

Vpliv povišanih koncentracij CO₂ na oksidativni stres pri rudarjih

Avtorji:

Zlatko Zimet, san. inž. specialist

Nacionalni inštitut za javno zdravje

Boris Kopilović, dr. med., specialist medicine dela, prometa in športa

Nacionalni inštitut za javno zdravje

Prim. prof. dr. Marjan Bilban, dr. med., specialist medicine dela, prometa in športa

ZVD Zavod za varstvo pri delu, UL MF Katedra za javno zdravje

Izvelek

V posameznih predelih rudniških rogov in delih naravnih jam, ki so popolnoma izven dotoka svežega zraka, lahko koncentracija CO₂ doseže tudi 1,5 vol %, kar pri rudarjih povzroči hiperkapnijo, zaradi česar lahko pride do znotraj celične povečane tvorbe prostih radikalov in reaktivnih kisikovih zvrsti. Kot posledica škodljivega delovanja povečane količine teh visoko reaktivnih zvrsti na celice in tkiva v organizmu nastane oksidativni stres. Kot protiutež so se pri živih organizmih razvili številni mehanizmi, ki zmanjšujejo nastajanje radikalov in jih imenujemo antioksidanti. V določenih primerih pa lahko pride tudi do neustreznega delovanja antioksidantnega sistema, kar je lahko pomemben vzrok za povečanje oksidativnega stresa. Posledice povečanega oksidativnega stresa v človeškem organizmu imajo lahko izjemne razsežnosti, saj se poveča tveganje za nastanek nekaterih obolenj. S sistematičnim pregledom literature smo predstavili, kakšno vlogo ima povečana izpostavljenost CO₂ na nastanek oksidativnega stresa, in njen vpliv na človeka.

Ključne besede: oksidativni stres, prosti radikali, antioksidanti, ogljikov dioksid, rudarji.

Abstract

In some areas of mine tunnels and in parts of natural caves which are completely out of fresh air inflow, can CO₂ concentration reach till 1,5 vol. %. This can cause hypercapnia which can lead to increased creation of free radicals and reactive oxygen species. Oxidative stress is formed as a consequence of harmful action of increased quantities of these highly reactive species on cells and tissues in organism. To counterweight this processes numerous mechanisms for free radicals reduction were developed in living organisms which we call antioxidants. Certain instances can lead to unsatisfactory work of antioxidant system which can cause increase of oxidative stress. Consequences of increased oxidative stress in human organisms can have unprecedented proportions such as increased risk for some diseases. With a scope of systematic literature review the role of increased exposure of CO₂ on oxidative stress formation and its influence on humans was presented.

Key words: oxidative stress, free radicals, antioxidants, CO₂, miners.

UVOD

Kisik je nujno potreben za življenje in prehaja v telo s procesom dihanja. Pri tem nastajajo tudi reaktivne kisikove zvrsti. Mednje sodijo tudi prosti kisikovi radikali, ki so visokoreaktivni in lahko oksidirajo katerokoli organsko molekulo v organizmu. Čisti zrak, ki ga vdihavamo, vsebuje od 0,03 – 0,04 vol. % CO₂⁽¹⁾. V normalnih koncentracijah CO₂ ni problematičen za zdravje človeka. Povišane ali zmerno povišane koncentracije CO₂ v vdihanem zraku se lahko pojavljajo v slabo zračnih bivalnih prostorih, v okoljih podvodnih aktivnosti, vesoljskih plovilih, naravnih jamah, premogovnikih, ipd. Glede na najnovejše raziskave pa je pričakovati, da je tudi izpostavljenost takšnim pogojem povezana s pospešeno tvorbo prostih radikalov⁽²⁾.

Pri izkopavanju premoga se v premogovniške rove sprošča naravni plin CO₂, ki je vezan v premogu. Zaradi povečanih koncentracij CO₂ v premogovnikih se predvideva, da se bo ob povečani mišični aktivnosti in hiperkapniji pri rudarjih povečalo znotrajcelično nastajanje prostih radikalov. Po končanem delu (prenehanje fizične aktivnosti) in reoksigenaciji, to je ob prihodu delavca v zunanji zračni tok s povečano vsebnostjo kisika, se lahko tvorba reaktivnih kisikovih zvrsti še poveča. Če ob takih pogojih dela v jami tvorba kisikovih radikalov presega antioksidativne obrambne sposobnosti, lahko sproščeni radikali povzročijo peroksidacijo lipidov, oksidacijo proteinov in okvaro DNK⁽²⁾. Znano je, da zmanjšanje antioksidativnega obrambnega sistema in okvare, ki jih povzročajo prosti radikali, povečajo možnost za nastanek nekaterih bolezn⁽³⁾.

Zmanjšanje antioksidantne zaščite je lahko posledica zmanjšane vnosa, sinteze ali biološke razpoložljivosti antioksidantov.

Poznavanje vplivov povišanih koncentracij CO₂ v vdihanem zraku, ki jih vdihavajo rudarji pri delu v premogovnikih, je pomembno za razjasnitev ali delo v takšnih pogojih lahko vpliva na povečano tvorbo prostih radikalov do take stopnje, da se poruši fiziološko ravnotežje v telesu in pride do oksidativnega stresa. Problematično je predvsem daljše stanje oksidativnega stresa (meseci, leta).

Prav tako je poznavanje škodljivih vplivov povišane koncentracije CO₂ pomembno za načrtovanje delovnih procesov v takšnih okoliščinah in uvedbo varovalnih ukrepov ter drugih postopkov za varovanje zdravja delavcev.

Pri izdelavi preglednega članka se je uporabila metoda sistematičnega pregleda literature. Kot kriterij za iskanje so bile uporabljene naslednje ključne besede v angleščini: »Oxidative stress, disease, free radicals, ROS, vitamins, antioxidant defense, CO₂, miners.

OKSIDATIVNI STRES

Oksidativni stres je vrsta bio-kemičnega stresa in je posledica porušena ravnotežja med prooksidativnimi in antioksidativnimi procesi v celici. Radikali in reaktivni intermediati, ki pri tem prekomerno nastajajo, pomembno prispevajo k sproženju začetka bolezenskega procesa. Sam začetek procesa je največkrat posledica nekontrolirane in prekomerne tvorbe superoksidnega radikala. Na opisano situacijo je organizem v omejenem obsegu pripravljen, ker ima encime, sposobne pretvorbe superoksidnega radikala v manj nevarne kemijske zvrsti.

