jest metoda FRAP, która polega

na wyznaczeniu zdolności osocza do redukcji żelaza trójwartościowego do żelaza dwuwartościowego.

Celem podjętych badań było określenie zależności pomiędzy potencjałem antyoksydacyjnym organizmu w raku płuc a jego zmianami wynikającymi z podjętej rehabilitacji ruchowej. Istnieją doniesienia potwierdzające współzależność pomiędzy obecnością wolnych rodników oraz wzmożoną aktywnością enzymów antyoksydacyjnych w niedrobnokomórkowym raku płuc. Kaynar i wsp. [11] stwierdzili zwiększoną obecność tlenku azotu i aldehydu dimalonowego w erytrocytach u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuc, przy jednocześnie zwiększonej aktywności takich enzymów, jak Cu, Zn-SOD, katalazy, oksydazy ksantynowej, peroksydazy glutationowej oraz glutationu. Doniesienia epidemiologiczne dowodzą ochronnego wpływu aktywności fizycznej na rozwój raka płuc. Rundle i wsp. [15] wykazali bardziej korzystny wpływ umiarkowanego niż intensywnego wysiłku fizycznego na poziom glutationu we krwi, uwzględniając palenie papierosów u chorych na raka płuc. Stringer i wsp. [16] dostarczyli dowodu na wpływ palenia papierosów na zmianę homeostazy antyoksydacyjnej w płucach i na możliwość rozwoju raka płuc. Lissoni i wsp. [17] zaobserwowali podczas 5-letniego przeżycia pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc korzystny wpływ suplementacji melatoniną (właściwości antyoksydacyjne) przy stosowaniu chemioterapii.

W przedstawionych powyżej badaniach nad wpływem wczesnej rehabilitacji o zmiennej intensywności u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc, wykazano korzystny wpływ wysiłku fizycznego na wzrost całkowitego potencjału antyoksydacyjnego osocza. Zarówno w grupie P₁, jak i P₂ stwierdzono znamienne podwyższenie tego potencjału ($p < 0,01$).

Otrzymane wyniki potwierdzają wcześniejsze doniesienia [15], które wskazują na korzystniejszy wpływ umiarkowanego niż intensywnego wysiłku na poziom antyoksydantów we krwi. Wzrost potencjału antyoksydacyjnego osocza w grupie P₂ poddanej kinezyterapii był większy (11,6%) niż w grupie P₁ (9,8%), gdzie oprócz ćwiczeń ogólnoustrojowych zastosowano także trening na ergometrze. Natomiast w grupie P₃, w której nie stosowano żadnych ćwiczeń oprócz spaceru, nie zaobserwowano wzrostu potencjału antyoksydacyjnego osocza.

W przeprowadzonych badaniach określono także zmiany stężeń miedzi i cynku, które zachodziły w procesie rehabilitacji ruchowej. Stwierdzono brak istotnych statystycznie zmian w stężeniu miedzi w osoczu pacjentów z grup P₁ i P₃, przy zmniejszeniu stężeń miedzi w grupie P₂ poddanej umiarkowanym wysiłkom usprawniającym. Miedź w osoczu jest głównie związana z ceruloplazminą, która należąca do białek ostrej fazy, wykazuje podwyższony stan w procesach zapalnych. Należy więc sądzić, że korzystny wpływ kinezyterapii stosowanej w grupie P₂ objawia się obniżeniem stężenia miedzi w osoczu pacjentów tej grupy.

Istnieje odwrotna współzależność pomiędzy obecnością i aktywnością związków miedzi i cynku w organizmie. Mając podobną budowę i właściwości chemiczne, oba biopier-

wiastki współistnieją obok siebie, jednocześnie konkurując między sobą, np. w procesie absorpcji w jelicie cienkim (wysokie stężenia cynku w diecie utrudniają absorpcję miedzi i na odwrót). W przeprowadzonych badaniach stwierdzono brak statystycznie istotnych zmian w stężeniu cynku w grupie P₃, przy obniżonym stężeniu cynku w grupach P₁ i P₂ ($p < 0,05$). Spowodowane może to być stratami cynku wraz z potem w wyniku wysiłku fizycznego. Według niektórych autorów [18] stosunek Cu/Zn w osoczu jest bardziej istotnym markerem nowotworowym aniżeli same stężenia miedzi czy cynku. Wyższy stosunek Cu/Zn sprzyja rozwojowi niedrobnokomórkowego raka płuc. Svensk i wsp. [19] potwierdzili korzystny wpływ miedzi i cynku jako kofaktorów w Cu, Zn-SOD i potencjału antyoksydacyjnego w zapobieganiu rozwojowi raka płuc. Khan i wsp. [20] wskazali, że blokowanie miedzi w surowicy za pomocą tetratiomolibdenianu wraz z radioterapią działa hamująco *in vitro* na rozwój komórek raka płuc u myszy.

W przypadku selenu stwierdzono statystycznie znamienne wzrost stężenia tego biopierwiastka w obu grupach – P₁ i P₂ ($p < 0,01$). Potwierdza to korzystny wpływ rehabilitacji wysiłkowej na jego stężenie w osoczu krwi. Panuje zgodność co do antykancerogennych właściwości selenu w organizmie i konieczność zapewnienia jego właściwej podaży w diecie w zapobieganiu rozwojowi niedrobnokomórkowego raka płuc [21, 22]. Istnieją także doniesienia podające w wątpliwość efektywność chemioprewencji z zastosowaniem selenu i innych antyoksydantów [23, 24]. Wskazują one raczej na unikanie czynników ryzyka, wśród których na pierwszym miejscu jest palenie papierosów. Prowadzenie zdrowego trybu życia przez różne formy aktywności fizycznej wydaje się bardzo skuteczne w prewencji raka płuc.

