

Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce

Nauki medyczne i nauki o zdrowiu

Część I



www.mlodzinaukowcy.com

Poznań 2019

Redakcja naukowa

dr inż. Jędrzej Nyćkowiak, UPP

dr hab. Jacek Leśny prof. UPP

Wydawca

Młodzi Naukowcy

www.mlodzinaukowcy.com

wydawnictwo@mlodzinaukowcy.com

ISBN (całość 978-83-66139-18-3)

ISBN (wydanie online 978-83-66139-94-7)

ISBN (wydanie drukowane 978-83-66139-93-0)

Ilość znaków w książce: 560 tys.

Ilość arkuszy wydawniczych: 14.0

Data wydania: kwiecień 2019

Niniejsza pozycja jest monografią naukową. Jej rozdziały zostały wydrukowane zgodnie z przesłanymi tekstami po ich zaakceptowaniu przez recenzentów. Odpowiedzialność za zgodne z prawem wykorzystanie użytych materiałów ponoszą autorzy poszczególnych rozdziałów.

Spis treści

| | |
|---|------------|
| 1. Rola pielęgniarki w opiece nad dziećmi w środowisku żłobkowym | 7 |
| <i>Białończyk Anna, Jabcoń Izabela, Stencel-Gabriel Krystyna</i> | |
| 2. Dziecko z orzeczeniem o niepełnosprawności w środowisku żłobkowym | 13 |
| <i>Anna Białończyk, Izabela Jabcoń, Kamila Kot, Krystyna Stencel-Gabriel</i> | |
| 3. Retinoidy stosowane miejscowo – rola w farmakoterapii | 19 |
| <i>Magdalena Burat, Paulina Bieniek, Ewa Kędzierska, Paweł Grochecki, Ewa Gibuła</i> | |
| 4. Epidemiologiczne znaczenie bakterii z rodzaju <i>Enterococcus</i> | 26 |
| <i>Magdalena Chęć, Katarzyna Bonio, Izabela Borkowska</i> | |
| 5. Postępowanie rehabilitacyjne u kobiet po leczeniu operacyjnym „per vaginam” | 33 |
| <i>Weronika Cyganik, Justyna Materna, Maciej Kochman</i> | |
| 6. Charakterystyka roślin z rodziny <i>Amaryllidaceae</i> – zastosowanie w lecznictwie | 40 |
| <i>Aleksandra Dymek, Magdalena Dymek, Gabriela Widelska, Dominik Straszak, Monika Drózd</i> | |
| 7. Wykorzystywanie związków pochodzenia roślinnego w leczeniu choroby Alzheimera | 46 |
| <i>Aleksandra Dymek, Magdalena Dymek, Gabriela Widelska, Dominik Straszak, Monika Drózd, Magdalena Maciejewska - Turska</i> | |
| 8. Złamania zmęczeniowe śródstopia | 51 |
| <i>Kamil Fatyga, Marta Tarczyńska</i> | |
| 9. Potencjał profilaktyczny zakładów lecznictwa uzdrowiskowego | 58 |
| <i>Sylvia Jaruga, Gabriela Wanat, Mateusz Grajek, Karolina Sobczyk</i> | |
| 10. Opioidy w leczeniu przewlekłego bólu, wpływ na układ endokryny i immunologiczny człowieka | 63 |
| <i>Kempka Katarzyna, Lorek Małgorzata, Kamiński Piotr, Baszyński Jędrzej, Feit Julia, Gorzelańczyk Edward</i> | |
| 11. Reakcje pro-antyoksydacyjne w chorobach oczu | 69 |
| <i>Katarzyna Kempka, Piotr Kamiński, Grażyna Malukiewicz, Maria Bogdzińska, Małgorzata Lorek</i> | |
| 12. Influence of static magnetic field on cell proliferation and expression of porcine endogenous retroviruses in porcine adipose-derived stem cells | 75 |
| <i>Kimsa-Dudek Magdalena, Synowiec-Wojtarowicz Agnieszka, Skubis-Sikora Aleksandra, Sikora Bartosz, Pawłowska-Góral Katarzyna, Mazurek Urszula</i> | |
| 13. Przebieg rozwoju motorycznego dzieci przedwcześnie urodzonych | 82 |
| <i>Kosiecz Anna, Chrościńska – Krawczyk Magdalena</i> | |
| 14. Uwarunkowania rozwoju dzieci przedwcześnie urodzonych | 87 |
| <i>Kosiecz Anna, Chrościńska – Krawczyk Magdalena</i> | |
| 15. Overview on adverse reactions associated with CTLA-4/PD-1 blocking immunotherapy | 93 |
| <i>Anna Krętowska, Cezary Adam Grunwald, Marlena Tynecka</i> | |
| 16. Mechanizmy przekazywania sygnału za pośrednictwem receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej | 98 |
| <i>Małgorzata Lasota, Sonia Trojan, Paula Chlebanowska, Marcin Majka</i> | |
| 17. Skład ciała pływaków wysokiej klasy sportowej - dane referencyjne | 104 |
| <i>Rudnik Daria, Joao Paulo Vilas-Boas, Marek Rejman</i> | |

| | |
|--|------------|
| 18. Nerwoból trójdzielnny – etiologia, rozpoznanie i leczenie | 111 |
| <i>Katarzyna Stelmasiak, Ewelina Szwedo-Brzozowska, Magdalena Ogórek, Adriana Zasybska, Magdalena Borówka, Anna Szkatuła-Łupina, Paweł Halczuk</i> | |
| 19. Skok w dal jako przykład konkurencji lekkoatletycznej, wyniki skoku w dal senierek i seniorów na Mistrzostwach Polski w latach 1994-2010 | 116 |
| <i>Ewelina Surdacka, Marcin Natoniewski, Agata Kobyłka, Klaudia Kałwa</i> | |
| 20. Urazy w sporcie osób z dysfunkcją wzroku | 125 |
| <i>Roksana Matusek, Barbara Rosołek, Martyna Wójcik, Anna Zwierzchowska</i> | |
| 21. Wpływ dodatkowego obciążenia na postawę ciała i równowagę | 130 |
| <i>Zawadka Magdalena, Wolska Joanna, Kochman Maciej, Gawda Piotr, Ginszt Michał</i> | |
| 22. Metody obiektywnej i nieinwazyjnej oceny postawy i ruchu | 135 |
| <i>Zawadka Magdalena, Wolska Joanna, Kochman Maciej, Gawda Piotr, Ginszt Michał</i> | |
| 23. Metody <i>in silico</i> w badaniach receptorów GPCR | 140 |
| <i>Żuk Justyna, Kondej Magda, Stępnicki Piotr, Kaczor Agnieszka A.</i> | |
| 24. Zaburzenia układu dopaminergicznego w chorobach neurodegeneracyjnych | 146 |
| <i>Żuk Justyna, Kondej Magda, Stępnicki Piotr, Kaczor Agnieszka A.</i> | |

Przedmowa

Szanowni Państwo, wydawnictwo „Młodzi Naukowcy” oddaje do rąk czytelnika kolekcję monografii. Znajdują się tutaj pozycje dotyczące nauk przyrodniczych, nauk medycznych i nauk o zdrowiu, nauk technicznych i inżynierskich oraz szeroko pojętych nauk humanistycznych i społecznych.

W prezentowanych monografiach poruszany jest szeroki przekrój zagadnień, jednak każda z osobna składa się z kilkunastu rozdziałów, spójnych tematycznie, dających jednocześnie bardzo dobry przegląd tematyki naukowej jaką zajmują się studenci studiów doktoranckich lub ich najmłodszy absolwenci, którzy uzyskali już stopień doktora.

Czytelnikom życzymy wielu przemyśleń związanych z tematyką zaprezentowanych prac. Uważamy, że doktoranci i młodzi badacze z pasją i bardzo profesjonalnie podchodzą do swojej pracy, a doświadczenie jakie nabierają publikując prace w monografiach wydawnictwa „Młodzi Naukowcy”, pozwoli im udoskonalać swój warsztat pracy. Dzięki temu, z pewnością wielu autorów niniejszych prac, z czasem zaczną publikować prace naukowe w prestiżowych czasopismach. Przyczyni się to zarówno do rozwoju nauki, jak i każdego autora, budując jego potencjał naukowy i osobisty.

Redakcja

1. Rola pielęgniarki w opiece nad dziećmi w środowisku żłobkowym

The role of the nurse in childcare in a nursery environment

Białończyk Anna⁽¹⁾, Jabcoń Izabela⁽¹⁾, Stencel-Gabriel Krystyna⁽²⁾

⁽¹⁾Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾Katedra Pediatrii, Oddział Kliniczny Pediatrii, Szpital nr 2 w Bytomiu, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach

Anna Białończyk: anna.bialonczyk@med.sum.edu.pl

Streszczenie

W niedalekiej przeszłości żłobek należał do publicznych zakładów opieki zdrowotnej i podlegał Ministerstwu Zdrowia. Czynności opiekuńcze nad dziećmi sprawowały osoby posiadające kwalifikacje określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia, w tym pielęgniarki w ramach udzielanych świadczeń zdrowotnych. Znowelizowana ustawa żłobkowa z 2011 r. wprowadziła zasadnicze zmiany organizacyjne dla instytucji żłobkowych, które podlegają Ministerstwu Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej. W świetle tej ustawy pielęgniarka może sprawować opiekę nad dziećmi będąc zatrudnioną na stanowisku opiekuna, zaś jeśli do żłobka uczęszcza więcej niż dwadzieścia dzieci może być zatrudniona na stanowisku pielęgniarki. W ramach opieki pielęgniarskiej realizowane są funkcje opiekuńcza, wychowawcza oraz edukacyjna. Opieka nad dziećmi w środowisku żłobkowym jest odpowiedzialnym wyzwaniem przede wszystkim dla zachowania zdrowia, jakości życia oraz prawidłowego rozwoju dzieci w okresie wczesnego dzieciństwa. Żłobek jest instytucją, która przeznaczona jest dla dzieci zdrowych. Jednak u dzieci w żłobku obserwuje się częste infekcje z uwagi na specyficzne warunki zbiorowego wychowania oraz ciągły proces dojrzewania poszczególnych układów i narządów, w tym układu odpornościowego. Zatem zdrowe dzieci przebywające przez dłuższy czas w żłobku podlegają ciągłej obserwacji, która jest nieodłącznym elementem procesu opiekuńczo-wychowawczego. Toteż dla pielęgniarki najważniejsze jest zdrowie dziecka i tym samym rozpoznanie jego potrzeb zdrowotnych oraz problemów pielęgnacyjnych. Zdrowie zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia jest pełnym dobrostanem bio-psycho-społecznym, duchowym, społeczno-kulturowym również wzmacnianiem znaczenia subiektywnego poczucia zdrowia. W myśl tej definicji warto sobie zadać pytanie, jakie jest subiektywne poczucie zdrowia u dziecka, które rozpacza z powodu nagłego zerwania więzi emocjonalnej z najbliższą mu osobą, ponieważ zostaje oddane przez matkę pod opiekę profesjonalnych lecz obcych mu opiekunów? Czy można powiedzieć o dziecku znajdującym się w takim stanie desperacji, że jego subiektywne poczucie zdrowia jest przynajmniej względne? Wobec tego, czy rola pielęgniarki w opiece nad dziećmi w żłobku sprowadza się tylko do czynności typowo instrumentalnych, takich jak na przykład mierzenie temperatury ciała, masy ciała, wzrostu, podanie specyfików przeciwgorączkowych, udzielanie pierwszej pomocy w nagłych wypadkach? Na pewno wiadomo, że konieczne jest zapewnienie dzieciom przebywającym w instytucjach zbiorowego wychowania, przede wszystkim opieki, która spełni oczekiwania dzieci oraz ich rodziców. Profesjonalna opieka wymaga od pielęgniarki posiadania wiedzy interdyscyplinarnej oraz umiejętnego jej wykorzystania w praktyce, umiejętności w komunikacji interpersonalnej w odniesieniu do jednostki, grupy, czy społeczności oraz udziału w edukacji zdrowotnej i promocji zdrowia.

1. Wstęp

Rola pielęgniarki w sprawowaniu opieki nad dziećmi w środowisku żłobkowym jest nierozdzielnie związana z pełnieniem funkcji opiekuńczej, która obliguje do realizacji zadań w zakresie rozpoznania warunków i potrzeb zdrowotnych dzieci, rozpoznawania ich problemów pielęgnacyjnych oraz planowania i sprawowania opieki pielęgnacyjnej. Opieka na dziećmi w wieku wczesnego dzieciństwa obejmuje przede wszystkim zaspokajanie potrzeb biologicznych,

psychicznych, emocjonalno-społecznych dziecka z uwzględnieniem jego wieku rozwojowego oraz z przestrzeganiem Praw Dziecka.

Pełnienie funkcji wychowawczej wymaga od pielęgniarki kształtowania prawidłowej postawy wobec sprawowania profesjonalnej opieki nad zdrowiem dzieci w taki sposób, aby być godnym wzorcem do naśladowania. Myśli, uczucia i działania pielęgniarki powinny być skoncentrowane na stworzeniu życzliwej atmosfery w odniesieniu do dziecka i współpracowników, ponieważ proces wychowawczy jest ciągłym dążeniem do doskonałości w odkrywaniu i przekazywaniu takich wartości jak szacunek, sprawiedliwość, czy odpowiedzialność.

Pełnienie funkcji edukacyjnej zobowiązuje pielęgniarkę do twórczego myślenia i organizowania zabaw stymulujących rozwój dziecka w każdej ze sfer emocjonalnej, intelektualnej, fizycznej i społecznej. Spojrzenie na rzeczywistość oczami dziecka pozwala pielęgniarce spełniać jego oczekiwania wobec poznawania i eksplorowania świata wszystkimi zmysłami. Edukacja w formie zabawy powinna stwarzać dziecku możliwości do wszechstronnego rozwoju jego osobowości.

W świetle przepisów tzw. ustawy żłobkowej stanowisko opiekuna z kwalifikacjami pielęgniarki określa realizację zadań wynikających z pełnienia funkcji opiekuńczej, wychowawczej i edukacyjnej. Warto zaznaczyć, że okres pracy opiekuna z kwalifikacjami pielęgniarki nie wlicza się do stażu pracy pielęgniarki. Natomiast stanowisko pielęgniarki określa realizację zadań wynikających z wykonywania zawodu. Okres pracy pielęgniarki zatrudnionej w żłobku na stanowisku pielęgniarki wlicza się do stażu jej pracy.

2. Opis zagadnienia

Nie tak dawno żłobki funkcjonowały jako publiczne zakłady opieki zdrowotnej, które podlegały Ministerstwu Zdrowia. Wówczas pielęgniarka zatrudniona w żłobku pracowała na stanowisku pielęgniarki i realizowała zadania z zakresu udzielania świadczeń zdrowotnych. Świadczenia zdrowotne obejmowały działania związane z opieką nad zdrowym dzieckiem i mogły być udzielane przez osoby wykonujące zawód medyczny. Wtedy wszystkie obowiązki powierzone pielęgniarce polegały na sprawowaniu wszechstronnej opieki nad powierzoną grupą zdrowych dzieci z uwzględnieniem między innymi codziennego przeglądu dzieci celem wyeliminowania niepokojących objawów ze strony poszczególnych układów organizmu.