Tako se superoksidni radikal v seriji dveh zaporednih reakcij, ki ju katalizirata superoksid dismutaza (SOD) in katalaza, pretvori do vode in kisika^(4,5).

Po definiciji je oksidativni stres neposredna posledica škodljivega delovanja povečane količine teh visoko reaktivnih zvrsti na celice in tkiva v organizmu. Gre za patološko stanje, ki se pojavi zaradi prevelike tvorbe radikalov in/ali zmanjšanje učinkovitosti antioksidativnih sistemov⁽⁶⁾. Pri oksidativnem stresu gre za spremenjen odgovor organizma na porušeno ravnotežje med tvorbo reaktivnih kisikovih in dušikovih zvrsti ter razgradnjo le teh preko fiziološkega antioksidantnega obrambnega mehanizma telesa⁽⁷⁾.

Med reaktivne kisikove zvrsti prištevamo: radikalske vrste kisika oz. proste kisikove radikale (superoksidni anion, hidroksilni radikal, hidroperoksidni radikal, alkoksilni radikal, peroksilni radikal, aroksilni radikal, semikinonski radikal) in neradikalske vrste kisika (tripletni kisik, singletni kisik, ozon, vodikov peroksid, hidroperoksid, peroksidi, hipoklorna kislina)⁽⁶⁾. Prosti radikali so prisotni v življenjskem okolju (eksogeno) in v človekovem organizmu (endogeno)⁽⁷⁾.

Radikali oz. prosti radikali so v kemiji atomi, molekule, ioni ali kompleksi, ki imajo neparno število elektronov⁽⁸⁾. Pomembni so pri procesu gorenja, atmosferski kemiji, plazemski kemiji, polimerizaciji, biokemiji in mnogih drugih kemičnih procesih, med drugim tudi pri človeški fiziologiji⁽⁹⁾.

Majhne količine reaktivnih kisikovih zvrsti nastajajo tudi v normalnih okoliščinah, tekom fiziološke presnove celic. V okviru aerobnega metabolizma se okoli 90 % kisika porabi v elektronskem transportnem sistemu mitohondrijev, kot stranski produkti nastajajo reaktivne kisikove zvrsti⁽⁷⁾. Tudi sinteza določenih hormonov vključuje tvorbo radikalov.



V posameznih predelih rudniških rogov in delih naravnih jam, ki so popolnoma izven dotoka svežega zraka, lahko koncentracija CO₂ doseže tudi 1,5 vol %.

Radikale proizvaja tudi naš imunski sistem, npr. nekatere vrste levkocitov, kot orožje za uničenje bakterij, kar zagotavlja pomemben obrambni mehanizem pred okužbami⁽²⁾.

Preveliko število prostih radikalov in reaktivnih kisikovih zvrsti pa lahko pripelje do oksidativnega stresa in s tem do vrste strukturnih in funkcijskih poškodb v sami celici⁽⁶⁾, ki se kažejo kot oksidativne poškodbe DNK, lipidov in proteinov v celicah⁽¹⁰⁾. Predvideva se, da oksidativni stres prispeva k razvoju številnih novodobnih bolezni, saj vsaka celica našega telesa doživi dnevno kar 10.000 oksidativnih poškodb. Biomedicinska literatura navaja številne povezave med reaktivnimi kisikovimi zvrstmi in patofiziološkimi procesi v telesu⁽¹¹⁾. Bolezenske spremembe se sprva odražajo le na biokemičnem in znotrajceličnem nivoju, šele po določenem času se pojavijo bolezenski znaki, ki se odražajo v nepravilnem delovanju tkiv in organov.

Seveda imamo v celicah tudi popravljalne mehanizme, ki to škodo v mladosti zelo uspešno popravljajo (antioksidanti). Delujejo lahko kot preventivni, kot encimski (superoksidna dismutaza) ali kot žrtveni (sacrificial) antioksidanti⁽¹²⁾. Le ti lahko zmanjšujejo, odstranjujejo radikale ali popravijo škodo, ki so jo ti že naredili.

Antioksidanti so zaviralci oksidacijskih procesov, saj stabilizirajo radikal tako, da mu podarijo en vodikov atom (ali elektron). Zaradi izgube elektrona pri tem sami postanejo prosti radikal, vendar je njegova »agresivnost«^z zanemarljivo majhna, saj verižne reakcije oksidacije ni zmožen nadaljevati⁽¹⁰⁾.

Glede na izvor ločimo endogene antioksidante, kot npr. encimske sisteme (superoksid dismutaza, katalaza, alkil hidroperoksid reduktaza, peroksidaza, glutation sintetaza in glutation reduktaza in tiste katere dodatno vnašamo v organizem z ustrežno prehrano, npr. vitamine (vitamin E, vitamin C, karotenoidi) ter druge antioksidanti (flavonoidi)⁽⁶⁾.

Oksidativni stres je pomemben patogeni mehanizem nastanka številnih obolenj. Prekomerna izpostavljenost fizikalnim, kemičnim in biološkim dejavnikom tveganja lahko preko oksidativnega stresa povzroča tako številna poklicna kakor tudi nepoklicna obolenja⁽⁷⁾.

Znano je, da je CO₂ v visokih koncentracijah lahko smrten. Tudi nižje koncentracije pa lahko - predvsem na dolgi rok - povzročijo hude zdravstvene težave.

CO₂ IN NJEGOV VPLIV NA ČLOVEKA

Ogljikov dioksid je nestrupen brezbarven plin, sestavljen iz enega ogljikovega in dveh kisikovih atomov. Glede na njegove učinke ga prištevamo k navadnim dušljivcem⁽¹³⁾.