Poprawa metabolizmu u pacjentów w grupie P₂, wpłynęła na podniesienie w najwyższym stopniu całkowitego potencjału antyoksydacyjnego organizmu, przy jednocześnie wyższym stężeniu selenu w osoczu krwi. Obniżony stosunek stężeń miedzi do cynku w osoczu jest dobrym markerem przeciwzapalnym.

W konkluzji należy stwierdzić, że umiarkowany wysiłek prezentowany w grupie P₂, w postaci ćwiczeń ogólnie usprawniających przyniósł najwięcej korzyści w chemioprewencji w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuc.

Wnioski

Uzyskane wyniki badań pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. W grupach chorych stosujących programy rehabilitacyjne o średniej i zwiększonej intensywności, wysiłek fizyczny przyczynił się do wzrostu potencjału antyoksydacyjnego.
2. W grupie objętej programem o średniej intensywności obniżyło się stężenie miedzi w osoczu w odróżnieniu od grup z intensywnym treningiem i nieobjętych programem rehabilitacyjnym.
3. W grupach objętych rehabilitacją o zmiennej intensywności wzrosło stężenie selenu w osoczu, czego nie zaobserwowano w grupie kontrolnej.

Piśmiennictwo

1. American Thoracic Society/European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: a statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: S1-S40.
2. Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fibre types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. *Eur Respir J* 1990; 3: 192-6.
3. Gea JG, Pasto M, Carmona MA, Orozco-Levi M, Palomeque J, Broquetas J. Metabolic characteristics of the deltoid muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17: 939-45.
4. Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, Bernard S, Whittom F, Killian KJ, Desmeules M, Bélangier M, LeBlanc P. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1573-80.
5. Sala E, Roca J, Marrades RM, et al. Effects of endurance training on skeletal muscle bioenergetics in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1726-34.
6. Whittom F, Jobin J, Simard PM, LeBlanc P, Simard C, Bernard S, Belleau R, Maltais F. Histochemical and morphological characteristics of the vastus lateralis muscle in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 1998; 30: 1467-4.
7. Couillard A, Maltais F, Saey D, Debrigare R, Michaud A, Koechlin C, Le Blanc P, Prefaut C. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 166: 4-9.
8. Jakobsson P, Jorfeldt L, Henriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 374-7.
9. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnés P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 288-93.
10. Mielcarz G. Stan miedzi w organizmie w chorobach układu krążenia. Wyd. Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2000.
11. Kaynar H, Meral M, Turhan H, Keles M, Celik G, Akcay F. Glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, catalase, xanthine oxidase, Cu-Zn superoxide dismutase activities, total glutathione, nitric oxide, and malondialdehyde levels in erythrocytes of patients with small and non-small cell lung cancer. *Cancer Lett* 2005; 227: 133-9.
12. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev* 2002; 82: 47-95.
13. Kanter M. Free radicals, exercise and antioxidant supplementation. *Proc Nutr Soc* 1998; 57: 9-13.
14. Dekkers JC, van Doornen LJ, Kemper HC. The role of antioxidant vitamins and enzymes in the prevention of exercise-induced muscle damage. *Sports Med* 1996; 21: 213-38.
15. Rundle AG, Orjuela M, Mooney L, Tang D, Kim M, Calcagnotto A, Richie JP, Perera F. Preliminary studies on the effect of moderate physical activity on blood levels of glutathione. *Biomarkers* 2005; 10: 390-400.
16. Stringer KA, Freed BM, Dunn JS, Sayers S, Gustafson DL, Flores SC. Particulate phase cigarette smoke increases Mn SOD, NQO1 and CINC-1 in rat lungs. *Free Radic Biol Med* 2004; 37: 1527-33.
17. Lissoni P, Chillelli M, Villa S, Cerizza L, Tancini G. Five years survival in metastatic non-small cell cancer patients treated with chemotherapy alone or chemotherapy and melatonin: a randomized trial. *J Pineal Res* 2003; 35: 12-5.
18. Oyama T, Kawamoto T, Matsuno K, et al. A case-case study comparing the usefulness of serum trace elements (Cu, Zn, and Se) and tumour markers (CEA, SCC and SLX) in non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res* 2003; 23 (1B): 605-12.
19. Svensk AM, Soini Y, Pääkkö P, Hiravikoski P, Kinnula VL. Differential expression of superoxide dismutase in lung cancer. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 395-404.
20. Khan MK, Miller MW, Taylor J, et al. Radiotherapy and antiangiogenic TM in lung cancer. *Neoplasia* 2002; 4: 164-170.
21. Donaldson MS. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J* 2004; 3: 19.
22. Krap DD. Phase III chemoprevention trial of selenium supplementation in persons with resected stage I non-small-cell lung cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2005; 3: 313-5.
23. Kelley MJ, McCrory DC. Prevention of lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003; 123 (1 suppl.): S05-S09.
24. Cohen V, Khuri FR. Chemoprevention of lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 279-83.

Adres do korespondencji

dr med. **Aleksander Barinow-Wojewódzki**
Pracownia Rehabilitacji w Chorobach Układu Oddechowego
Instytut Rehabilitacji
Akademia Wychowania Fizycznego
Wojewódzki Specjalistyczny Szpital Gruzlicy i Chorób Płuc
im. S. Staszica
62-050 Mosina, Ludwikowo