Codziennie przyjmowanie dzieci do żłobka odbywało się zawsze rano w tzw. „filtrze”, czyli w odrębnym pomieszczeniu, w którym pielęgniarka w obecności rodziców przeglądała dzieciom gardło, skórę, mierzyła temperaturę ciała, co odnotowywała w stosownej dokumentacji. W między czasie pielęgniarka prowadziła wywiad z rodzicami, który zwykle dotyczył ogólnego stanu zdrowia, żywienia oraz snu. Głównym celem „filtru” była właśnie eliminacja dzieci chorych.

Na pierwszym miejscu w hierarchii potrzeb utrzymywała się przede wszystkim troska o fizyczne i psychiczne bezpieczeństwo wszystkich dzieci, które uczęszczały do żłobka. Pielęgniarka odpowiadała za ułożenie i organizację planu dnia w swojej grupie dziecięcej, wykonywanie codziennych zbiegów pielęgnacyjnych między innymi kąpanie, przewijanie, trening czystości, czyli wysadzanie dzieci na nocnik oraz stałe oddziaływanie wychowawcze na dzieci podczas wykonywania wymienionych czynności. Nauka poprzez zabawę dostosowana do wieku rozwojowego dziecka była ważnym elementem w procesie opiekuńczo-wychowawczo-edukacyjnym. Do obowiązków pielęgniarki należało również karmienie dzieci w oznaczonych rozkładem dnia godzinach w ramach kształtowania prawidłowych nawyków żywieniowych oraz odpowiednie przygotowanie dzieci do odpoczynku, a także korzystanie ze świeżego powietrza. Pielęgniarka była również odpowiedzialna za apteczkę podręczną oraz czystość pomieszczeń i za wzorowy porządek.

Warto przypomnieć, że dawniej obowiązkiem pielęgniarki pracującej w żłobku było pomaganie lekarzowi przy badaniu dzieci oraz wykonywanie zabiegów zleconych przez lekarza w zakresie przeprowadzania bilansów zdrowia oraz szczepień ochronnych. Bilans zdrowia powiązany był jednocześnie z monitorowaniem obowiązujących w tym czasie grup dyspanseryjnych stworzonych dla częstych chorób lub zaburzeń występujących u dzieci w wieku rozwojowym. Kompetencje pielęgniarki uprawniały ją do prowadzenia ewidencji chorób zakaźnych, które

występowały wówczas u dzieci w żłobku. Codzienna obserwacja dzieci przebywających w żłobku oraz wywiad rodzinny były nieodłącznym elementem opieki nad zdrowym dzieckiem.

Obecnie pielęgniarka w żłobku może być zatrudniona między innymi na stanowisku opiekuna. W przypadku gdy w żłobku przebywa więcej niż dwadzieścioro dzieci zatrudnia się przynajmniej jedną pielęgniarkę. Zatem opiekunem w żłobku może być osoba, która posiada kwalifikacje pielęgniarki. Opiekun w żłobku może sprawować opiekę nad maksymalnie ośmiorgiem dzieci w wieku powyżej 1 roku życia, a w przypadku gdy w grupie dzieci znajduje się dziecko poniżej 1 roku życia lub dziecko wymagające szczególnej opieki, maksymalnie nad pięciorgiem dzieci.

W praktyce pojawiają się trudności organizacyjne. Jeżeli w żłobku, przed wejściem w życie ustawy żłobkowej, było zatrudnionych osiem pielęgniarek, to której z nich wręczy zakres czynności na stanowisku opiekuna, a której na stanowisku pielęgniarki zgodnie z wymogami w/w ustawy? Poza tym, jeżeli na 1 opiekuna przypada 8 dzieci, to ile dzieci przypada na 1 pielęgniarkę? Rozważania na ten temat nie są przewidziane w ramach tej publikacji.

Opiekun z kwalifikacjami pielęgniarki nie jest obowiązany dysponować prawem do wykonywania zawodu. Kwalifikacje i uprawnienie do wykonywania zawodu nie są bowiem pojęciami tożsamymi. Opiekun z kwalifikacjami pielęgniarki, który posiada prawo do wykonywania zawodu pielęgniarki może w wyjątkowych sytuacjach zagrażających bezpośrednio życiu lub zdrowiu dziecka za pisemną zgodą rodziców, podać środek przeciwgorączkowy, który wymieniony jest w stosownym akcie prawnym dotyczącym samodzielnego udzielania bez zlecenia lekarskiego świadczeń zapobiegawczych, diagnostycznych, leczniczych i rehabilitacyjnych. Podanie dziecku leku powinno zostać poprzedzone uzyskaniem zgody rodziców oraz ustaleniem potencjalnych przeciwwskazań do podania leku. Takie działania powinny mieć miejsce wyjątkowo i nie powinny stać się regułą, że osoba zatrudniona na stanowisku opiekuna wykonuje zadania charakterystyczne dla wykonywania zawodu pielęgniarki. Osoba zatrudniona na stanowisku pielęgniarki w żłobku jest uprawniona do udzielania świadczeń zdrowotnych i obowiązana jest zgodnie z posiadanymi kwalifikacjami zawodowymi oraz prawem wykonywania zawodu pielęgniarki, do udzielania pomocy w każdym przypadku nagłego zagrożenia zdrowotnego. Jednak zawsze należy mieć na uwadze wcześniej wyrażoną pisemną zgodę rodziców na podanie leku oraz podaną informację dotyczącą potencjalnych uczuleń na składniki leku.

W związku z powyższym warto sobie zadać pytanie, czy rola pielęgniarki w opiece nad dziećmi w wieku do lat 3 sprowadza się tylko do czynności typowo instrumentalnych, czy raczej jej powinność wynika z potrzeby pielęgnowania dziecka zdrowego wymagającego wszechstronnej opieki oraz edukacji i promocji zdrowia w środowisku rodzinnym?

Z dniem wejścia w życie przepisów tzw. ustawy żłobkowej pielęgniarki w opiece nad dziećmi w środowisku żłobkowym są zatrudnione na stanowisku między innymi opiekuna i podejmują w ramach pełnienia funkcji opiekuńczej działania związane z zaspokajaniem podstawowych potrzeb biologicznych, psychicznych i społecznych małego dziecka oraz czynnie uczestniczą w procesie kształtowania wszechstronnego rozwoju dziecka współpracując z zespołem opiekuńczo-wychowawczym, który tworzą również osoby z kwalifikacjami pedagogicznymi. Natomiast za realizację zadań wynikających z wykonywania zawodu pielęgniarki odpowiadają osoby zatrudnione na stanowisku pielęgniarki.

3. Przegląd literatury

Żłobek jest instytucją, która sprawuje opiekę nad dziećmi w wieku od ukończenia 20 tygodnia życia do trzech lat. Zgodnie z ustawą „żłobkową” instytucja pełni funkcje opiekuńczą, wychowawczą i edukacyjną. Do zadań żłobka należy w szczególności zapewnienie dziecku opieki w warunkach bytowych zbliżonych do warunków domowych, zagwarantowanie dziecku właściwej opieki pielęgnacyjnej oraz edukacyjnej, przez prowadzenie zajęć zabawowych z elementami edukacji, z uwzględnieniem indywidualnych potrzeb dziecka oraz prowadzenie zajęć opiekuńczo-wychowawczych i edukacyjnych, uwzględniających rozwój psychomotoryczny dziecka, właściwych do wieku dziecka. Instytucjonalna opieka nad dzieckiem w wieku do lat trzech przekonuje kobiety o możliwości powrotu na rynek pracy. Kobiety mogą aktywnie uczestniczyć w życiu zawodowym, a jednocześnie spełniać się w roli rodzica, co stanowi alternatywną formę pomocy rodzinie. Żłobek

jest formą opieki nad dzieckiem w wieku do lat 3, która realizowana jest w ramach polityki społecznej państwa i obecnie podlega Ministerstwu Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej. Opiekunem w żłobku może być między innymi osoba, która posiada kwalifikacje pielęgniarki, położnej, nauczyciela wychowania przedszkolnego, nauczyciela edukacji wczesnoszkolnej pedagoga opiekuńczo-wychowawczego. Jeżeli w żłobku przebywa więcej niż dwadzieścioro dzieci zatrudnia się przynajmniej jedną pielęgniarkę. Opiekun może być osoba, która daje rękojmię należytego sprawowania opieki nad dziećmi, nie jest i nie była pozbawiona władzy rodzicielskiej oraz władza rodzicielska nie została jej zawieszona ani ograniczona, nie została skazana prawomocnym wyrokiem za przestępstwo umyślne (Sejm RP 2018; Stolińska-Pobralaska 2012).

Historia powstawania żłobków wywodzi się z działalności filantropijnej, której głównym celem była pomoc matkom samotnie wychowującym dzieci. W trosce o losy dzieci zakładano sierocińce i domy dla podrzutków. Opiekę organizowano głównie nad sierotami, dziećmi z rodzin ubogich i robotniczych. Pierwsze ochronki dla dzieci wspierane były przez zamożnych kupców i arystokratów. Organizowanie opieki polegało głównie na spędzaniu czasu na wspólnych pogadankach, zabawach, ćwiczeniach. Wówczas, co ciekawe, pracę wychowawczą podejmowali wyłącznie mężczyźni. Z upływem czasu kobiety zaczęły zajmować się opieką nad dzieckiem. Odzyskanie niepodległości przez Polskę było momentem przełomowym w opiece nad dziećmi. Okres ten zapoczątkował nowy etap w rozwoju społecznych form opieki nad dzieckiem. W 1924 roku powstała ustawa o przedmiocie młodocianych i kobiet, która nakładała na pracodawców obowiązek utrzymywania żłobków przyzakładowych, jeśli zatrudniał on ponad 100 kobiet.

Druga wojna światowa przerwała rozwój i rozbudowę żłobków. Po wojnie zakończenie etapu odbudowy kraju pozwoliło przejść do etapu rozwoju gospodarki narodowej. Rozwój gospodarczy kraju był jednym z czynników mających wpływ na wzrost zatrudnienia kobiet i w związku z tym znaczny rozwój świadczeń w zakresie opieki nad dziećmi w okresie wczesnego dzieciństwa.

W roku 1950 żłobki znalazły się w zakresie działania Ministerstwa Zdrowia. Wówczas pielęgniarka zatrudniona w żłobku pracowała na stanowisku pielęgniarki i realizowała zadania z zakresu udzielania świadczeń zdrowotnych. Świadczenia zdrowotne obejmowały działania związane z opieką nad zdrowym dzieckiem i mogły być udzielane przez osoby wykonujące zawód medyczny. Przez długi okres czasu żłobki funkcjonowały jako publiczne zakłady opieki zdrowotnej, w których opiekę nad zdrowym dzieckiem sprawowały głównie pielęgniarki. Warto przypomnieć, że wówczas w systemie kształcenia przyszłych pielęgniarek uwzględniano w ramach podstawowej opieki zdrowotnej praktyczną naukę zawodu poprzez realizowanie zajęć między innymi w żłobkach. Już wtedy interdyscyplinarny charakter przygotowania zawodowego pielęgniarek zapewniał im wiedzę oraz umiejętności konieczne do pełnienia funkcji opiekuńczej, wychowawczej i edukacyjnej w takich instytucjach jak żłobek (Graniewska 2009; Stolińska-Pobralaska 2012).

Wykonywanie zawodu pielęgniarki polega na udzielaniu świadczeń zdrowotnych, w szczególności na rozpoznawaniu warunków i potrzeb zdrowotnych pacjenta, rozpoznawaniu problemów pielęgnacyjnych pacjenta, planowaniu i sprawowaniu opieki pielęgnacyjnej nad pacjentem, samodzielnym udzielaniu w określonym zakresie świadczeń zapobiegawczych, diagnostycznych, leczniczych i rehabilitacyjnych oraz medycznych czynności ratunkowych, realizacji zleceń lekarskich w procesie diagnostyki, leczenia i rehabilitacji, orzekaniu o rodzaju i zakresie świadczeń opiekuńczo-pielęgnacyjnych, edukacji zdrowotnej i promocji zdrowia (Sejm RP 2016).

Rola pielęgniarki bez względu na zajmowane stanowisko w opiece nad dziećmi w wieku do lat 3 wiąże się z wszechstronnym sprawowaniem opieki nad zdrowiem dziecka. Virginia Henderson określiła miejsce i rolę pielęgniarki w opiece nad zdrowiem w różnych środowiskach. Model pielęgnowania wg Virginii Henderson zapisał się w dziejach światowego pielęgniarstwa i stał się zasadą, na której opiera się współczesne pielęgniarstwo. Głównymi pojęciami modelu Virginii Henderson są między innymi fundamentalne ludzkie potrzeby, biofizjologia, kultura, międzyludzkie interakcje i komunikowanie się. Virginia Henderson w opracowanej przez siebie teorii uwzględniła cztery obszary dotyczące między innymi osoby, zdrowia, środowiska oraz pielęgniarstwa. Człowiek funkcjonuje poprzez zaspokajanie potrzeb zwanych uniwersalnymi. Potrzebami człowieka

niezbędnymi do życia i rozwoju są potrzeba dopływu świeżego powietrza, potrzeba pożywienia, potrzeba dostarczania napojów w wystarczającej ilości i jakości, potrzeba usuwania produktów przemiany materii, potrzeba ruchu i utrzymania właściwej postawy ciała, potrzeba snu i odpoczynku, potrzeba odpowiedniego ubioru i codziennych możliwości ubierania i rozbierania się, potrzeba utrzymania w normie temperatury ciała, potrzeba utrzymywania czystości ciała, potrzeba unikania niebezpieczeństw otoczenia, potrzeba komunikowania się z innymi ludźmi w wyrażaniu swoich uczuć, potrzeb, obaw lub opinii, potrzeba uczenia się, odkrywania, przejawiania się zainteresowań. Środowisko wpływa na zaspokajanie potrzeb człowieka, efektywność życia oraz rozwój organizmu. Pielęgniarstwo w teorii V. Henderson zostało przedstawione poprzez pryzmat funkcji pielęgniarki stanowiącej wielowymiarowy charakter roli pielęgniarki, polegającej na „byciu” środkiem zastępczym, pełnomocnikiem, partnerem, który w oparciu o relacje zaufania ustala wspólnie z pacjentem postępowanie pielęgniarskie (Collins i Parker 1989).