Čisti zrak, ki ga vdihavamo vsebuje od 0,03 – 0,04 vol. % CO₂. Plin ni problematičen, če koncentracija ne prekorači določene meje^(14,15). V določenih primerih pa lahko pride do povišanja % koncentracije CO₂ v zraku. V slabo zračnih prostorih se lahko odstotek CO₂ poveča do 0,2 – 0,6 vol. % CO₂. Zmerno povišane koncentracije CO₂ v vdihanem zraku se tako najpogosteje pojavljajo v podvodnih aktivnostih, podvodnih in vesoljskih plovilih ter pri delavcih, ki so zaposleni v jamah⁽²⁾.

V posameznih predelih rudniških rovov in delih naravnih jam, ki so popolnoma izven dotoka svežega zraka, pa lahko koncentracija doseže tudi 1,5 vol % CO₂. Tudi v tako povišanih koncentracijah ne draži sluznic^(16,17). Ugotovili so tudi, da pri dolgotrajni izpostavljenosti zmerno povišanim koncentracijam CO₂ že prisotna blaga renalna kompenzacija. CO₂ pa s svojo prisotnostjo zmanjšuje tudi parcialni tlak kisika, zaradi česar lahko pride do zadušitve. Zato ga prištevamo k navadnim dušljivcem^(15,18).

V koncentraciji večji od 2 vol. % povzroča povečane pljučne ventilacije za 50 %. To je posledica hiperkapnije, kar privede do hipoksemije, ker je kisik izpodrinen iz alveolov⁽¹⁹⁾. Pri 3 vol. % CO₂ se pojavi poleg občutka težke sape še glavobol, splošna oslabelost in zaspanost. Pri 5 – 6 vol. % CO₂ povzroči pri ljudeh še močnejše hlastanje za zrakom⁽¹⁵⁾. Pljučna ventilacija se poveča za 100 %. Pojavi se tudi glavobol, znojenje in draženje sluznic. Zaradi hipoksemije in posledične anoksične hipoksije tkiv, poteka v tkivih anaerobna glikoliza s tvorbo laktata in razvije se še metabolna acidoza. Hipoksija v alveolih povzroči hipoksično vazokonstrikcijo pljučnih kapilar in s tem pride do povečanja upora v pljučnem žilju. CO₂ dilatira tudi možganske žile in tako zviša intrakranialni tlak. Zaradi hipoksemije je takšen človek cianotičen, dispnotičen in tahikarden⁽¹⁹⁾.

Pri 10 vol. % CO₂ v zraku pride že do hude dispneje. Pljučna ventilacija se poveča celo za 200%. Poleg hudega glavobola se pojavi še vrtoglavica, močno razbijanje srca, občutek slabosti, cianoza kože in sluznic, motnja vida, zvonjenje v ušesih, tresenje. Človek v takšnih okoliščinah hitro izgubi zavest in v globoki nezavesti zaradi zadušitve umre. Pred smrtjo ni krčev^(1,15, 19).

Dosedanje študije, ki so bile opravljene v slovenskih rudnikih⁽²⁰⁻²⁴⁾, so nakazale povezanost med koncentracijo CO₂ v vdihanem zraku in frekvenco dihanja ter frekvenco srca. Povečana mišična aktivnost in hiperkapnija (povečana koncentracija CO₂ v krvi), ki se pojavi pri delu v jami (premogovnikih), kjer vsebnost CO₂ v vdihanem zraku dosega 1,5 vol. %, lahko v tkivih nekaterih notranjih organov povzroči relativno hipoksijo, ki lahko sproži znotraj celično sproščanje prostih radikalov. Po končanem delu fizične aktivnosti in prihodu delavca v zunanji zračni tok s povečano vsebnostjo kisika, se lahko tvorba prostih kisikovih radikalov še poveča.

Ker se pri izkopavanju premoga sprošča naravni plin CO₂, ki je vezan v premogu, je v slovenskih premogovnikih zagotovljeno stalno merjenje koncentracij CO₂. Veljavna zakonodaja – Pravilnik o zahtevah za zagotavljanje varnosti in zdravja pri delu ter o tehničnih ukrepih za dela pri raziskovanju in izkoriščanju mineralnih surovin pod zemljo (Ur. list RS 68/2003) v 282. členu (poglavje jamski zrak) navaja, da mora biti sestava jamskega zraka v skladu z veljavnimi predpisi. V 284. členu tega pravilnika je zapisano, da je izjemoma delo dovoljeno tudi pri višjih koncentracijah, če izvajalec rudarskih del z internimi ukrepi zagotavlja ustrezne tehnične in organizacijske pogoje za varnost in zdravje pri delu. V Premogovniku je dovoljena maksimalna koncentracija na delovišču 1,5% CO₂ (ob zagotovljeni kvalitetni jamski klimi z najmanj 19% kisika)⁽²⁴⁾.

V premogovniku nadzorniki obrata opravijo omenjene meritve trikrat dnevno. Meritve se opravljajo s prenosnimi merilniki, kot so interferometer, MX-21 in indikatorske žičice. V premogovniku pa so nameščeni še stacionarni merilniki. Dodatno pa se vsak mesec od vzamejo iz vseh delovišč vzorci zraka še za ekološko analizo, kjer se v vzorcih zraka določajo poleg CO₂ še koncentracije še nekaterih drugih plinov. Kljub dobrim organizacijsko tehničnim ukrepom na deloviščih je bilo na podlagi teh meritev ugotovljeno, da so rudarji stalno izpostavljeni višjim koncentracijam CO₂. V študiji iz leta 2004 je razvidno, da so bile koncentracije CO₂ v premogovniku na deloviščih in zunanjem zraku signifikantno različne. Tako je znašala povprečna koncentracija CO₂ izven premogovnika 0,0892 vol. %, v premogovniku pa je znašala 1,2104 vol. %, občasno pa lahko te koncentracije narastejo še bolj⁽²⁴⁾.

Meritve fizioloških procesov, ki so pomembni za normalno delovanje organizma v atmosferah z vsebnostjo različnih plinov, so se že izvajale v simuliranih pogojih izven dejanskega delovnega mesta in na delovnem mestu v slovenskem rudniku, kjer je atmosfera s povečano vsebnostjo CO₂.

Pri pregledu strokovne literature svetovne znanstvene baze podatkov (PubMed) do danes še nihče ni v pogojih odkopa premoga meril vplivov CO₂ na oksidativni stres pri rudarjih.