Zdrowie wg Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) jest pełnym dobrostanem bio-psycho-społecznym, duchowym, społeczno-kulturowym również wzmacnianiem znaczenia subiektywnego poczucia zdrowia. W myśl tej definicji warto sobie zadać pytanie, jakie jest subiektywne poczucie zdrowia u dziecka, które rozpacza z powodu nagłego zerwania więzi emocjonalnej z najbliższą mu osobą, ponieważ zostaje oddane przez matkę pod opiekę profesjonalnych lecz obcych mu opiekunów? Czy można powiedzieć o dziecku znajdującym się w takim stanie desperacji, że jego subiektywne poczucie zdrowia jest przynajmniej względne? Na pewno nagłe zerwanie więzi emocjonalnej matki z dzieckiem przyczynia się do zaburzenia równowagi psychicznej dziecka. Lęk, strach objawia się u dziecka ciągłym płaczem. Obserwuje się, iż napięcie emocjonalne wywołuje u dziecka wiele niekorzystnych objawów ze strony przede wszystkim układu nerwowego (wzmoczone napięcie mięśniowe), układu krążenia (przyśpieszona akcja serca), układu oddechowego (przyśpieszony oddech), układu pokarmowego (odmowa przyjmowania pokarmów/płynów) oraz objawów odwodnienia szczególnie niebezpiecznych dla zdrowia małych dzieci. Głównym celem pielęgniarki powinno być holistyczne ujęcie sytuacji zdrowotnej dziecka znajdującego się w trudnym okresie adaptacji do nowego środowiska żłobkowego z uwzględnieniem edukacji i promocji zdrowia również w środowisku rodzinnym. Przygotowanie zawodowe pielęgniarki wyposaża ją w wiedzę specjalistyczną oraz umiejętności wykorzystania tej wiedzy w praktyce w celach zapobiegawczych, diagnostycznych, rehabilitacyjnych i leczniczych. Rozpoznanie potrzeb zdrowotnych dziecka powinno być głównym celem pielęgniarki sprawującej opiekę nad dzieckiem w środowisku żłobkowym bez względu na zajmowane stanowisko. Zwłaszcza, że u dzieci w okresie wczesnego dzieciństwa obserwuje się intensywny rozwój poszczególnych układów i narządów organizmu. Choroby wieku rozwojowego mogą objawiać się na każdym etapie rozwoju dziecka w wieku do lat 3. Profesjonalizm pielęgniarki może przyczynić się do rozpoznania objawów choroby, jak również do diagnozowania różnych deficytów rozwojowych i w związku z tym szybkiej interwencji specjalistycznej (Bielawska 2014; Krajewska-Kułał E i inni 2016).

4. Podsumowanie

Rola pielęgniarki bez względu na zajmowane stanowisko w opiece nad dziećmi w środowisku żłobkowym wiąże się z pełnieniem funkcji opiekuńczej, wychowawczej, edukacyjnej oraz udzielaniem świadczeń zdrowotnych, w szczególności rozpoznawaniem warunków i potrzeb zdrowotnych dziecka, rozpoznawaniem problemów pielęgnacyjnych dziecka, planowaniem i sprawowaniem opieki pielęgnacyjnej nad dzieckiem, samodzielnym udzielaniem w określonym zakresie świadczeń zapobiegawczych, diagnostycznych, leczniczych i rehabilitacyjnych oraz medycznych czynności ratunkowych, realizacją zleceń lekarskich w procesie diagnostyki, leczenia i rehabilitacji, orzekaniem o rodzaju i zakresie świadczeń opiekuńczo-pielęgnacyjnych, edukacją zdrowotną i promocją zdrowia.

Przygotowanie zawodowe pielęgniarki zapewnia jej wszechstronną wiedzę oraz umiejętne wykorzystanie tej wiedzy w praktyce. Interdyscyplinarny charakter kształcenia pielęgniarek łączy w sobie kilka dziedzin naukowych zarówno medycznych, humanistycznych jak i społecznych. Zatem pielęgniarka dysponuje ogromnym potencjałem wiedzy z różnych dziedzin naukowych, co korzystnie

wpływa na realizację zadań w zakresie zapewnienia dzieciom jak najlepszej jakości opieki oraz wspierania ich wszechstronnego rozwoju w okresie wczesnego dzieciństwa.

5. Literatura

- Bielawska J (2014) Interdyscyplinarny charakter pielęgniarstwa. *Zeszyty Naukowe Wyższej Szkoły Zawodowej im. Witelona w Legnicy* 11(2): 1-12.
- Blak A (2000) Teorie pielęgnowania. *Pielęgniarstwo*; 5 (22): 13.
- Collins S, Parker E (1989) Propedeutyka pielęgniarstwa. PZWL Warszawa: 63.
- Graniewska D (2009) Społeczne funkcje żłobków i przedszkoli obecnie i w przeszłości. *Taktyka Społeczna* 9: 1-3.
- Kodeks etyki zawodowej pielęgniarki i położnej Rzeczypospolitej Polskiej. Dostępny w Internecie na www.boipip.org.pl dostęp: 01.07.2018 r.
- Kurowska A (2015) Zmiany dostępu do opieki nad dzieckiem w wieku poniżej trzech lat w polskich gminach przed wejściem w życie ustawy „żłobkowej” i po jej wdrożeniu. *Problemy Polityki Społecznej. Studia i Dyskusje* nr 30(3):119-139. Dostępny w Internecie na www.problemypolitykispolecznej.pl dostęp: 23.07.2018 r.
- Poznańska S, Płaszewska-Żywko L (2001) Wybrane modele pielęgniarstwa. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego Kraków: 25- 43.
- Sejm RP (2016) Ministerstwo Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej (2016) Sprawozdanie Rady Ministrów z realizacji ustawy z dnia 4 lutego 2011 r. o opiece nad dziećmi w wieku do lat 3 w 2016 r. Wsparcie dla rodzin z dzieckiem; Opieka nad dziećmi w wieku do lat 3; Informacje statystyczne Dostępny w Internecie na www.mpips.gov.pl dostęp: 23.07.2018 r.
- Sejm RP (2017) Rozporządzenie Ministra Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 8 grudnia 2017 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie wymagań lokalowych i sanitarnych jakie musi spełniać lokal, w którym ma być prowadzony żłobek lub klub dziecięcy (Dz. U. poz. 2379). Dostępny w Internecie na www.mpips.gov.pl dostęp: 23.07.2018 r.
- Stolińska-Pobralska N (2012) Publiczno-prawny charakter instytucjonalnej opieki nad dzieckiem w Polsce. *Pedagogika Rodziny* 2(3): 115-125.
- Sejm RP (2018) Ustawa z dnia 4 lutego 2011 r. o opiece nad dziećmi w wieku do lat 3 (Dz. U. z 2018 r. poz. 603 i 650). Dostępny w Internecie na www.mpips.gov.pl dostęp: 23.07.2018 r.
- Sejm RP (2016) Ustawa z dnia 15 lipca 2011 r. o zawodach pielęgniarki i położnej (Dz. U. z 2016 r. poz. 1251). Dostępny w Internecie na www.boipip.org.pl dostęp: 16.06.2018 r.
- Krajewska-Kułąk E i inni (2016) Holistyczny [HYPERLINK "https://www.umb.edu.pl/photo/pliki/Dzieskanat-WNOZ/monografie/holistyczny_tom_1.pdf"](https://www.umb.edu.pl/photo/pliki/Dzieskanat-WNOZ/monografie/holistyczny_tom_1.pdf)y wymiar współczesnej medycyny. [HYPERLINK "https://www.umb.edu.pl/photo/pliki/Dzieskanat-WNOZ/monografie/holistyczny_tom_1.pdf"](https://www.umb.edu.pl/photo/pliki/Dzieskanat-WNOZ/monografie/holistyczny_tom_1.pdf)om II. Uniwersytet Medyczny Wydział Nauk o Zdrowiu Białystok

2. Dziecko z orzeczeniem o niepełnosprawności w środowisku żłobkowym

Baby with a disability certificate in a nursery environment

Anna Białończyk⁽¹⁾, Izabela Jabcoń⁽¹⁾, Kamila Kot⁽¹⁾, Krystyna Stencel-Gabriel⁽²⁾

⁽¹⁾ Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾ Katedra Pediatrii, Oddział Kliniczny Pediatrii, Szpital nr 2 w Bytomiu, Wydział Nauk o Zdrowiu w Katowicach

Anna Białończyk: anna.bialonczyk@med.sum.edu.pl

Streszczenie

Czas oczekiwania rodziców na narodziny ukochanego dziecka jest dla nich niezwykle ważnym momentem przeżywania radości i szczęścia oraz przygotowania się do pełnienia wyjątkowo odpowiedzialnej roli matki i ojca. Jeżeli przebieg ciąży i porodu niespodziewanie komplikuje się, a na świat przychodzi dziecko z uszczerbkiem na zdrowiu wówczas rodzice obawiają się, czy będą w stanie zapewnić dziecku profesjonalną opiekę oraz rehabilitację w przyszłości. Dzieci w zależności od rodzaju niepełnosprawności wymagają wsparcia ze strony psychologów, oligofrenopedagogów, surdopedagogów, tyflopedagogów, logopedów, fizjoterapeutów, czy też terapeutów zajęciowych. Warto zaznaczyć, że dzieci w wieku do lat trzech znajdują się w okresie dynamicznego rozwoju fizycznego i umysłowego. Jednak prawidłowy rozwój psychosomatyczny nie u wszystkich dzieci przebiega identycznie. Czasami u niektórych dzieci stwierdza się różne deficyty w ich rozwoju, które wymagają szybkiej interwencji specjalistycznej. Wczesne wspomaganie rozwoju dziecka ma na celu poprawę sprawności dzieci z różnymi zaburzeniami. Możliwość korzystania z wczesnego wspomaganie rozwoju przysługuje dzieciom ze stwierdzonymi zaburzeniami w rozwoju, co potwierdza stosowne orzeczenie o niepełnosprawności. Należy tutaj wymienić zaburzenia uszkodzenia wzroku (niedowidzenie), uszkodzenia słuchu (niedosłuch), znaczne zaburzenia koordynacji ruchowej, niepełnosprawność umysłową, zaburzenia ze spektrum autyzmu, opóźnienie rozwoju mowy, nieprawidłowości rozwoju ruchowego oraz ogólne spowolnienie rozwoju. Rodzicom dzieci wymagających szczególnej opieki proponuje się zintegrowaną opiekę nad dziećmi między innymi w żłobku. Niekoniecznie musi być to żłobek integracyjny, który zatrudnia kadrę specjalistyczną prowadzącą na miejscu zajęcia usprawniające funkcjonowanie dziecka w zależności od rodzaju niepełnosprawności. Może być to żłobek, który nie posiada statusu integracyjnego, a spełnia wymogi ustawy żłobkowej. W świetle tej ustawy na 1 opiekuna przypada 5 dzieci jeżeli w grupie znajduje się dziecko wymagające szczególnej opieki, co jest kwestią zasadniczą. Zatem osoby zarządzające żłobkami odpowiedzialne są za stworzenie dzieciom z różnymi deficytami rozwojowymi warunków umożliwiających im pobyt w instytucjach opiekuńczo-wychowawczych, ponieważ dostępność żłobków integracyjnych jest nieliczna. Dziecko z orzeczeniem o niepełnosprawności może codziennie uczęszczać do żłobka oraz może być zabierane ze żłobka przez rodziców na zajęcia wczesnego wspomaganie rozwoju organizowane poza instytucją kilka razy w tygodniu. Ministerstwo Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej w ramach programu Maluch+ przyznaje, podmiotom realizującym zadania między innymi w zakresie opieki nad dzieckiem wymagającym szczególnej opieki, dotację z budżetu państwa, co zachęca te podmioty do budowy, rozbudowy i modernizacji obiektów lub tworzenia nowych miejsc w już istniejących instytucjach celem zintegrowania opieki nad dziećmi w wieku do lat 3.

1. Wstęp

Obecnie w Polsce system opieki i wspierania dziecka wymagającego szczególnej opieki oraz jego rodziny wymaga ujednolicenia. Co prawda zmieniają się przepisy prawa regulujące możliwości uwzględnienia pierwszeństwa w zapewnieniu opieki dzieciom z orzeczeniem o niepełnosprawności, ale nie rozwiązują problemu. Ministerstwo Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej w ramach resortowego programu Maluch+ przyznaje dotacje na utworzenie oraz funkcjonowanie miejsc opieki nad dziećmi w wieku do lat trzech dla samorządów oraz podmiotów prywatnych. Tworzą się między

innymi żłobki integracyjne, które zapewniają w szczególności specjalistyczną opiekę dzieciom z orzeczeniem o niepełnosprawności. Żłobki, które nie posiadają statusu placówki integracyjnej zobowiązane są do uwzględnienia w pierwszej kolejności miejsc opieki dla dzieci z orzeczeniem o niepełnosprawności pod warunkiem, że posiadają zasoby kadrowe (1 opiekun na 5 dzieci) oraz możliwości zapewnienia opieki z uwzględnieniem rodzaju niepełnosprawności.

2. Opis zagadnienia

Dzieci uczęszczające do instytucji opiekuńczo-wychowawczych znajdują się pod opieką wykwalifikowanych osób realizujących zadania wspierające wszechstronny rozwój małych dzieci, który jest procesem uwarunkowanym zarówno przez czynniki genetyczne jak i środowiskowe. Bazą rozwoju jest aktywność, która umożliwia uczenie się i jest warunkiem ciągłego rozwoju człowieka. Stworzenie odpowiednich warunków do działania i przez to poznawania świata jest dla dziecka gwarancją zdobywania i utrwalania wiedzy, która jest niezbędna w codziennym funkcjonowaniu w środowisku społecznym. Długi czas pobytu dzieci w instytucji stwarza opiekunom możliwość obserwacji przede wszystkim postępów dziecka w rozwoju i jednocześnie trudności w osiągnięciu wyższego poziomu samodzielnego funkcjonowania w małej grupie społecznej. Opiekunowie dysponują dużym potencjałem wiedzy w zakresie prawidłowego rozwoju dzieci w okresie wczesnego dzieciństwa, a imponujący bagaż doświadczeń w pracy z dziećmi w wieku do lat 3 czyni z nich profesjonalistów. Wieloletnie doświadczenie nie tylko pozwala opiekunom wykorzystać wiedzę w praktyce i kształtować umiejętności wczesnego rozpoznawania deficytów rozwojowych u dzieci, ale też uczy odpowiedniego reagowania na wspomaganie rozwoju dzieci wymagających zastosowania wsparcia specjalistycznego. Najtrudniejszym zadaniem dla opiekunów jest przekazanie rodzicom informacji o trudnościach w rozwoju ich dziecka, wymagającego konsultacji psychologiczno-pedagogicznej. Każdy rodzic chce usłyszeć same superlatywy na temat postępów w rozwoju swojego dziecka natomiast pojawiająca się niespodziewanie wiadomość o różnych trudnościach w rozwoju dziecka wywołuje frustrację oraz obawy u większości z nich. Obowiązkiem profesjonalnych opiekunów jest odpowiednie ukierunkowanie rodziców na wczesną interwencję specjalistyczną. Sugestia osób wykwalifikowanych odnosząca się do koniecznej zmiany w dotychczasowym funkcjonowaniu dziecka w małej grupie społecznej przeważa ponad wszystko. Należy podkreślić tutaj, że niezwykle cenny jest czas, ponieważ dziecko, im wcześniej będzie w odpowiedni sposób stymulowane, tym szybciej uzupełni różne deficyty rozwojowe wymagające wsparcia specjalistycznego.