Kljub temu pa podatki iz nekaterih drugih raziskav jasno kažejo, da povišane koncentracije CO₂ v zraku signifikantno vplivajo na povečano tvorbo tako reaktivnih kisikovih zvrsti (ROS), kot reaktivnih dušikovih zvrsti (RNS)⁽²⁵⁾. Če tvorba prostih kisikovih radikalov, reaktivnih kisikovih zvrsti in reaktivnih dušikovih zvrsti presega antioksidativne obrambne sposobnosti, lahko sproščeni radikali povzročijo peroksidacijo lipidov in oksidativno okvaro proteinov in DNK. Direktni vpliv CO₂ na oksidativni stres in poškodbo DNK so dokazali tudi v študiji, kjer so človeške celice od neuroblastoma izpostavili CO₂ za določen čas in ugotovili, da so pri celicah izpostavljenih CO₂ izmerili statistično značilno večjo tvorbo reaktivnih kisikovih zvrsti kot pri celicah, ki takšni koncentraciji CO₂ niso bile izpostavljene (p<0,01). Ugotovili so tudi, da je pri celicah izpostavljenih CO₂ za 4 ure prišlo do statistično značilnega povečanja fragmentacije dezoksiribonukleinske kisline (p<0,05)⁽²⁶⁾.

Z oksidativnim stresom so zagotovo povezane nekatere današnje civilizacijske bolezni⁽²⁾.

Nekatere bolezni, ki lahko nastanejo kot posledica dolgotrajnega oksidativnega stresa:

Kancerogene bolezni:

Reaktivne kisikove zvrsti in prosti radikali lahko aktivirajo različne gene, ki so udeleženi pri vnetnem odgovoru ali povzročajo poškodbe na DNK ali različnih proteinih. V mitohondrijih nastaja energija potrebna za biokemične procese v celici, v procesu oksidativne fosforilacije. V nekaterih vmesnih stopnjah tega procesa nastajajo reaktivne kisikove zvrsti in ti lahko povzročajo mutacije tako na celični kot tudi mitohondrijski DNK. Ker poškodbe, ki jih povzroča oksidativni stres nastajajo na proteinih, membrani in DNK, je povezava z nastankom raka možna⁽²⁷⁾.

Kardiovaskularna obolenja:

Zaradi neposredne povezave s patogenezo kapi in srčnim infarktom ima ateroskleroza pomembno vlogo pri tem. Ateroskleroza je kronična napredujoča bolezen arterij, pri kateri je najprej prizadeta notranja plast arterijske stene - intima⁽²⁸⁾. Klinično se lahko odraža kot srčnožilne bolezni, možgansko-žilne bolezni ali obolenja perifernega žilja⁽²⁹⁾. Zgodnji proces, ki predstavlja osnovo za aterogenezo, je disfunkcija ali poškodba endotelija^(30,31). V žili se prične oksidacijska modifikacija lipoproteinov nizke gostote s pomočjo reaktivnih dušikovih in kisikovih zvrsti. Na površini endotelijskih celic se poveča prilepljanje molekul. Monociti iz krvi se v intimi diferencirajo v makrofage, ki pospešeno sprejemajo oksidirane delce LDL; makrofagi se spremenijo v t.i. penaste celice⁽¹⁾. Te pa lahko povzročijo poškodbe endotelija, preko agregacije trombocitov in sproščanje potencialnih mitogenov. Ves ta proces poteka tako, da najprej nastane maščobna leha. Kasneje se aktivirajo gladkomišične celice medije, ki prehajajo v intimo, kjer se nalagata kolagen in elastin, nastane fibrozni pokrov. Maščobna leha sčasoma napreduje v aterosklerotično leho (plak, aterom)⁽²⁸⁾.

Ob nastanku večjega krvnega strdka, ki zapre žilno svetlino, pride do akutnih zapletov z značilnimi kliničnimi posledicami. Oksidacijski stres ima pri aterogenezi osrednjo vlogo, saj je oksidacija lipidov in proteinov v žilni steni eden od temeljnih procesov v razvoju ateroskleroze⁽³²⁾.

Pospešeno staranje:

Staranje je proces, pri katerem začnejo po reproduktivni zrelosti organizma mnoge fiziološke funkcije telesa usihati skladno s starostjo organizma. Poleg tega na staranje vplivajo tudi senescenca celic in različne bolezni. Senescenca je proces, ki se dogaja na DNK in drugih molekulah v celicah in vodi v prenehanje delitve celic, akumulacijo metabolnih produktov ali celično smrt. Odmiranje in prenehanje delitve celic pa se odražata tudi na delovanju organov in splošnem slabljenju organizma. Na proces staranja vplivata okolje in genetska nagnjenost (predispozicija) organizma⁽³³⁾.

Poleg omenjenih dejavnikov ima pri pospešenem staranju tudi oksidativni stres pomembno vlogo, saj povzroča nastajanje poškodb na DNK, celicah, organih in organizmu. Spremenjena DNK onemogoča celici, da si opomore po oksidativnih poškodbah in tako pospeši proces staranja⁽³⁴⁾.

Diabetes:

Vloga radikalov je bila dokazana v patogenezi sladkorne bolezni tipa 2. Sladkorna bolezen tipa 2 nastane zaradi nesorazmerja med pro- in anti-oksidativnimi dejavniki. Radikali onemogočajo delovanje inzulina, kar vodi v hiperglikemijo⁽³⁴⁾.

Oksidativni stres lahko povzroči še Alzheimerjevo demenco^(35, 36), Parkinsonovo bolezen, artritis, očesno mreno, kožne gube, poškodbe jeter, druge vnetne procese, ishemijo, eriteme, ipd⁽³⁷⁾.

NAJPOMEMBNEJŠI UKREPI, S KATERIMI LAHKO VPLIVAMO NA ZMANJŠANJE OKSIDATIVNEGA STRESA

1. Zdrava in uravnotežena prehrana

Neustrezna prehrana pospešuje staranje, zdrava prehrana pa telo zalaga z energijo in zaščitnimi snovmi, tudi tistimi, ki nas varujejo pred oksidativnim stresom. Sadje, zelenjava in oreški so bogat vir antioksidantov in drugih mikrohranil. Poudariti je potrebno, da vseh antioksidantov sploh še nismo odkrili. Antioksidanti delujejo v sinergiji (se medsebojno obnavljajo), zato je njihova kombinacija v sadju in zelenjavi pomembna. Uživanje le enega ali par sintetičnih antioksidantov takšne celostne zaščite našim celicam ne more zagotoviti. Vsi dejavniki, ki pripomorejo k boljši antioksidativni zaščiti ali izboljšajo popravilne celične mehanizme, nedvomno vplivajo tudi na podaljšano življenjsko dobo. To so potrdile številne študije, kjer so preučevali vpliv različnih antioksidantov ter uživanja sadja in zelenjave na incidenco kroničnih degenerativnih bolezni pri ljudeh ter njihov vpliv na življenjsko dobo pri živali⁽¹⁰⁾. Hrana je lahko tudi vzrok za oksidativni stres. Toplotna obdelava pri visokih temperaturah uničuje antioksidante (npr. vitamin C), so pa tudi izjeme, npr. karotenoidi (najdemo jih npr. v paradižniku), katerih biodostopnost se s toplotno obdelavo celo izboljša⁽³⁸⁾.

2. Izogibanje okoljskim onesnažilom

Zdravo okolje brez oksidantov in prostih radikalov je predpogoj za naše zdravje. Skoraj vsa okoljska onesnažila (ozon, dušikovi oksidi, žveplov oksidi, pesticidi, klor, sončni žarki, cigaretni dim itd.) so hkrati močni oksidanti. V naše telo vstopajo z uživanjem hrane, z vdihavanjem in preko kože. V našem telesu sprožajo reakcije oksidacije, kar poškoduje naše celice in pospešuje procese staranja⁽¹⁰⁾.

Med kajenjem nastaja veliko prostih radikalov, prisotni so v cigaretnem dimu in katranu. En sam vdih cigaretnega dima vsebuje kar 1015 lebdečih prostih radikalov; dodatnih 1014 prostih radikalov ob enem

samem vdihu v telo vstopa še s katranom. Ker nas antioksidanti varujejo pred prostimi radikali tako, da jih nevtralizirajo in se sami ob tem porabijo, kadilcem kronično primanjkuje vitaminov A, C in E. Poleg tega kadilci običajno zaužijejo tudi manj sadja in zelenjave⁽³⁹⁾, še posebej tistega, bogatega z vitaminom C in karotenom⁽⁴⁰⁾. Kadilci imajo tako bistveno več oksidativnih poškodb v svojih (ne le pljučnih) celicah in zmanjšan nivo eksogenih antioksidantov^(41, 42). Že ena sama pokajena cigareta zmanjša nivo vitamina C.

3. Izogibanje pretiranemu sončenju

UV-žarki A povzročajo nastanek prostih kisikovih radikalov, superoksida, vodikovega peroksida in hidroksilnega radikala, le-ti pa povzročijo oksidativne poškodbe na celičnih membranah, proteinih in na jedrni ter mitohondrijski molekuli DNK. Poškodbe na jedrni molekuli DNK celice dosti težje popravljajo kakor poškodbe na mitohondrijski molekuli DNK. Tudi UV-žarki B prodrejo v kožo, kjer sprožijo koži lastno zaščito (tvorbo melanina). UV-sevanje B je tudi glavni razlog za nastanek sončnih opeklin, za poškodbe genetskega materiala (DNK) in tudi pripomore k nastanku in razvoju kožnega raka. Med sončenjem smo torej sočasno izpostavljeni UV-žarkom A kot tudi B. Njihova skupna lastnost je tvorba prostih radikalov, ki oksidirajo celične komponente in poškodujejo DNK. Sočasna izpostavljenost UV-sevanju A in B potencira njun škodljivi učinek^(10, 43).

4. Okrepiti obrambo proti OS

Da bi naš organizem učinkovito zavarovali pred prostimi radikali, je potreben tudi stalen vnos antioksidantov s hrano. Večina antioksidantov v sadju in zelenjavi verjetno sploh še ni bila odkrita. Samo med flavonoide sodi kar 4000 različnih spojin in večina od njih ima antioksidativne lastnosti. Le uživanje mešane prehrane omogoča vnos zadostnih količin snovi, ki varujejo naš organizem pred kroničnimi boleznimi in pred staranjem. Svetovna zdravstvena organizacija priporoča vnos vsaj 400 g sadja in zelenjave dnevno. Sadje in zelenjavo je bolje uživati večkrat dnevno v manjših količinah kot enkrat dnevno v obliki velike porcije, saj se vodotopni antioksidanti že po nekaj urah iz našega telesa izločijo in ne morejo nuditi 24-urne antioksidativne zaščite. Opozoriti moramo še na maščobotopne antioksidante (vitamin A, E, D, K). Maščobotopni vitamini se raztopljene v maščobah veliko lažje absorbirajo v naše telo (npr. karotenoida lutein in zeaksantin se bolje absorbirata, če ju zaužijemo v obroku hrane, kjer so prisotne tudi maščobe). Ker pa je tudi izločanje maščobotopnih antioksidantov iz telesa počasnejše, lahko ob pretiranem vnosu pride do pojava neželenih hipervitaminoz⁽¹⁰⁾.

5. Znižanje čustvenega stresa

Dolgotrajni stres zniža delovanje imunskega sistema in telesnega antioksidativnega obrambnega mehanizma. Če se adrenalin ne porabi s povečano fizično aktivnostjo, ob prisotnosti kisika počasi oksidira, pri čemer nastane prosti radikal superoksid⁽⁴⁴⁾, kar privede do oksidativnega stresa organizma. Podoben učinek ima tudi t. i. akademski stres pri študentih v izpitnem obdobju⁽⁴⁵⁾ ali kronično

pomanjkanje spanja⁽⁴⁶⁾. Stres znižuje antioksidante v našem telesu. Študija Eskiocaka in Gozena (2005)⁽⁴⁵⁾ je pokazala znižane vrednosti antioksidanta glutationa v spermi pri tistih moških, ki so bili v stresu. Dokazano je bilo tudi, da nam po drugi strani kakovostno spanje dviguje antioksidativno zaščito⁽⁴⁶⁾.