Wieloletnie doświadczenie opiekunów uprawnia ich do ukierunkowania rodziców na potrzebę niezwłocznej interwencji specjalistycznej. Warto wiedzieć, że należy rodziców skierować do poradni psychologiczno-pedagogicznej w celu wydania opinii na temat codziennego funkcjonowania dziecka w otoczeniu społecznym. Opinia z poradni psychologiczno-pedagogicznej wydawana jest przez zespół specjalistów, który składa się z psychologa, pedagoga, neurologopedy, lekarza medycyny, i który stwierdza potrzebę wczesnego wspomaganie rozwoju dziecka. W świetle prawa nie oznacza to, że dziecko jest niepełnosprawne. Aby uzyskać orzeczenie o niepełnosprawności dla dziecka trzeba złożyć stosowny wniosek o wydanie orzeczenia o niepełnosprawności w powiatowym lub miejskim zespole do spraw orzekania o niepełnosprawności. Podczas rozpatrywania wniosku zostaje oceniany stan zdrowia dziecka oraz to, czy dziecko samodzielnie wykonuje odpowiednie dla jego wieku czynności. Zespół orzekający wydaje orzeczenie o zaliczeniu dziecka do osób niepełnosprawnych lub niezaliczeniu dziecka do osób niepełnosprawnych. Opinia z poradni psychologiczno-pedagogicznej przede wszystkim kwalifikuje dziecko do wczesnego wspomaganie rozwoju a w niektórych przypadkach jest dokumentem koniecznym do złożenia wniosku o uzyskanie orzeczenie o niepełnosprawności. Zarówno dziecko z orzeczeniem o niepełnosprawności, jaki i dziecko z wydaną opinią z poradni psychologiczno-pedagogicznej kwalifikuje się do wczesnego wspomaganie rozwoju. Ponadto potwierdzone orzeczenie o niepełnosprawności dziecka uprawnia rodziców do korzystania z wielu ulg i przywilejów. Ustawa żłobkowa obliuguje do rozważenia w statucie żłobka celów i zadań oraz sposobów ich realizacji, z uwzględnieniem wspomaganie indywidualnego rozwoju dziecka oraz wspomaganie rodziny w wychowaniu dziecka, a w przypadku dzieci niepełnosprawnych – ze szczególnym uwzględnieniem

rodzaju niepełnosprawności również warunki przyjmowania dzieci, z uwzględnieniem preferencji dla rodzin wielodzietnych i dzieci niepełnosprawnych (Sejm RP 1997; Sejm RP 2018; Piotrowicz 2012).

3. Przegląd literatury

Pierwsze lata życia dziecka są znaczącym fundamentem dla jego całego rozwoju, dlatego tak ważne jest, aby ten czas jak najlepiej wykorzystać na doskonalenie wczesnego wspomaganie deficytów rozwojowych poprzez stworzenie optymalnych warunków wsparcia społecznego w tym zakresie. Dziecko zagrożone niepełnosprawnością, aby mogło w jak najlepszy sposób wykorzystać swój potencjał rozwojowy potrzebuje wsparcia w dążeniu do poznawania świata, uczestniczeniu w życiu społecznym oraz osiągnięciu samodzielności. Dlatego tak ważne jest podjęcie działań, które ułatwią dziecku pokonywanie barier rozwojowych. Głównym celem wczesnego wspomaganie rozwoju dziecka jest zapobieganie negatywnym skutkom niepełnosprawności. Niepełnosprawność jest istotnym oraz wieloaspektowym problemem społecznym z którym borykają się jednostki, rodziny i grupy społeczne w codziennym życiu (Elszowska i in. 2017; Grzelak i in. 2014).

Dzieci w zależności od rodzaju niepełnosprawności wymagają wsparcia ze strony psychologów, oligofrenopedagogów, surdopedagogów, tyflopedagogów, logopedów, fizjoterapeutów, czy też terapeutów zajęciowych. Warto zaznaczyć, że dzieci w wieku do lat trzech znajdują się w okresie dynamicznego rozwoju fizycznego i umysłowego. Jednak prawidłowy rozwój psychosomatyczny nie u wszystkich dzieci przebiega identycznie. Czasami u niektórych dzieci stwierdza się różne deficyty w ich rozwoju, które wymagają szybkiej interwencji specjalistycznej. Podejmowanie skutecznych działań wspierających rozwój dzieci wymagających szczególnej opieki wpływa na jakość ich życia oraz eliminuje zależność od innych osób i instytucji w dorosłym życiu. Badania naukowe potwierdzają fakty przemawiające za zastosowaniem jak najwcześniejszej stymulacji rozwoju dzieci. Udowodniono między innymi, że we wczesnym okresie rozwoju mózg charakteryzuje się wyjątkowo dużą plastycznością oraz podatnością na bodźce prowadzące do zmiany. Dzieci mają większą łatwość uczenia się na wczesnym etapie rozwoju i są bardziej podatne na kształtowanie prawidłowych wzorców behawioralnych i czynią szybkie postępy w rehabilitacji (wiele zaburzeń nasila się wraz z wiekiem, co utrudnia leczenie i naukę pokonywania codziennych trudności samodzielnego funkcjonowania w środowisku społecznym).

Warto wspomnieć, że umiejętności nabyte jako pierwsze utralają się najsilniej i najtrudniej je zmienić. Z kolei rodzice małych dzieci mają więcej nadziei, wiary i sił niż rodzice dzieci starszych, dlatego też chętniej angażują się we współpracę ze specjalistami i biorą udział w terapii dziecka. Im wcześniej zostanie postawiona diagnoza i wdrożona terapia specjalistyczna, tym lepsze będą rokowania dla dziecka w zakresie jego codziennego funkcjonowania w otoczeniu. Zatem moment wykrycia niepełnosprawności jest kwestią zasadniczą w podjęciu wczesnej interwencji specjalistycznej oraz decydującą o rokowaniach na przyszłość. Wczesna interwencja specjalistyczna to kompleksowa i skoordynowana pomoc. Są to „równoczesne, uzupełniające się oddziaływania medyczno-rehabilitacyjno-terapeutyczne (wczesna interwencja) oraz rewalidacyjno-wychowawcze (wczesne wspomaganie rozwoju) objęte jednym programem, wspólnie opracowanym realizowanym i objętym ewaluacją przez odpowiednio przygotowanych specjalistów niezbędnych dla danego dziecka” (Elszowska i in. 2017; Klajmon-Lech 2016).

Psychologia rozwoju człowieka wyposaża nas w niezbędną wiedzę na temat prawidłowego rozwoju małego dziecka. Nauka ta propaguje, iż należy zwracać uwagę na pewne niepokojące symptomy u niemowląt już w pierwszym roku życia są to między innymi prężenie się, napinanie, brak kontaktu wzrokowego, słaba reakcja na pewne bodźce płynące z otoczenia (brak reakcji na głosy bliskich osób, brak reakcji na światło), głowa zwrócona w jedną stronę, problemy z karmieniem (dziecko słabo ssie, krztusi się), stały płacz, krzyk, asymetryczne ułożenia tułowia i kończyn, nietrzymanie głowy, nadmierna wiotkość kończyn, nadmierny spokój (dziecko wydaje się „leniwe”), potrzeba częstego bujania, brak umiejętności siadania i chodzenia we właściwym czasie, brak rozumienia prostych poleceń, brak wyciągania rączek do zabawek (dziecko nie chwyta), nieumiejętność wypowiedzania pojedynczych słów. Jeżeli chodzi o dzieci w wieku powyżej 1 roku życia to na pewno brak reakcji na własne imię, nadwrażliwość lub niedostateczna wrażliwość na dźwięki czy dotyk, nieumiejętność wypowiedzania prostych słów, krótkich zdań, brak umiejętności

chodzenia, problemy z koncentracją uwagi (dziecko nie skupia się na żadnej czynności), jedzenie wyłącznie wybranych potraw, trudności w kontaktach z rówieśnikami powinny zaniepokoić rodziców (Elszowska i in. 2017; Grzelak i in. 2014).

Koordinacja systemu wsparcia dla rodziców dzieci wymagających szczególnej opieki jest niezbędna ze względu na zapewnienie ciągłości opieki nad dziećmi w wieku do lat 3. Najlepszym rozwiązaniem jest organizacja żłobków integracyjnych, która jednak wymaga dużych nakładów finansowych. Niekoniecznie musi być to żłobek integracyjny, który zatrudnia kadre specjalistyczną prowadzącą na miejscu zajęcia usprawniające funkcjonowanie dziecka w zależności od rodzaju niepełnosprawności. Może być to żłobek, który nie posiada statusu integracyjnego, a spełnia wymogi ustawy żłobkowej. W świetle tej ustawy na 1 opiekuna przypada 5 dzieci jeżeli w grupie znajduje się dziecko wymagające szczególnej opieki, co jest kwestią zasadniczą. Ustawa tzw. żłobkowa zobowiązuje samorządy oraz podmioty prywatne do rozważenia możliwości przyjęcia do żłobka w pierwszej kolejności dzieci z orzeczeniem o niepełnosprawności.

Ministerstwo Rodziny, Pracy i Polityki Społecznej w ramach resortowego programu Maluch+ przyznaje dotacje na utworzenie oraz funkcjonowanie miejsc opieki nad dziećmi w wieku do lat trzech dla samorządów oraz podmiotów prywatnych. Rodzice dzieci niepełnosprawnych mogą starać się o miejsce w placówce opiekuńczo-wychowawczej dla dzieci w wieku do lat 3. Podstawą przyjęcia dziecka do instytucji typu żłobek jest posiadanie orzeczenia o niepełnosprawności dziecka.

Warto zaznaczyć, że orzeczenie o zaliczeniu dziecka do osób niepełnosprawnych wydaje zespół specjalistów na podstawie dokumentacji medycznej potwierdzającej między innymi ograniczoną sprawność fizyczną lub psychiczną trwającą dłużej niż rok. Ograniczenia wynikają z określonych poniżej przyczyn:

- ❖ wad wrodzonych i schorzeń, które mają różne przyczyny i:
 - prowadzą do niedowładów, porażenia kończyn lub zmian w narządzie ruchu,
 - upośledzają w znacznym stopniu chwytność rąk,
 - utrudniają samodzielne poruszanie się,
- ❖ wrodzonych lub nabytych ciężkich chorób metabolicznych, układu krążenia, oddechowego, moczowego, pokarmowego, układu krzepnięcia i innych, które:
 - znacznie upośledzają sprawność organizmu,
 - wymagają systematycznego leczenia w domu,
 - wymagają okresowego leczenia szpitalnego,
- ❖ upośledzenia umysłowego (począwszy od upośledzenia w stopniu umiarkowanym).
- ❖ psychozy i zespołów psychotycznych
- ❖ całościowych zaburzeń rozwojowych, które powodują znaczne zaburzenia interakcji społecznych lub komunikacji werbalnej oraz nasilone stereotypie zachowań, zainteresowań i aktywności,
- ❖ padaczki z częstymi napadami lub wyraźnymi następstwami psychoneurologicznymi, nowotworów złośliwych oraz chorób rozrostowych układu krwiotwórczego - do 5 lat od zakończenia leczenia,
- ❖ wrodzonych lub nabytych wad narządu wzroku, które powodują:
 - znaczne ograniczenie jego sprawności, które prowadzi do obniżenia ostrości wzroku w oku lepszym do 5/25 lub 0,2 według Snellena po wyrównaniu wady wzroku szklami korekcyjnymi,
 - ograniczenie pola widzenia do przestrzeni zawartej w granicach 30 stopni,
- ❖ głuchoniemoty, głuchoty lub obustronnego upośledzenia słuchu, które nie poprawia się w wystarczającym stopniu po zastosowaniu aparatu słuchowego lub implantu ślimakowego (Sejm RP 1997; Sejm RP 2018).

Warto zaznaczyć, że w polskim systemie wsparcia osób z niepełnosprawnością oraz nią zagrożonych funkcjonuje kilka sposobów wspomagania wchodzących w skład systemu opieki zdrowotnej (pomoc udzielana jest tu w tak zwanych ośrodkach wczesnej interwencji) oraz systemu oświaty (pomoc udzielana w przedszkolach, poradniach psychologiczno-pedagogicznych czy też ośrodkach terapeutycznych). Wczesne wspomaganie ukierunkowane jest na udzielanie wieloaspektowej pomocy psychospołecznej rodzinie w adaptacji do zaakceptowania i integracji jej

członka oraz możliwe wczesne psychopedagogiczne oddziaływanie na małe niepełnosprawne dziecko celem poprawy jego funkcjonowania w grupie społecznej oraz udzielania wsparcia psychicznego i merytorycznego jego rodzinie. Wiele dzieci znajdujących się pod opieką instytucji opiekuńczo-wychowawczych czy też osób zajmujących się wczesnym wsparciem, nie jest formalnie określonych jako osoby niepełnosprawne. Część z nich w czasie swojego rozwoju pozyska orzeczenia o takim stanie, a część z nich z takiego orzeczenia o niepełnosprawności zrezygnuje. Jeszcze inni pokonają pojawiające się w rozwoju trudności, co pozwoli na wyrównanie deficytów oraz wyeliminuje sygnały wskazujące na możliwość określenia ich mianem osób niepełnosprawnych (Tersa 2014; Grzelak i in. 2014).

4. Podsumowanie

Orzeczenie o niepełnosprawności stwarza możliwość korzystania z wczesnego wspomaganie rozwoju, które przysługuje dzieciom między innymi z wadami wzroku (niedowidzenie), wadami słuchu (niedosłuch), zaburzeniami koordynacji ruchowej, niepełnosprawnością umysłową, zaburzeniami ze spektrum autyzmu, opóźnieniem rozwoju mowy oraz opóźnieniem rozwoju ruchowego.

Rodzicom dzieci z orzeczeniem o niepełnosprawności proponuje się zintegrowaną opiekę nad dziećmi między innymi w żłobku integracyjnym, w którym zatrudnia się kadrę specjalistyczną prowadzącą na miejscu zajęcia usprawniające funkcjonowanie dziecka w zależności od rodzaju niepełnosprawności.

Innym rozwiązaniem może być żłobek, który nie posiada statusu integracyjnego pod warunkiem, że spełnia wymogi tzw. ustawy żłobkowej (1 opiekun na 5 dzieci jeżeli w grupie znajduje się dziecko wymagające szczególnej opieki). W tym przypadku rodzice mogą codziennie zabierać swoje dzieci z placówki na zajęcia wczesnego wspomaganie rozwoju organizowane poza instytucją.

Dziecko z orzeczeniem o niepełnosprawności w środowisku żłobkowym ma zagwarantowaną profesjonalną opiekę dostosowaną do rodzaju niepełnosprawności, co powinno prowadzić do znacznej poprawy poziomu funkcjonowania dziecka we wszystkich obszarach poznawczym, społecznym, emocjonalnym i komunikacyjnym.

Upowszechnianie wiedzy w zakresie wczesnego wspomaganie rozwoju dzieci wśród pracowników żłobków, którzy mogą w miarę wcześnie zauważyć różne deficyty rozwojowe u dzieci oraz informować rodziców o potrzebie podjęcia interwencji specjalistycznej.

5. Literatura

- Elszkowska A, Golon A, Raabe K, Krawczyk F, Majcher D, Niklewska-Piotrowska E, Piotrowicz R, Rafał-Luniewska J (2017) Ośrodek Rozwoju Edukacji Warszawa; 19-63.
- Grzelak P, Kubicki P, Orłowska M (2014) Realizacja badania ścieżek edukacyjnych niepełnosprawnych dzieci, uczniów i absolwentów-raport końcowy. Instytut Badań Edukacyjnych Warszawa; 26-34.
- Klajmon-Lech U (2016) Wczesna interwencja i wczesne wspomaganie jako wsparcie dla dziecka i jego rodziny w biografiiach rodziców dzieci z rzadkimi chorobami genetycznymi. *Psychiatr Psychoł Klin* 16 (4); 229-231.
- Piotrowicz R (2012) Wczesne wspomaganie rozwoju dziecka - kompleksowe wsparcie terapeutyczne dziecka i rodziny. *Diagnoza a program. Ośrodek Rozwoju Edukacji. Warszawa;* 3-5.
- Rozporządzenie Ministra Gospodarki, Pracy i Polityki Społecznej z dnia 15 lipca 2003 r. w sprawie orzekania o niepełnosprawności i stopniu niepełnosprawności (Dz.U. Nr 139 poz. 1328 z późn. zm.).
- Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 1 lutego 2002 r. w sprawie kryteriów oceny niepełnosprawności osób w wieku do 16 roku życia (Dz.U. Nr 17 poz. 162 z późn. zm.).
- Rozporządzenie Ministra Pracy i Polityki Społecznej z dnia 18 grudnia 2007 r. w sprawie wykonywania badań specjalistycznych na potrzeby orzekania o niepełnosprawności i stopniu niepełnosprawności (Dz.U. Nr 250 poz. 1875).

Sejm RP (1997) Ustawa z dnia 27 sierpnia 1997 r. o rehabilitacji zawodowej i społecznej oraz zatrudnianiu osób niepełnosprawnych (tekst jednolity - Dz.U. z 2011 r. Nr 127 poz. 721 z późn. zm.).

Sejm RP (2018) ustawa z dnia 4 lutego 2011 r. o opiece nad dziećmi w wieku do lat 3 (Dz.U. z 2018 poz. 603).

Tersa K (2014) Wczesne wspomaganie rozwoju a wsparcie i pomoc społeczna. Niepełnosprawność. Dyskursy pedagogiki specjalnej. Uniwersytet Gdański; 15:88-98.

3. Retinoidy stosowane miejscowo – rola w farmakoterapii

Topical retinoids-role in pharmacotherapy

Magdalena Burat⁽¹⁾, Paulina Bieniek⁽¹⁾, Ewa Kędzierska⁽²⁾, Paweł Grochecki⁽²⁾, Ewa Gibuła⁽²⁾

⁽¹⁾Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Ewa Gibuła

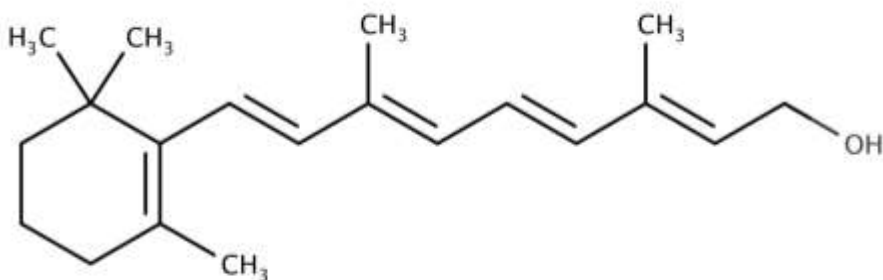
Magdalena Burat: magdaburat@gmail.com

Streszczenie

Termin „retinoidy”, wprowadzony po raz pierwszy w 1976 r., obejmuje retinol (witaminę A) oraz jego naturalne i syntetyczne analogi. Retinoidy pełnią wiele różnorodnych funkcji w organizmie, m. in. biorą udział w procesie widzenia, regulacji proliferacji i różnicowania komórek, wzrostu tkanki kostnej czy aktywności układu immunologicznego. Dzięki swoim właściwościom mają bardzo korzystny wpływ na stan i kondycję skóry, dlatego są stosowane głównie w leczeniu schorzeń dermatologicznych (trądziku i łuszczycy) oraz w pielęgnacji skóry (usuwanie przebarwień, redukcja blizn i efekt przeciwzmarszczkowy). Ponadto, retinoidy regulują podziały komórkowe, dzięki czemu stosowane są w terapii chorób nowotworowych oraz stanów przednowotworowych, np. rogowacenia słonecznego, chłoniaków skórnych, leukoplakii błony śluzowej jamy ustnej. Ze względu na ciągle rosnącą liczbę osób korzystających zarówno z preparatów farmaceutycznych jak i dermokosmetyków zawierających retinoidy ważne jest zwrócenie uwagi na zagrożenia związane z ich stosowaniem.

1. Wprowadzenie

Retinoidy są biologicznie czynnymi pochodnymi witaminy A stosowanymi doustnie lub miejscowo. Pod względem budowy chemicznej klasyfikuje się je w trzech generacjach. Pierwszą generację stanowią retinoidy naturalne. Zalicza się do nich retinol, aldehyd retinowy oraz kwas retinowy.



Rys. 1. Retinol (witamina A).

Pod względem chemicznym retinol jest alkoholem o długim łańcuchu, inaczej nazywanym witaminą A. Jest to mała cząsteczka o właściwościach hydrofobowych składająca się z trzech domen strukturalnych: pierścienia cyklicznego, łańcucha bocznego polienu i polarnej grupy końcowej. W skład pierwszej generacji retinoidów wchodzi również produkty utleniania retinolu – aldehyd retinowy (retinal) oraz kwas retinowy. Do tej grupy zalicza się także trzy izomery geometryczne kwasu retinowego: tretynoinę (kwas trans retinowy), izotretynoinę (kwas 9-cisretinowy) oraz

alitretynoinę (kwas 13-cisretinowy). Retinoidy pierwszej generacji zachowują cykliczną strukturę witaminy A, zmiany zachodzą natomiast w polarnej grupie końcowej i bocznym łańcuchu polienowym.

Drugą generację reprezentują monoaromatyczne związki otrzymane syntetycznie: acyretyna i etretynian. Występują tu zmiany w cyklicznym pierścieniu witaminy A. Ze względu na taką modyfikację są bardziej lipofilowe i mają wyższą biodostępność. Etretynian nie jest stosowany w lecznictwie, ponieważ silnie kumuluje się w organizmie, a mierzalne jego stężenie może występować nawet do dwóch lat po zaprzestaniu terapii.

Do trzeciej generacji zalicza się syntetyczne związki poliaromatyczne między innymi adapalen, tazaroten i beksaroten. Związki te powstają przez cyklizację łańcucha bocznego polienu, co przyczynia się do wzrostu selektywności tych związków w stosunku do receptorów retinoidowych (Bojarowicz i Płowiec 2010; Khalil i in. 2017).

2. Cel pracy

W rozdziale zamieszczono charakterystykę retinoidów – pochodnych witaminy A. Przedstawiono ich podział na generacje, mechanizm działania, rolę fizjologiczną naturalnych retinoidów, zastosowanie medyczne oraz działania niepożądane. Dodatkowo, zwrócono uwagę na możliwość wprowadzenia do lecznictwa nowych pochodnych retinoidów o korzystniejszym profilu działania. Praca powstała w oparciu o przegląd międzynarodowego piśmiennictwa z wykorzystaniem literaturowych baz danych PubMed, Scopus, Web of Science i Google Scholar.

3. Mechanizm działania

Z uwagi na lipofilowy charakter retinoidów są one bardzo trudno rozpuszczalne w hydrofilowych płynach ustrojowych. Dlatego do ich transportu i aktywności konieczne są odpowiednie białka występujące zarówno w osoczu (ang. *retinoid binding proteins* – RBP), jak i cytoplazmie (ang. *cellular retinoid binding proteins* – CRBP). Białka RBP wiążą retinoidy i są odpowiedzialne za ich transport, natomiast kompleks retinoidu z białkiem CRBP jest substratem do dalszych procesów (Marlétaz i in. 2006). Ponadto retinoidy jako związki lipofilowe, mają zdolność do dyfuzji przez błony komórkowe i inne membrany fosfolipidowe (Sorg i in. 2006), a ich bezpośrednie działanie na komórki związane jest z wiązaniem się z receptorami występującymi w jądrze komórkowym.

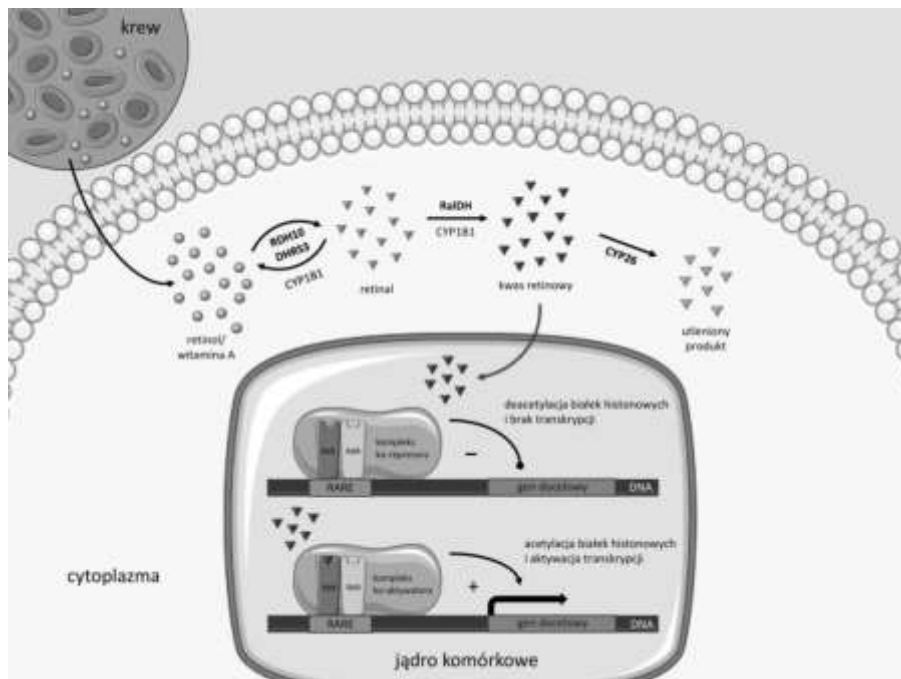
Działają one poprzez wiązanie z dwoma typami receptorów jądrowych: RAR (ang. *retinoid acid receptors*) i RXR (ang. *retinoid X receptors*). Każdy z receptorów występuje w kilku odmianach, różniących się nieznacznie składem i/lub sekwencją aminokwasową (RAR α 1,2, RAR β 1,2,3,4, RAR γ 1,2, RXR α 1,2, RXR β 1,2, RXR γ 1). Obecnie wiadomo iż rozmieszczenie tych receptorów nie jest równomierne i tak np. w naskórku ludzkim dominuje ekspresja RAR- α (Bojarowicz i Płowiec 2010). Zaobserwowano również, że receptory retinoidowe mogą występować w postaci homo- lub heterodimerów. RAR tworzą dimery wyłącznie z RXR. Natomiast RXR tworzą heterodimery nie tylko z receptorem RAR, ale także z innymi receptorami jądrowymi takimi jak receptory dla witaminy D3, dla hormonów tarczycy oraz aktywatorów peroksysomów (Bushue i Wan 2010). Jednocześnie zaobserwowano iż homodimery powyższych receptorów nie są tak aktywne w przyłączaniu kwasu retinowego jak heterodimery RAR/RXR.

Retinoidy modulują ekspresję genów na dwa sposoby: poprzez wiązanie w miejscach promotorowych retinoidów (Rys. 2) lub przez wzmocnienie działania innych czynników transkrypcyjnych jak aktywatora proteiny-1 (ang. *activator protein 1*, AP1) lub jądrowego czynnika dla ekspresji interleukiny 6 (ang. *nuclear factor for IL-6 expression*, NF-IL6) (Dobrotkova i in. 2018).

Aktywną formą retinoidów jest kwas retinowy, który powstaje w wyniku dwustopniowej reakcji oksydoredukcyjnej. W pierwszym etapie utleniania biorą udział dehydrogenaza alkoholowa (ADH) występująca w postaci trzech izoform (ADH1, ADH2, ADH3) oraz dehydrogenaza retinolu (RDH) w postaci dwóch izoform (RDH1, RDH2). Jest to reakcja odwracalna katalizowana przez wiele enzymów. Dzięki czemu na tym etapie istnieje możliwość regulacji stężenia lokalnego kwasu retinowego.

Drugi etap utleniania, czyli przekształcenie aldehydu retinowego w kwas retinowy zachodzi w obecności dehydrogenazy aldehydu retinowego (RALDH). Reakcje utlenienia, prowadzące do postania kwasu retinowego, mogą także przeprowadzać enzymy CYP należące do rodziny cytochromu P450 (CYP1B1, CYP1A2, CYP2B4, CYP2C3, CYP2J4). Na tym etapie dochodzi także do degradacji kwasu retinowego poprzez enzymy CYP26.

Następnie w transporcie kwasu retinowego do jądra komórkowego uczestniczą białka CRABP. Pierwszy z nich, CRABP1, wiąże kwas retinowy, który potem ulega dysocjacji i samodzielnie łączy się z receptorem. Białko CRABP II działa poprzez tworzenie przejściowych kompleksów z receptorami jądrowymi. Wiązanie ligandów pobudzających receptory retinoidowe prowadzi do dysocjacji korektora i rekrutacji białka koaktywatora, co z kolei promuje transkrypcję docelowych genów i ostatecznie syntezę białek (Stachurska i Ratajska 2011).



Rys. 2. Mechanizm działania kwasu retinowego na ekspresję genów. Zmodyfikowano z: (Roeske i in. 2014)

4. Rola fizjologiczna naturalnych retinoidów

Ze względu na bardzo dobrą rozpuszczalność w tłuszczach retinoidy dobrze wnikają do warstwy rogowej naskórka, a także w niewielkim stopniu do skóry właściwej i tkanki podskórnej.

Naturalne retinoidy oraz ich metabolity pełnią wiele istotnych funkcji w organizmie:

- odgrywają główną rolę w odbieraniu bodźców wzrokowych w siatkówce oka

Pochodna witaminy A, 11-cisretinal łączy się z białkiem opłynną w pręcikach i tworzy rodopsynę (purpurę wzrokową). W wyniku adsorpcji promieni świetlnych dochodzi do izomeryzacji formy 11-cis do formy trans oraz przemian części białkowej co z kolei generuje impulsy nerwowe w komórkach światłoczułych receptorów.

- odpowiadają za integralność błon komórkowych

- odpowiadają za prawidłowe funkcjonowanie komórek tkanki nabłonkowej, zarówno pokrywających jak wydzielniczych i czuciowych

Poprzez regulowanie prawidłowej proliferacji komórek warstwy żywej naskórka i eksfoliację warstwy rogowej naskórka. Dodatkowo wskutek poprawy struktury warstwy rogowej dochodzi do wzmocnienia funkcji ochronnych naskórka i zmniejszenia przelnaskórkowej utraty wody.

- regulują wzrost tkanki nabłonkowej i innych komórek organizmu
- utrzymują prawidłowy stan skóry, włosów i paznokci
- regulują prawidłowy wzrost kości i zębów
- chronią nabłonek układu oddechowego przed drobnoustrojami
- są zaangażowane w wytwarzanie kolagenu typu IV i fosfatazy zasadowej

Ponadto retinoidy zabezpieczają powstały kolagen przed degradacją i hamują aktywność metaloproteinaz, które przyczyniają się do rozkładu tkanki łącznej.

- kontrolują różnicowanie osteoblastów, keratynocytów, fibroblastów, spermatocytów i komórek pnia

Poprzez to działanie przyczyniają się do poprawy stanu tkanki łącznej skóry właściwej a także poprawy jędrności, elastyczności oraz nawilżenia skóry.

- mogą wykazywać działanie przeciwnowotworowe na skutek hamowania proliferacji komórek, wzrost wydzielania TNF- α (ang. *tumor necrosis factor*, czynnik martwicy nowotworu) i aktywację limfocytów (Varani i in. 2000).