Stres je treba najprej prepoznati in si ga priznati, šele nato ga lahko začnemo uspešno obvladovati. In obvladovanje stresa je možno, le naučiti se ga moramo. Začeti je potrebno spoštovati sebe in si dovoliti imeti se rad. Odvečni adrenalin je potrebno porabiti pri športnih dejavnostih. Težave spremeniti v izzive. Naučiti se organizirati čas in le-tega porabiti tudi zase. Vsak dan nameniti vsaj eno uro časa za tiste dejavnosti, ki nas osrečujejo in vedrijo. Svoj prosti čas preživeti z osebami, ki so pozitivno naravnane. Poiskati socialno podporo bližnjih, svojega partnerja ali prijateljev. Postati samozavestnejši. Na vsak dogodek je potrebno pogledati tudi z optimističnega zornega kota. Pomembne so sprostitvene tehnike in kakovosten spanec⁽¹⁰⁾.

6. Telesna dejavnost

Zmerna in redna telesna dejavnost nedvomno blagodejno vpliva na zdravje. Pospéši krvni obtok, ki celice oskrbuje s hranili in kisikom ter hkrati odstranjuje škodljive metabolne produkte. Pri postopnem (s periodičnim ponavljanjem) dvigu telesne dejavnosti hkrati krepimo tudi naš antioksidativni obrambni mehanizem, kar privede do tega, da se oksidativni stres v celicah zaradi uspešnega delovanja naše antioksidativne obrambe celo zmanjša. Športna dejavnost blagodejno vpliva tudi na mitohondrijsko elektronsko verigo. Za opravljanje telesne dejavnosti potrebujemo celično energijo v obliki molekul ATP. Porast potrebe po energiji povzroči znižanje membranskega potenciala v mitohondriju, uhajanje elektronov se upočasni in prostih radikalov nastane manj^(47,48).

Telesna dejavnost naj bo redna in pretežno v obliki vzdržljivostne vadbe, intenzivnost pa naj bo omejena na zmogljivost posameznika. Potrebno je da smo pozorni na pogostost, trajanje, intenzivnost, postopnost in raznolikost vaj. Poskrbeti moramo tudi za pestro izbiro rekreacijskih vsebin (npr. kolesarjenje, hoja, tek, plavanje, fitnes, športne igre, plezanje ipd.)⁽¹⁰⁾.

7. Izboljšanje kakovosti spanja

Spanec je nujni del zdravega življenja in sovpada z našo notranjo (biološko) uro, ki jo narekuje cirkadiani ritem – ritem, po katerem se v našem organizmu v ciklu štiriindvajsetih ur odvijajo številni pomembni biološki procesi. Cirkadianemu ritmu se prilagajajo skoraj vsi živeči organizmi. Med spanjem potekajo pomembni biokemijski procesi, izločajo se hormoni, celični popravljali mehanizmi popravljajo škodo, celice se obnavljajo in pomlajujejo. Po dolgem in kakovostnem spanju se počutimo zbudeni, spočiti in energijsko napolnjeni⁽⁴⁹⁾.

Spalnica mora biti prostor namenjen samo za spanje. V njej se ne bi smelo gledati televizije ali uporabljati računalnika. Spalnica naj bo temna in ne pretopla. Okna je potrebno zatemniti pred ulično razsvetljava in omejiti

čas nočnega bedenja (pri luči), saj že svetloba navadne žarnice moti tvorjenje melatonina. Spati je potrebno predvsem ponoči. Popoldansko dremanje je potrebno umestiti v zgodnje popoldanske ure in ga omejiti na največ dvajset minut. Namen popoldanskega počitka je dremež in ne globoko spanje. Proti večeru se je potrebno izogniti nikotinu, kofeinu in drugim poživilom. Tri ure pred spanjem se je potrebno izogniti hudim telesnim ali duševnim naporom. Pred spanjem se moramo izogniti alkoholu, čeprav daje občutek, da nas uspava in pomirja, a v resnici preprečuje kakovosten in globok spanec. Alkohol nas tudi dehidrira. Pred spanjem moramo zaužiti ravno pravšnjo količino hrane in pijače. Zadnji obrok zaužijemo nekaj ur pred spanjem. V večernih urah se je potrebno izogniti športnim dejavnostim⁽¹⁰⁾.



Redna telesna aktivnost pripomore k boljši obrambi proti oksidativnemu stresu.

DOLOČANJE OKSIDATIVNEGA STRESA V ORGANIZMU

Stanje oksidativnega stresa v organizmu je težko določiti, saj je življenjska doba radikalov izjemno kratka. Ker je organizem živ sistem, ki preko vloge antioksidantnega zaščitnega sistema nadzira prekomerno nastajanje prostih radikalov, je vsaka določitev oksidativnega stresa le približna ocena trenutnega stanja. Zavedati se moramo, da nam tudi ta približek pove marsikaj o oksidativnem stanju v organizmu.

Glede na dostopno literaturo so pogoste metode za določanje pro – oksidativnega statusa v organizmu⁽³⁴⁾: elektronska spinska resonanca (ESR), d – ROMs, BAP test, TBAR, OXI – adsorbent test, metoda določanja vsebnosti izoprostanov in SHp test.

Oksidativni stres se lahko na enostaven način določi tako, da se izmeri celokupen delež antioksidantov v kapljici krvi. Če analiza pokaže, da imamo malo antioksidantov, to še ni nujno slabo. Izmeriti je namreč potrebno tudi delež prostih radikalov. Stanje je še normalno, če analiza pokaže nizek delež antioksidantov in nizek delež prostih radikalov. To pomeni, da so antioksidanti in prosti radikali še vedno v ravnovesju. Oksidativni stres se pojavi šele takrat, ko je delež antioksidantov bistveno nižji, kot je delež prostih radikalov. Šele takrat torej nastopi stanje oksidativnega stresa. Če je to stanje kratkoročno, ne povzroči nič hudega. Če pa stanje povečanega oksidativnega stresa traja nekaj mesecev ali let, to privede do akumulacije oksidativnih poškodb in do pospešenega staranja⁽¹⁰⁾.