5. Zastosowanie

Ze względu na efekty poprawiających kondycję skóry na poziomie komórkowym retinoidy znajdują się w czołówce preparatów zalecanych w trądziku pospolitym oraz różowatym. Najczęściej są to łagodniejsze postaci trądziku, które nie wymagają podawania doustnego. Miejscowe retinoidy są wysoce skuteczne w leczeniu trądziku ze zmianami zapalnymi i niezapalnymi. Retinoidy normalizują złuszczenie w obrębie mieszków włosowych, dzięki czemu redukują liczbę i wielkość mikrozaskórników. Dodatkowo wykazują działanie antykomedogenne – przeciwdziałające zatykaniu porów. A poprzez wpływ na układ immunologiczny zmniejszają stan zapalny (Czarnecka-Operacz i Jakubowicz 2010). Jeden z najczęściej stosowanych retinoidów - izotretynoina działa na wszystkie etapy powstawania trądziku: zmniejsza wytwarzanie sebum i hamuje wzrost *Propionibacterium acnes* odpowiedzialnych za powstawanie trądziku. Do retinoidów stosowanych miejscowo w leczeniu trądziku należą: tretinoina, izotretinoina, motretynid, adapalen i tazaroten (Khalil i in. 2017)

Retinoidy są również stosowane w łagodzeniu zmian łuszczykowych. Normalizują one proliferację komórek naskórka, a zwłaszcza poprzez zahamowanie podziałów komórkowych w przypadku nadmiernej proliferacji. Dodatkowo regulują odpowiedź immunologiczną poprzez regulowanie funkcji komórek Langerhansa, limfocytów T i czynników chemotaktycznych w skórze. Miejscowo w łuszczyce stosowany jest tazaroten (Marona i in. 2010).

Ze względu na swoje silne działanie na poziomie komórkowym retinoidy stosowane są także przeciw nowotworom skóry. Mają one zdolność kierowania komórek nowotworowych na drogę apoptozy, indukując tym samym prawidłowy wzrost i dojrzewanie zdrowych komórek, modulują także aktywność limfocytów T, prozapalnych cytokin oraz komórek polimorfojądrowych. Ponadto retinol, jako naturalny przeciwutleniacz hamuje aktywność wolnych rodników przyczyniających się do wzrostu ryzyka rozwoju złośliwych linii komórkowych. Dodatkowo retinoidy hamują aktywność metaloproteinaz, a także opóźniają lub zakłócają wszystkie trzy etapy nowotworzenia: promocji, inicjacji oraz progresji i nasilają procesy naprawcze DNA. W przypadku leczenia oraz zapobiegania nowotworom skóry istotny jest również fakt, że terapia miejscowa retinoidami charakteryzuje się dużymi korzyściami terapeutycznymi wynikającymi z uzyskania wysokiej dawki lokalnej przy niskim narażeniu ogólnoustrojowym. Dzięki temu ograniczone zostaje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych na poziomie ogólnoustrojowym (Gorsky i Epstein 2002). Miejscowo stosowane są głównie alitretinoina i beksaroten. Jednakże w przypadku terapii przeciwnowotworowej może wystąpić oporność komórek nowotworowych na retinoidy. Związane jest to z kilkoma niezależnymi mechanizmami:

1. zmniejszonym poborem retinoidu przez komórki z przestrzeni zewnątrzkomórkowej
2. niedostateczną ekspresją receptorów RAR oraz RXR
3. zmniejszonym wewnątrzkomórkowym metabolizmem retinoidów.

4. wiązaniem retinoidów przez białko CRABP1 i ograniczeniem ich dostępu do jądra komórkowego
5. zaburzeniami transportu retinoidów
6. zmienioną strukturą, ekspresją lub aktywnością koaktywatora (Dobrotkova i in. 2018)

Coraz częściej retinoidy wchodzi w skład preparatów kosmetycznych. Jednakże ze względu na rejestrację kwasu retinowego, jako leku nie może być on stosowany w kosmetologii podobnie jak adapalen, tazaroten oraz beksaroten. Stosuje się jedynie retinol, estry retinylny, retinaldehyd oraz oksoretinoidy. Korzystny efekt ich działania wynika z hamowania wpływu stresu oksydacyjnego na skórę poprzez wychwyt reaktywnych form tlenu i wolnych rodników, które są przyczyną fotostarzenia się skóry i uszkodzenia tkanek. Ponadto retinaldehyd zwiększa ekspresję syntazy hialuronianowej (HAS1, HAS2, HAS3), która uczestniczy w biosyntezie hialuronianu. Jest to szczególnie istotne, ponieważ związek ten odgrywa kluczową rolę w wielu procesach biologicznych tj. procesach gojenia się ran, stymulacji różnicowania i proliferacji komórek oraz hamowaniu reakcji zapalnych. Jednakże warto podkreślić, iż FDA zatwierdziło kwas all-trans retinowy, jako lek stosowany zewnętrznie w fotostarzeniu (Qu i in. 2017).

Retinoidy są stosowane, jako substancje przeciwzmarszczkowe, ponieważ w przypadku systematycznego stosowania spływają drobne oraz głębokie zmarszczki, a także nasilają syntezę hialuronianów i kolagenów odpowiedzialnych za prawidłowe nawilżenie i elastyczność skóry. Obecność podwójnych wiązań w łańcuchu bocznym retinoidów i silna absorpcja promieni ultrafioletowych umożliwia także zastosowanie tej klasy związków, jako potencjalne filtry UV. Przeprowadzone badania kliniczne dowiodły, że 3-tygodniowa kuracja retinoidami przyspiesza depigmentację naskórka oraz obniża poziom melaniny, dlatego mogą mieć zastosowanie w terapii przebarwień słonecznych i hormonalnych (Olczyk i in. 2008; Sorg i in. 2006). A w przypadku jednej z dermatoz, melasie, kombinacja retinoidów ze środkami depigmentującymi potęguje ich działanie terapeutyczne i przyspiesza leczenie (Truchuelo i in. 2014).

6. Terapia skojarzona

Najkorzystniejsze efekty leczenia retinoidami zaobserwowano w przypadku stosowania terapii skojarzonej. W leczeniu miejscowym trądziku retinoidy są bardzo często kojarzone z antybiotykami. W takim połączeniu antybiotyki wykazują działanie przeciwzapalne, zmniejszają liczbę bakterii *Propionibacterium acnes* (odpowiedzialnych za powstawanie większości zmian trądzikowych), hamują chemotaksję neutrofilii oraz produkcję cytokin prozapalnych. Stosowanie tego typu połączeń powoduje zmniejszenie ryzyka rozwoju antybiotykooporności i eliminację szczepów opornych na stosowany antybiotyk. Ponadto miejscowe podanie retinoidów poprzez działanie na warstwę rogową naskórka ułatwia przenikanie antybiotyków do głębszych warstw skóry, poprawiając w ten sposób ich penetrację i skracając czas trwania leczenia. Najczęściej stosowane w tym celu są klindamycyna, erytromycyna. Natomiast nie są stosowane: tetracyklina, neomycyna oraz detreomycyna (Seniuta i Reich 2017).

Terapię przeciwtrądzikową wspomaga się także przez zastosowanie nadtlenu benzoilu, który działa złuszcząco, komedolitycznie (normalizującą rogowacenie ujścia mieszków włosowych) i przeciwbakteryjnie. Mechanizm jego działania przeciwbakteryjnego opiera się na rozpadzie tego związku do kwasu benzoowego oraz nadtlenu wodoru (Czarnecka-Operacz i Jakubowicz 2010). Korzystne jest stosowanie retinoidów z nadtlakiem benzoilu za wyjątkiem kojarzenia z tretynoiną, ponieważ dochodzi do zniszczenia jej struktury (Khalil i in. 2017).

Korzystne jest zastosowanie środków nawilżających, co może znacznie poprawić tolerancję skórą miejscowych retinoidów, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia, która zwykle związana jest ze znacznym podrażnieniem i wysuszeniem skóry. W tym celu na 10 minut przed każdą aplikacją retinoidu zaleca się stosowanie kremu nawilżającego lub połączenie tych dwóch preparatów (See i in. 2018). Aby ograniczyć drażniący efekt miejscowych retinoidów można zastosować także preparaty lecznicze zawierające wyciągi roślinne. Wykazano m.in. że ekstrakt z malin, miłorzębu oraz cytryńca chronią przed podrażnieniami i zmniejszają wydzielanie czynników prozapalnych: białko przyciągające monocyty (ang. *monocyte chemoattractant protein 1* – MCP-1) i interleukiny 8 (IL-8) (Mukherjee i in. 2006).

7. Działania niepożądane

Ze względu na silne oddziaływanie na skórę, retinoidy stosowane miejscowo wykazują szereg działań niepożądanych. Do najczęściej obserwowanych należą nadmierne wysuszenie skóry i błon śluzowych, swędzenie oraz pieczenie. Objawy te noszą nazwę „reakcji retinoidowej”, która jest związana z obecnością wolnej reszty kwasowej na końcu polarnej części retinoidu. Reakcja ta trwa przez kilka pierwszych tygodni terapii w czasie których są uwalniane prozapalne cytokiny IL-1, TNF- α , IL-6 i IL-8. „Reakcję retinoidową” można łagodzić poprzez wprowadzenie dodatkowo indometacyny lub hydrokortyzonu równoległe z retinoidami. Większość retinoidów w początkowym etapie leczenia miejscowego wywołuje fotouczulenia. Dlatego zaleca się wtedy unikanie nadmiernej ekspozycji na słońce oraz stosowanie filtrów ochronnych. Ponadto bardzo często obserwuje się występowanie suchości wokół oczu i gałek ocznych, pieczenia oraz łzawienia (Mukherjee i in. 2006). Powyższym reakcjom można choć po części zapobiegać stosując preparaty początkowo co drugi dzień oraz rozpoczynając leczenie od niskich stężeń leku. W miarę przebiegu kuracji dochodzi do adaptacji skóry, brak jest nadwrażliwości na słońce i możliwe jest ich codzienne stosowanie (Truchuelo i in. 2014). W miarę możliwości nie należy również łączyć retinoidów z preparatami o działaniu keratolitycznym, złuszczeniowym, wysuszającym, ściągającym oraz znieczulającym.

Niestety nawet w przypadku podania miejscowego istnieje ryzyko, że retinoidy wchłoną się do krwi i wywołają efekty teratogenne. Jedynie w przypadku stosowania miejscowego retinoidy nie stwierdzono uszkodzeń płodu. Jednakże kobiety w ciąży nie powinny stosować retinoidów nawet w postaci preparatów bądź kosmetyków zawierających te substancje. Jednocześnie działania niepożądane można ograniczać poprzez rozpoczęcie kuracji od niskich stężeń leku, a większość bardzo poważnych działań niepożądanych jest wywołane podawaniem doustnym retinoidów (Mukherjee i in. 2006).

8. Przyszłość retinoidów

Obecnie grupa retinoidów miejscowych poszerzyła się o nowy związek IV generacji – trifaroten. W badaniach przedklinicznych *in vivo* i *in vitro*, wykazano jego korzystne właściwości metaboliczne oraz farmakokinetyczne. W badaniach *in vivo* trifaroten działał silniej komedolitycznie, przeciwzapalnie i depigmentacyjnie w porównaniu z innymi retinoidami stosowanymi miejscowo. Dodatkowo oprócz działań i mechanizmów charakterystycznych dla innych retinoidów, trifaroten regulował proteolizę, nawilżenie skóry i adhezję komórek. Retinoid ten może wykazywać korzystniejszy profil działania najprawdopodobniej na skutek silnego i selektywnego wiązania się z receptorami RAR- γ , co prawdopodobnie pomoże także uniknąć działań niepożądanych związanych z pobudzeniem receptorów RAR- β (Balak 2018).

9. Podsumowanie

Retinoidy stosowane miejscowo mają bardzo duże znaczenie w leczeniu. Coraz więcej preparatów kosmetycznych zawiera także w swoim składzie retinoidy. Pomimo wielu działań niepożądanych nadal są szeroko stosowane i wykazują się dużą skutecznością.

Dlatego stale poszukuje się retinoidów o szerszym marginesie bezpieczeństwa z zachowaniem wysokiego poziomu skuteczności.

10. Piśmiennictwo

- Balak DMW (2018) Topical Trifarotene: A New Retinoid. *The British Journal of Dermatology* 179(2):231–32.
- Bojarowicz H, Płowiec A (2010) Wpływ Witaminy A Na Kondycję Skóry. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 91(3):352–56.
- Bushue N, Wan Y-JY (2010) Retinoid Pathway and Cancer Therapeutics. *Advanced Drug Delivery Reviews* 62(13):1285–98.
- Czarnecka-Operacz M, Jakubowicz O (2010) Rola Zabiegów Pielęgnacyjnych w Leczeniu Trądziku. *Przegląd Dermatologiczny* 97:335–41.

- Dobrotkova V, Chlapek P, Mazanek P et al. (2018) Traffic Lights for Retinoids in Oncology: Molecular Markers of Retinoid Resistance and Sensitivity and Their Use in the Management of Cancer Differentiation Therapy. *BMC Cancer* 18(1):1059.
- Gorsky M, Epstein JB (2002) The Effect of Retinoids on Premalignant Oral Lesions. *Cancer* 95(6):1258–64.
- Khalil S, Bardawil T, Stephan C et al. (2017) Retinoids: A Journey from the Molecular Structures and Mechanisms of Action to Clinical Uses in Dermatology and Adverse Effects. *Journal of Dermatological Treatment* 28(8):684–96.
- Marlétaz F, Holland LZ, Laudet V et al. (2006) Retinoic Acid Signaling and the Evolution of Chordates. *International Journal of Biological Sciences* 2(2):38–47.
- Marona H, Gunia A, Pękala E (2010) Retinoidy - rola w farmakoterapii w aspekcie komórkowego mechanizmu działania. *Farm Pol* 66(3):187-192
- Mukherjee S, Date A, Patravale V et al. (2006) Retinoids in the Treatment of Skin Aging: An Overview of Clinical Efficacy and Safety. *Clinical Interventions in Aging* 1(4):327–48.
- Olczyk P, Komosińska-Vashev K, Winsz-Szczotka K i wsp. (2008) Hialuronian-Struktura, Metabolizm, Funkcje i Rola w Procesach Gojenia Ran. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej* 62:651–59.
- Qu Y, Ma W-Y, Sun Q (2017) The Comparison of the Rejuvenation Effects on the Skin of Wistar Rats between 10600 Nm CO2 Fractional Laser and Retinoic Acid. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 21(8):1952–58.
- Roeske TC, Scharff C, Olson CR et al. (2014) Long-Distance Retinoid Signaling in the Zebra Finch Brain edited by M. Schubert. *PLoS ONE* 9(11):e111722.
- See J-A, Goh CL, Hayashi N et al. (2018) Optimizing the Use of Topical Retinoids in Asian Acne Patients. *The Journal of Dermatology* 45(5):522–28.
- Seniuta J, Reich A (2017) Miejscowa Antybiotykoterapia w Leczeniu Trądziku. *Forum Dermatologicum* 3(2):49–52.
- Sorg O, Antille C, Kaya G et al. (2006) Retinoids in Cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy* 19(5):289–96.
- Stachurska E, Ratajska A (2011) Retinoidy — Ich Metabolizm, Działanie i Rola w Rozwoju Serca. *Postępy Biochemii* 57(4):381–91.
- Truchuelo MT, Jiménez N, Jaén P (2014) Assessment of the Efficacy and Tolerance of a New Combination of Retinoids and Depigmenting Agents in the Treatment of Melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology* 13(4):261–68.
- Varani J, Warner RL, Gharraee-Kermani M et al. (2000) Vitamin A Antagonizes Decreased Cell Growth and Elevated Collagen-Degrading Matrix Metalloproteinases and Stimulates Collagen Accumulation in Naturally Aged Human Skin1. *Journal of Investigative Dermatology* 114(3):480–86.