ZAKLJUČEK

Glede na novejša spoznanja je pričakovati, da delo v jami pri rudarjih povzroča pospešeno tvorbo prostih radikalov. Kot razlog temu lahko navedemo povišano koncentracijo CO₂ in povečano mišično aktivnost, ki zaradi hiperkapnije sproži znotraj celično sproščanje prostih radikalov. Po končanem delu (po fizični aktivnosti) in reoksigenaciji, se lahko tvorba prostih kisikovih radikalov še dodatno poveča.

Prosti radikali, reaktivne kisikove zvrsti in reaktivne dušikove zvrsti so zelo reaktivni in posledično tudi nestabilni. Zaradi omenjenih lastnosti hitro reagirajo z drugimi molekulami in spojinami. Kot posledica škodljivega delovanja povečane količine teh visoko reaktivnih zvrsti na celice in tkiva v organizmu, nastane oksidativni stres. Je torej posledica porušitve ravnotežja med prooksidativnimi in antioksidativnimi procesi v celici. Na opisano situacijo je organizem v omejenem obsegu pripravljen, saj so se v živih organizmih razvili številni mehanizmi, ki zmanjšujejo nastajanje radikalov, jih odstranjujejo in popravljajo škodo, ki jo ti že povzročijo. Ti mehanizmi potrebujejo za svoje delovanje različne snovi, ki jih imenujemo antioksidanti. V primeru neravnovesja, ko je v telesu več reaktivnih snovi, kot je antioksidantnih varoval, pa le te uspejo napasti zdrave celice ter poškodujejo poleg beljakovin, sladkorjev in maščob, še DNK in RNK.

Rudarji so pri svojem delu izpostavljeni zmerno zvišani

koncentraciji CO₂, kjer lahko vsebnost CO₂ v vdihanem zraku dosega 1,5 vol.% ali v nekaterih primerih tudi več. Zaradi hiperkapnije ter kasnejše reoksigenacije po končanem delu, se lahko glede na nekatere raziskave začne povečana tvorba prostih radikalov, kar rezultira v nekaterih boleznih, kot so kancerogene bolezni, ateroskleroza, pospešeno staranje, diabetes, možne pa so še Alzheimerjeva demenca, Parkinsonova bolezen, artritis, očesna mrena, kožne gube, poškodbe jeter, drugi vnetni procesi, ishemijska, eritemi, ipd. Na podlagi povedanega lahko zaključimo, da so rudarji potencialno izpostavljeni oksidativnemu stresu. Ker je bilo pri rudarjih do sedaj malo tovrstnih raziskav, bi bilo potrebno v prihodnje raziskati še nekatere biološke učinke in potencialne subtoksične učinke dolgotrajnega delovanja zmerno zvišanih koncentracij CO₂ v vdihanem zraku ter proučiti predvsem potencialno povečano tvorbo prostih radikalov in njihove peroksidacijske učinke ter vpliv na peroksidacijo lipidov, oksidacijo proteinov in DNA. Na osnovi teh rezultatov bi v primeru potrditve škodljivih vplivov lahko predlagali preventivne zdravstvene in organizacijske ukrepe ter splošne ukrepe za zniževanje oksidativnega stresa, ki smo jih predstavili v tem prispevku.

30

LITERATURA

1. Vidakovič A. Profesionalna toksikologija. Lazarevac: Udruženje toksikologa Jugoslavije; 2000.
2. Bilban M., Osredkar J. Biološki kazalniki izpostavljenosti povišanim koncentracijam CO₂ pri delu v jami. Poročilo o predštudiji. Ljubljana; 2011.
3. Iorio E.L. Oxidative stress, sport trauma and rehabilitation. New proposals for an integrated approach. Proceedings XIV International Congress on Sports Rehabilitation and Traumatology "The accelerated rehabilitation of the injured athlete". 2005 April; 9 – 10. PP 127. Bologna (Italy)
4. Manček B., Pečar S. Radikali in zaščita pred poškodbami z radikali v bioloških sistemih. Farm. Vestn. 2001; 52: 133-144.
5. Kreft S., Pečar S. Vloga radikalov pri obolenjih. Farm. Vestn. 1998; 48: 476-481.
6. Osredkar J. Oksidativni stres. Zdrav. Vestn. 2012; 81:393-406.
7. Črnivec R. Oksidativni stres. Glasnik KIMDPŠ. 2006; 1:4-6.
8. Halliwell, B. & Gutteridge, J.M.C. Free Radicals in Biology and Medicine. Oxford: Oxford University Press. 2005; 66.
9. Kreft S. Prosti radikali v našem telesu. Kvarkadabra (internet). 25. feb. 2012. Dostopno na: <http://www.kvarkadabra.net/article.php/prosti-radikali-v-nasem-telesu>
- 10.
11. Poljšak B. Kaj lahko naredim sam, da bi se staral počasneje? Ljubljana: Samozaložba Borut Poljšak; 2012.
12. Šuput D. Reaktivne kisikove zvrsti v patofizioloških procesih. Ljubljana: Medicinska fakulteta; 2011.
13. Maxwell S.J.M., Lip G.Y.H. Free radicals and antioxidants in cardiovascular disease. Br. J. Clin. Pharmacol. 1997; 44: 307-317.
14. Bilban M., Fležar M., Mekjavic I. Vpliv povišanega atmosferskega CO₂ na parametre ventilacije in telesne zmogljivosti rudarjev. ZVD, 2004.
15. Tihec P. Kaj je CO₂. Varčevanje energije (internet). 25. mar.