4. Epidemiologiczne znaczenie bakterii z rodzaju *Enterococcus*

Epidemiological significance of *Enterococcus* bacteria

Magdalena Chęć⁽¹⁾, Katarzyna Bonio⁽¹⁾, Izabela Borkowska⁽²⁾

⁽¹⁾ Zakład Biologii Komórki, Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, www.umcs.pl

⁽²⁾ Zakład Fizjologii Roślin, Wydział Biologii i Biotechnologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie, www.umcs.pl

Magdalena Chęć: magdalenachec25@gmail.com

Słowa kluczowe: *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. cecorum*, zapalenie wsierdza, zakażenia dróg moczowych

Streszczenie

W ostatnich latach obserwowany jest systematyczny wzrost epidemiologicznego znaczenia bakterii *Enterococcus*. *Enterococcus* przez lata uważano za drobnoustroje o niskiej chorobotwórczości. Rosnące znaczenie enterokoków, jako czynników epidemiologicznych zaobserwowano po raz pierwszy pod koniec lat 80. ubiegłego wieku. Głównym rezerwuarem patogennych bakterii są zwierzęta, w szczególności drób i bydło, które jako nosiciele zarazki, nie przejawiają żadnych widocznych objawów zakażenia, jednak w nielicznych przypadkach utajona forma zarazki może uaktywnić się powodując poważną chorobę. Rozwój chorób u ludzi spowodowanych bakteriami *Enterococcus* obecnie stanowi poważny problem epidemiologiczny na całym świecie. Enterokoki to jedne z wiodących oportunistycznych patogenów człowieka, które powodują bardzo poważne i trudne w leczeniu zakażenia szpitalne jak i poza szpitalne, prowadzące nawet do śmierci. Chorobotwórczy charakter *Enterococcus* uwarunkowany jest szeregiem czynników wirulencji. Drobnoustroje te posiadają również mechanizmy oporności nabytej na wysokie stężenia antybiotyków aminoglikozydowych oraz oporność na glikopeptydy. Jedną z kluczowych metod zapobiegania zakażeniu jest przestrzeganie ogólnych zasad higieny zarówno podczas przygotowywania żywności, jak i w kontaktach z innymi ludźmi. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy dotyczącego epidemiologicznego znaczenia bakterii *Enterococcus* ze względu na ich chorobotwórczy charakter.

1. Wstęp

Pierwsze informacje dotyczące zagrożeń wywołanych chorobotwórczymi bakteriami *Enterococcus* pojawiły się w Anglii i we Francji w 1986 r. Z przypadków hospitalizowanych osób wyizolowano po raz pierwszy patogenne bakteryjne szczepy nazwane jako wankomycynooporne (*Vancomycin-Resistant Enterococci* – VRE). Rok później (1987 r.) te same szczepy wyizolowano u hospitalizowanych chorych w USA (O'Driscoll i Crank 2015). W Polsce problem ten jest również zauważalny, jednak potwierdzone zostały tylko nieliczne przypadki zachorowań o etiologii *Enterococcus*. W 1996 r. od dorosłych pacjentów hematologicznych wyizolowano patogenne szczepy *E. faecium*, natomiast w 1999 r. chorobotwórcze *E. faecalis* i *E. faecium*, pozyskane od pacjentów długo hospitalizowanych na Oddziale Intensywnej Terapii. Pomimo rozwoju cywilizacji i opracowywania co raz to nowych metod diagnostycznych oraz strategii terapeutycznych i profilaktycznych, tendencja rozwoju zakażeń na tle *Enterococcus* jest wzrostowa. Szczególnie widoczna była w Europie w latach 2011-2014. Obecnie wśród patogennych enterokoków największe znaczenie kliniczne i epidemiologiczne mają szczepy posiadające mechanizmy oporności nabytej, takie jak: oporność na wysokie stężenia antybiotyków aminoglikozydowych (*High Level Aminoglycoside Resistance* – HLAR), oporność na glikopeptydy (VRE) oraz odnotowywana do tej pory sporadycznie oporność na linezolid (*Linezolid Resistant Enterococci* – LRE) (Szczypta i in. 2016).

2. Charakterystyka *Enterococcus*

Bakterie z rodzaju *Enterococcus* zostały odkryte pod koniec XIX wieku, w 1899 r. przez Thiercelina, który określił ich mianem gramdodatnie dwoinki izolowane z przewodu pokarmowego

ludzi. Początkowo bakterie zakwalifikowano do serogrupy D paciorkowców β -hemolizujących, a nazwy: paciorkowce kałowe, enterokoki i paciorkowce grupy D używano zamiennie. Wraz z rozwojem cywilizacji i postępem badań naukowych, w 1984 r. naukowcy Schleifer i Kilpper-Balz ostatecznie wyodrębnili oddzielny rodzaj *Enterococcus*, do którego obecnie zalicza się około 45 gatunków, spośród których, najczęściej izolowanymi są: *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium*, *E. durans*, *E. gallinarum*, *E. caseiflavus*, *E. hirae*, *E. malodoratus*, *E. mundti*, *E. raffinosus*, *E. solitarius* (Dolka i Szeleszczuk 2013).

Enterokoki to gramododatnie ziarniaki o średnicy 1-1,3 μm , występujące pojedynczo, parami lub w formie łańcuszków, niekiedy perytrychalnie urzęsione, ruchliwe i niewytwarzające przetrwalników. Bakterie te należą do grupy organizmów znanych jako bakterie kwasu mlekowego (LAB), ze względu na zdolność wytwarzania bakteriocyn, tj. specyficznych związków białkowych o działaniu antybakteryjnym. Enterokoki są fakultatywnymi beztlenowcami niewytwarzającymi hemin (cytochromu i katalazy) (Hanchi i in. 2018). Większość organizmów jest zdolna do wzrostu w przedziale temperatur 10-45°C i szerokim zakresie pH od 4,5 do 9,6. Są wrażliwe na niskie temperatury (poniżej 0°C) jak również na ogrzewanie - giną przy 60°C już po 30 minutach. Rodzaj *Enterococcus* nie posiada szczególnych wymagań pokarmowych. Zdolny jest do szybkiego wzrostu na zwykłych podłożach mikrobiologicznych oraz na podłożach wybiórczo-izolacyjnych, czy selektywnych. Metabolizm enterokoków oparty jest na procesie fermentacji, w przebiegu którego z cukru (mannitolu, sorbitolu, arabinozy, rafinozy) powstaje kwas mlekowy. Hydrolizują eskulinę, rozkładają aminopeptydazę leucytową i tolerują wysokie stężenia żółci - nawet do 40%. Niektóre szczepy powodują hemolizę typu α (Fisher i Phillips 2009).

3. Rezerwuary i źródła zakażenia

Bakterie z rodzaju *Enterococcus*, wchodzą w skład naturalnej mikroflory jelitowej, jamy ustnej oraz cewki moczowej, a u kobiet także pochwy (Ghasemi i in. 2016). Występują również powszechnie w środowisku pozaustrojowym, ich obecność odnotowywano w glebie, wodzie, roślinach, a także w ściekach. Przez długi czas enterokoki były uznawane za drobnoustroje niechorobotwórcze, niestanowiące żadnego zagrożenia dla zdrowia i życia gospodarza (Chajęcka-Wierchowska i in. 2017).

W ciągu ostatnich dwóch dekad enterokoki stały się czynnikiem etiologicznym zakażeń o wzrastającej częstości występowania. Problem pojawił się w momencie, gdy bakterie zaczęto izolować z miejsc ich nienaturalnego bytowania, gdzie w obecności czynników sprzyjających stały się groźnymi patogenami (Ghasemi i in. 2016).

Rezerwuarem bakterii *Enterococcus* są głównie zwierzęta - drób (osobniki młode i dorosłe) oraz bydło. Ponadto bakterie te izolowane były także od papug i koni. Poza organizmem gospodarza bakterie mogą utrzymywać się przez długi czas (do kilkunastu miesięcy) i tym samym stanowić potencjalne zagrożenie dla zdrowia i życia ludzi.

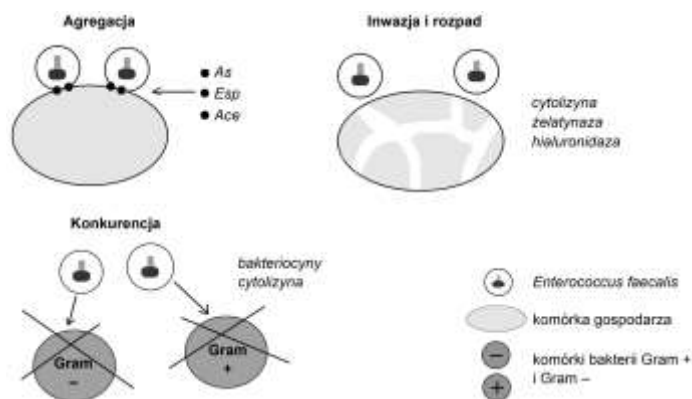
Transmisja *Enterococcus* odbywa się drogą pokarmową, rzadziej erogenną. Oprócz zakażeń pierwotnych, ogromne znaczenie odgrywają zakażenia wtórne, do których dochodzi poprzez bezpośredni kontakt człowiek - człowiek lub człowiek - zwierzę. Przypadki te mają miejsce w dużych skupiskach i zrzeszeniach ludności, np. domach opieki, szkołach, przedszkolach, gospodarstwach rolnych, placówkach szpitalnych i weterynaryjnych. Do zakażenia może dochodzić też w laboratoriach, ze względu na obcowanie z materiałem badawczym (Łękowska-Kochaniak 2000).

4. Czynniki wirulencji

Patogeny charakter enterokoków uwarunkowany jest szeregiem czynników zjadliwości. Ogromne znaczenie kliniczne i epidemiologiczne szczepów uwarunkowane jest również opornością bakterii na wiele antybiotyków. Drobnoustroje chorobotwórcze zawierają szereg genów zlokalizowanych w obrębie chromosomu oraz plazmidów, których produkty odgrywają kluczową rolę w procesie rozwoju określonej jednostki chorobowej. Bakterie mogą operować wieloma skomplikowanymi mechanizmami wirulencji (Golińska i in. 2013). Mają zdolność adaptacji do

warunków środowiska, poprzez wytwarzanie szeregu substancji i uruchamianie procesów, które ułatwiają adhezję i inwazję komórek gospodarza, modyfikując jego odpowiedź immunologiczną oraz powodując uszkodzenia w obrębie tkanek i całych narządów (Rys. 1) (Prażmo i in. 2016).

Do potencjalnych czynników wirulencji zalicza się między innymi zewnątrzkomórkowe białko powierzchniowe Esp (kodowane przez gen *esp*), hialuronidazę (kodowaną przez gen *hyl_{Efm}*), żelatynazę oraz białko wiążące kolagen Acm (kodowane przez gen *ace*). Enterokoki, które posiadają czynniki warunkujące zjadliwość są potencjalnie zdolne do wywołania zakażenia o cięższym przebiegu niż szczepy ich pozbawione. Nadal trwają badania pozwalające lepiej zrozumieć różnice w patogenności szczepów wywołujących zakażenia oraz szczepów niechorobotwórczych (Lisiecki 2014; Fisher i Phillips 2009).



Rys.1. Mechanizm działania wybranych czynników wirulencji *Enterococcus* (Prażmo i in. 2016).

5. Obraz kliniczny chorób u zwierząt

Zwierzęta jako nosiciele enterokoków nie przejawiają zazwyczaj żadnych widocznych objawów zakażenia. Czasem jednak utajona forma zarazka może się uaktywnić powodując poważną infekcję. Zakażenie bakteriami *Enterococcus* dotyka każdą grupę zwierząt, bez względu na wiek. Epidemiologia zakażeń wywołanych przez bakterie z rodzaju *Enterococcus* dzieli się na dwie grupy, tj. zakażenia w obrębie jelita i pozajelitowe. Objawem zakażenia jelitowego jest charakterystyczna biegunka, której towarzyszą inne zespoły chorobowe. Zakażenia pozajelitowe są wynikiem braku lub złej diagnostyki, stąd uważa się je za powikłania chorobowe. Należą do nich: zakażenia posocznicowe, zakażenia układu pokarmowego, rozrodczego, moczowego, kulawki. Ponadto patogenne bakterie *Enterococcus* odpowiedzialne są także za zapalenie kości i szpiku, zwyrodnienie kręgow oraz zapalenie osierdzia, rozmiękanie mózgu, zmiany zapalne w stawach, martwicę główki kości udowej, zatrzymanie resorpcji woreczka żółtkowego i zamieranie zarodków (Dolka i in. 2014).

5.1 Enterokokowa choroba zwyrodnieniowa stawów kręgosłupa u drobiu

Dolegliwość ta to jedna z głównych chorób wywoływanych przez patogenne bakterie z rodzaju *Enterococcus*. Występuje w dwóch postaciach, postaci sporadycznej (Sporadic Vertebral Osteoarthritis - SVOA) lub epidemicznej (Epidemic Vertebral Osteoarthritis - EVOA). Dotyka najczęściej osobniki męskie - samców między 5 a 10 tygodniem życia (Dolka i Szeleszczuk 2012). Udział w patogenezie przypisuje się bakteriom *Enterococcus cecorum*, lecz mechanizm zakażenia nie został jeszcze w pełni poznany. Uważa się iż, źródłem zarazka są bakterie, które wraz z krwią lub poprzez worki powietrzne przemieszczają się z naturalnych miejsc bytowania (jelit, układu oddechowego) do miejsc docelowych. Adhezja i namnożenie zarazka dotyczy kości i stawów. Patogenne bakterie wnikają w ich przestrzenie, dzięki mikrourazom, tworząc w miejscach zakażenia charakterystyczne ropnie. Ponadto, zjawisko selekcji genetycznej, zmiany w diecie oraz stres i inne zakażenia na tle wirusowym i bakteryjnym powodują zwiększoną ekspozycję osobników na działanie czynników zjadliwości (Dolka i in. 2014). Chore osobniki nie wykazują żadnej

aktywności fizycznej, siedzą na skokach z wyprostowanymi kończynami, a ich kręgosłup jest łukowato wygięty w stronę grzbietową tworząc garb. Choroba utrzymuje się do kilku tygodni, efekcie powodując śmierć zakażonych osobników. Diagnostyka choroby opiera się na wynikach wywiadu lekarskiego, jednak jej rozpoznanie na podstawie obserwacji drobiu nie daje stu-procentowej pewności, gdyż objawy te są zbyt ogólne. Ostateczną diagnozę i potwierdzenie daje szczegółowa diagnostyka bakteriologiczna w kierunku *Enterococcus* (Dolka i in. 2017).