2011. Dostopno na: <http://varcevanje-energije.si/ekoloska-zavest-cloveka/kaj-je-co2.html>
16. Bilban M. *Medicina dela*. Ljubljana: ZVD; 1999.
 17. Ellingsen I. CO₂ sensitivity in humans breathing 1 or 2% CO₂ in air. *Acta Physiol. Scan.* 1987; 129 (3).
 18. Ellingsen I. Arterial pCO₂ and lung ventilation in man exposed to 1-5% CO₂ in the inspired gas. *Acta Physiol Scan.* 1989; 135 (3).
 19. Nicolaysen G. Arterial pCO₂ and PH in man during 3 days exposure to 2,8 kPa CO₂ in the inspired gas. *Acta Physiol Scan.* 1989; 135 (3).
 20. Thienes C., Haley T.J. *Clinical Toxicology*, 5th ed. Philadelphia: Lea and Febige; 1992.
 21. Sušnik J. Delovanje nizkih koncentracij vdihanega ogljikovega dioksida na nekatere fiziološke parameter delavca pri srednje težkem fizičnem delu. Ljubljana: Inštitut za medicine dela prometa in športa; 1977.
 22. Sušnik J., Vrhovnik V. Ekološke in fiziološke obremenitve v rudarstvu. Ljubljana: Inštitut za MDPŠ; 1997.
 23. Sušnik J. The influence of low concentrations of inspired carbon dioxide on some physiological parameters at physical work. *Arh. Hig. Ra. toksikol.* 1979; 30: 1323-1329.
 24. Kazaferovič S., Lazar I.M., Hrastnik Koren M., Sušnik J. Delovanje nizkih koncentracij vdihanega ogljikovega dioksida na nekatere fiziološke parametre delavca v rudniku Lignita Velenje. Poročilo o predštudiji, Velenje; 1996.
 25. Bilban M., Fležar M. Vpliv povišanega atmosferskega CO₂ na parametre ventilacije in telesne zmogljivosti rudarjev. Poročilo študije. Ljubljana; 2004.
 26. Jay B. D. Hypercapnia causes cellular oxidation and nitrosation in addition to acidosis: implications for CO₂ chemoreceptor function and dysfunction. *Central CO₂ Chemoreception in Cardiorespiratory Control.* *Inhal Toxicol.* 1999 Dec; 11(12):1123-1141.
 27. Montalto A.S., Currò M., Russo T., Visalli G., Impellizzeri P., Antonuccio P., Arena S., Borruto F.A., Scalfari G., Ientile R., Romeo C. In vitro CO₂-induced ROS production impairs cell cycle in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Pediatr. Surg. Int.* 2013 Jan; 29(1):51-59.
 28. Serša G. Kaj uravnava dolžino življenja celic in organizma? (internet). 3. mar. 2012. Dostopno na: <http://www.zrss.si/bzid/geni/pdf/sersa-clanek.pdf>
 29. Shishehbor M.H., Bhatt D.L. Inflammation and atherosclerosis. *Current Atherosclerosis Reports.* 2004; 6: 131-139.
 30. Brumen J. Napovedovanje srčno žilnih dogodkov na osnovi nadomestnih kazalcev pri zdravljenju s statini v Sloveniji. Univerza v Ljubljani: Diplomsko delo. Ljubljana; 2008.
 31. Herman A.G., Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis. *European Heart Journal.* 2005; 26: 1945-1955.
 32. Jain M.K., Ridker P.M. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nature Reviews/ Drug Discovery.* 2005; 12: Suppl.4: 977-987
 33. Lunder M., Drevenšek G., Kuhar P., Preprečevanje in zdravljenje ateroskleroze. Ljubljana: Medicinski mesečnik. 2007; 293 – 299
 34. Thomas D. "Vitamins in health and aging". *Clin. Geriatr. Med.* 2004; 20 (2): 259–274.
 35. Mohorčič A. Določanje oksidativnega stresa pri vrhunskih športnikih neposredno po intenzivni obremenitvi. Univerza v Ljubljani: Diplomsko delo. Ljubljana; 2008.
 36. Christen Y. "Oxidative stress and Alzheimer disease". *Am J Clin Nutr.* 2000; 71 (2): 621–629.
 37. Nunomura A. s sod. "Involvement of oxidative stress in Alzheimer disease". *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006; 65 (7): 631–41.
 38. Wikipedia, The Free Encyclopedia (internet). Oxidative stress. 15.sep.2014. Dostopno na: http://en.wikipedia.org/wiki/Oxidative_stress
 39. Maiani, G.; Periago Castón, M.J.; Catasta, G. Carotenoids: Actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008; 53: 194-218.
 40. Midgette A.S., Baron J.A., Rohan T.E. Do cigarette smokers have diets that increase their risks of coronary heart disease and cancer? *Am J Epidemiol.* 1993 Mar; 137(5):521-529.
 41. Preston A.M. Cigarette smoking-nutritional implications. *Prog Food Nutr Sci.* 1991;15(4):183-217.
 42. Banerjee K.K., Marimuthu P., Sarkar A., Chaudhuri R.N. Influence of cigarette smoking on Vitamin C, glutathione and lipid peroxidation status. *Indian J Public Health.* 1998; 42(1):20-23.
 43. Zhou J, Guo F, Qian Z. Effects of cigarette smoking on antioxidant vitamin and activities of antioxidant enzymes. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 1997;31(2):67-70.
 44. Scharffetter-Kochanek K.; Brenneisen P.; Wenk J.; Herrmann G.; Ma W.; Kuhr L.; Meewes C.; Wlaschek M. Photoaging of the skin from phenotype to mechanisms. *Exp. Gerontol.* 2000; 35(3): 307-316.
 45. Halliwell B., Gutteridge J. *Free radicals in biology and medicine*; 3rd edition, Oxford: Clarendon Press; 1999.
 47. Eskiocak S., Gozen A.S., Yapar S.B., Tavas F., Kilic A.S., Eskiocak M. Glutathione and free sulphhydryl content of seminal plasma in healthy medical students during and after exam stress. *Hum. Reprod.* 2005; 20(9), 2595-2600.
 48. Everson C.A., Laatsch C.D., Hogg N. Antioxidant defense responses to sleep loss and sleep recovery. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005; 288(2): 374-383.
 - 49.
 50. Arking, R. *The biology of aging, observations and principles.* Third edition. Oxford: University Press, New York; 2006.
 51. Nicholls D. Mitochondrial bioenergetics, aging, and aging-related diseases. *Sci. Aging Knowl. Environ.* 2002; 6 (31): 12.
 52. Ferrie J., Shipley M., Cappuccio F. et al. A prospective study of change in sleep duration. Associations with mortality in the Whitehall II Cohort. *Sleep.* 2007; 30(12): 1659-1666.