5.2 Biegunka cieląt, prosiąt i szceniąt

Biegunka wywołana bakteriami *Enterococcus* jest następstwem powstałego owrzodzenia jelita w skutek namnażania się patogennych bakterii *Enterococcus cecorum*. U zwierząt biegunka występuje bardzo rzadko i dotyka w szczególności osobniki młode (2-8 tygodniowe) (Różańska i in. 2013). Powstaje na skutek uszkodzenia nabłonka jelit, poprzez adhezję i namnożenie zarazka. Chore zwierzęta są osłabione i nie wykazują żadnej aktywności fizycznej, ich skóra traci elastyczność, włos staje się nastroszony, gałki oczne są zapadnięte, mięśnie brzucha ulegają zwiotczeniu. W obrazie anatomopatologicznym zwłoki zwierzęcia są bardzo odwodnione, a okolica odbytu pozostaje zabrudzona kałem. Zmiany w okrężnicy dotyczą głównie zapalenia nieżytowego bądź krwawego błony śluzowej. Naczynia krwionośne są poszerzone i przekrwione. Rozpoznanie choroby nie jest łatwe, ponieważ naocznie nie można stwierdzić, czy zwierzę jest zarażone. Potwierdzenie daje dokładna diagnostyka bakteriologiczna. Materiałem do badań jest próbka kału, np. wymaz z odbytu (Rogers i in. 1992).

6. Zakażenia u ludzi

Zachorowania u ludzi spowodowane bakteriami *Enterococcus* obecnie stanowią poważny problem epidemiologiczny na całym świecie. Pomimo, iż dotychczas wyizolowano ponad 45 gatunków z przypadków chorobowych, to większość dotychczas opisanych epidemii związana jest ze szczepami *Enterococcus faecalis* oraz *Enterococcus faecies* i dotyczy głównie krajów wysokorozwiniętych. Aktualnie w patologii bakteryjnych jednostek chorobowych ludzi najważniejszy *Enterococcus faecalis* odpowiedzialny jest za około 75–80% zakażeń, natomiast *E. faecium* za około 20%. Inne gatunki izoluje się sporadycznie (Talaga i Bulanda 2015).

6.1 Sepsa

Sepsa jest definiowana jako zagrażająca życiu dysfunkcja narządów spowodowana nieprawidłową odpowiedzią organizmu na zakażenie bakteriami grupy *Enterococcus*. Na obraz kliniczny infekcji składają się: żółtaczką, hepatosplenomegalia, gorączka, wahania temperatury ciała, czasowy bezdech, rozdrażnienie oraz brak apetytu. Posocznicy mogą towarzyszyć też inne choroby o tej samej etiologii. Dolegliwość dotyka głównie noworodki, u których w pierwszych godzinach życia może prowadzić do kwasicy metabolicznej, wstrząsu, a nawet śmierci. Leczenie sepsy polega w szczególności na podawaniu antybiotyków pozajelitowo (Zapała i in. 2013).

6.2 Zakażenie dróg moczowych

Infekcja dróg moczowych (ZUM) jest najczęstszą dolegliwością wywołaną przez enterokoki i może występować samodzielnie jak i z różnymi zespołami klinicznymi. Na podstawie badań przeprowadzonych przez National Healthcare Safety Network uznano, że enterokoki zajmują trzecie miejsce pod względem liczby zakażeń dróg moczowych u pacjentów z cewnikami układu moczowego. Patogenne bakterie przedostają się z odbytu do ujścia cewki moczowej, następnie do pęcherza, a w rzadszych przypadkach do jednej lub obu nerek, gdzie namnażają się powodując bóle brzucha, krwiomocz, uczucie częstego parcia na pęcherz moczowy i pieczenie podczas mikcji. U chorego obserwuje się także utrudnienie prawidłowego odpływu moczu z nerki (zwykle spowodowane kamcią nerkową) lub pęcherza (u mężczyzny to najczęściej choroba gruczołu krokowego, czyli prostaty, a u kobiety - nieprawidłowości narządu rodowego), obecność cewnika w pęcherzu lub inna poważna choroba (np. cukrzyca). Leczenie ZUM opiera się na antybiotykoterapii oraz uzupełnianiu płynów i przestrzeganiu zasad higieny. W praktyce klinicznej często trudno jest

jednoznacznie ustalić przyczynę ZUM, dlatego w celu potwierdzenia zakażenia na tle *Enterococcus* wykonuje się badanie USG oraz cystoskopię (Agudelo Higuita i Huycke 2014).

6.3 Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Na wywołane przez patogenne szczepy *Enterococcus*, najbardziej narażone są noworodki, gdyż częstość występowania bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spada wraz z wiekiem. Do predyspozycji warunkujących możliwość zakażenia wskazuje się: zakażenie matki w czasie porodu, ciążę młodszą niż 37 tygodni, niską masę urodzeniową oraz przedłużony czas porodu od pęknięcia błon płodowych. Czynnikiem sprzyjającym jest także znaczenie innych czynników prowadzące do zaburzeń metabolicznych noworodka, tj. galaktozemia, niedotlenienie płodu i kwasica. Do charakterystycznych objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych należą: wysoka gorączka, napięte ciemiączko przednie, wymioty, osłabienie lub całkowity brak odruchu, wahania ciśnienia tętniczego krwi, drgawki, niedowład lub porażenia. Na podstawie dokładniejszych badań w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się pleocytozę, podwyższony poziom białka oraz obniżone stężenie glukozy. Wszystkie dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych powinny podlegać szczegółowym badaniom w okresie obserwacji po zakażeniu, w tym badaniu w kierunku utraty słuchu, zaburzeń neurologicznych oraz oceny etapów rozwoju (Agudelo Higuita i Huycke 2014; Różańska i in. 2013).

6.4 Zapalenie wsierdza

Wśród wszystkich przypadków zapalenia wsierdza około 20% powodują patogenne enterokoki, w szczególności *E. faecalis* i *E. faecium*. Zapalenie wsierdza to stan zapalny jam serca, zastawek lub większych naczyń krwionośnych, a także ciał obcych, które mogą znajdować się w obrębie serca i układu. Enterokoki zwykle powodują zapalenie wsierdza z lewej strony (zastawki mitralne lub aorty) i mogą wpływać na zastawki miejscowe oraz zastawki protetyczne. Choroba ma zazwyczaj łagodny przebieg i może występować jako powikłanie po posocznicy, jednak zakażenie może przerodzić się w formę ostrą powodująca szybkie niszczenie zastawek. Chory jest osłabiony, szybko się męczy, ma dreszcze, odczuwa bóle stawów. W badaniu lekarskim odnotowuje się u niego szumy w sercu. Leczenie opiera się na antybiotykoterapii. Źle zdiagnozowane i nieleczone zapalenie wsierdza prowadzi do zniszczenia wsierdza i aparatu zastawkowego, a tym samym niewydolności serca, która może wymagać wymiany zastawki, oraz zatorowości, szczególnie w mózgu (Adrych i in. 2013).

7. Leczenie i profilaktyka zakażeń na tle *Enterococcus*

Najważniejszym elementem walki z zakażeniem jest zdiagnozowanie czynnika chorobotwórczego oraz dobór odpowiedniej formy leczenia. Podstawowym elementem wykluczenia zakażenia na tle enterokokowym jest wykonywanie przesiewowych badań mikrobiologicznych, mających fundamentalną podstawę dla podjęcia właściwego leczenia. Ukierunkowana farmakoterapia jest konieczna w przypadku zakażeń szpitalnych jak poza szpitalnych. Z uwagi na to, iż wiele drobnoustrojów gatunku *Enterococcus* wykazuje oporność na leki o szerokim spektrum działania, determinujące znaczenie ma dobór odpowiedniego terapeutu. W leczeniu zakażeń enterokokami wielolekoopornymi, w tym opornymi na glikopeptydy skuteczne mogą okazać się antybiotyki wprowadzone stosunkowo niedawno do lecznictwa szpitalnego i są to: chinuprystyna/dalfoprystyna, linezolid, tigeicyklina, daptomycyna. Leki te są dopuszczone do leczenia tylko niektórych schorzeń i oporność na nie, nie jest jeszcze w pełni poznana (Chajęcka-Wierzchowska i in. 2017; O'Driscoll i Crank 2015).

Istotną kwestią w rozprzestrzenianiu się chorobotwórczych *Enterococcus* w środowisku jest właściwe przestrzeganie procedur profilaktycznych.

Wśród zalecanych zabiegów zapobiegawczych wymienia się:

- stosowanie się do ogólnych zasad higieny - mycie rąk, po korzystaniu z toalet, po powrocie do domu, po kontakcie ze zwierzętami lub środowiskiem ich bytowania oraz przed przygotowywaniem posiłków;
- dokładne mycie warzyw i owoców;

- kupowanie mięsa potwierdzonego badaniami weterynaryjnymi;
- korzystanie z wody kontrolowanej, posiadającej status wody do picia;
- zachowywanie zasad higieny osobistej, w szczególności w środowisku domowym i pracy, z uwagi na możliwość przeniesienia zakażenia;
- w placówkach szpitalnych - prawidłową dekontaminację powierzchni oraz sprzętu medycznego oraz edukację personelu
- przygotowanie strategicznego planu w zakresie wykrywania, zapobiegania oraz kontroli zakażeń i kolonizacji szczepami *Enterococcus* (Szczypta i in. 2016).

8. Podsumowanie

Najnowsze doniesienia literaturowe wykazują, że enterokoki zostały zidentyfikowane jako ważna przyczyna zakażeń szpitalnych jak i poza szpitalnych wywołanych głównie u ludzi. Patogenne bakterie powodują różne infekcje, w tym posocznice, zapalenie wsierdza i infekcje dróg moczowych. Zdolność *Enterococcus* do przetrwania przy szeregu niekorzystnych warunków oraz na szerokie zakresy środków przeciwdrobnoustrojowych powoduje, że są one obecne w niemal wszędzie (bydło, drób, woda, ścieki, żywność). Zakażenia wywołane przez patogenne szczepy są trudne do leczenia, a profilaktyczne zabiegi czasem nie są w pełni wystarczające. Przełomowym momentem w zapobieganiu zakażeniom na tle *Enterococcus* byłoby opracowanie lepszych metod diagnostyki i strategii terapeutycznych np. szczepionek.

9. Literatura

- Adrych D, Chmielewski M, Lichodziejewska-Niemierko M (2013) *Enterococcus faecalis* jako przyczyna zapalenia wsierdza i otrzewnej u pacjenta dializowanego otrzewnowo. *Forum Nefrologiczne* 6(2): 112–115.
- Agudelo Higuaita NI, Huycke MM (2014) Enterococcal Disease, Epidemiology, and Implications for Treatment Enterococci: From Commensals to Leading Causes of Drug Resistant Infection 1-35.
- Chajęcka-Wierzchowska W, Zadernowska A, Łaniewska-Trokenheim Ł (2017) Oporność na antybiotyki bakterii z rodzaju *Enterococcus* występujących w żywności. *Kosmos, Problemy Nauk Biologicznych, Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika* 66(314): 67-79.
- Dolka B, Chrobak-Chmiel D, Czopowicz M, i in. (2017) Characterization of pathogenic *Enterococcus cecorum* from different poultry groups: Broiler chickens, layers, turkeys, and waterfowl. *PLoS ONE* 12(9): e0185199.
- Dolka B, Szeleszczuk P (2012) Enterokokowa choroba zwyrodnieniowa stawów kręgosłupa u kur. *Medycyna Wet.* 68(3): 157-162.
- Dolka B, Szeleszczuk P (2013) Diagnostyka bakteriologiczna gatunków *Enterococcus* spp. istotnych w patologii drobiu. *Życie Weterynaryjne* 88(9): 763-768.
- Dolka B, Szeleszczuk P, Dolka I (2014) Zmiany w obrębie kręgosłupa w przebiegu zakażenia *Enterococcus cecorum* u kur. *Życie Weterynaryjne* 89(4): 339-341.
- Fisher K, Phillips C (2009) The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. *Microbiology* 155: 1749–1757.
- Ghasemi E, Mansouri S, Shahabinejad N (2016) Vaginal Colonization and Susceptibility to Antibiotics of Enterococci During Late Pregnancy in Kerman City, Iran. *Arch Clin Infect Dis.* 11(4):e35428.
- Golińska E, Tomusiak A, Gosiewski T, i in. (2013) Virulence factors of *Enterococcus* strains isolated from patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 19(23): 3562-3572.
- Hanchi H, Mottawea W, Sebei K, et al. (2018) The Genus *Enterococcus*: Between Probiotic Potential and Safety Concerns—An Update. *Frontiers in Microbiology* 9: 1791.
- Lisiecki P (2014) Lekooporność a wytwarzanie sideroforów u bakterii z rodzaju *Enterococcus* Med. Dośw. Mikrobiol. 66: 1 - 10.
- Łękowska-Kochaniak AE (2000) Enterokoki (paciorkowce kałowe)—probiotyki czy patogeny? *Post. Mikrobiol.* 39, 341-361.

- O'Driscoll T, Crank CW (2015) Vancomycin-resistant enterococcal infections: Epidemiology, clinical manifestations, and optimal management. *Infection and Drug Resistance* 8: 217–230.
- Prażmo E, Godlewska R, Kwaśny M, i in. (2016) Udział czynników wirulencji *Enterococcus faecalis* w rozwoju chorób miazgi i tkanek okołowierzchołkowych. *Post. Mikrobiol.* 55(3): 247–254.
- Rogers DG, Zeman DH, Erickson ED (1992) Diarrhea associated with *Enterococcus durans* in calves. *J. Vet. Diagn. Invest.* 4, 471-472.
- Różańska H, Lewtak-Piłat A, Osek J (2013) Enterokoki – bakterie o wielu obliczach. *Życie Weterynaryjne* 88(7): 562-564.
- Szczypta A, Talaga K, Bulanda M (2016) Enterokoki odporne na wankomycynę jako czynniki etiologiczne zakażeń związanych z opieką zdrowotną – chorobotwórczość i metody kontroli. *Hygeia Public Health* 51(2): 134-140.
- Talaga K, Bulanda M (2015) Czy enterokoki odporne na wankomycynę stanowią problem w polskich szpitalach? *Przegląd Epidemiologiczny* 69: 861-864.
- Zapała P, Dybowski B, Radziszewski P (2013) Posocznica moczowa, urosepsa. *Przegląd Urologiczny*, 1(77).

5. Postępowanie rehabilitacyjne u kobiet po leczeniu operacyjnym „per vaginam”

Rehabilitation treatment in women after surgical treatment "per vaginam"

Weronika Cyganik⁽¹⁾, Justyna Materna⁽²⁾, Maciej Kochman⁽³⁾

⁽¹⁾ Zakład Rehabilitacji i Fizjoterapii Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

⁽²⁾ Katedra Fizjoterapii, Wydział Medyczny, Wyższa Szkoła Informatyki i Zarządzania z siedzibą w Rzeszowie,

⁽³⁾ Katedra i Klinika Rehabilitacji i Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie,

Weronika Cyganik: wcyganik@wsiz.rzeszow.pl

Słowa kluczowe: rehabilitacja wewnątrzszpitalna, ginekologia, zabieg operacyjny przezpochwowy

Streszczenie

Rehabilitacja ginekologiczna stanowi integralną część opieki po operacyjnej pacjentki. W odróżnieniu od zabiegu operacyjnego postępowanie rehabilitacyjne będzie w głównej mierze zależne od przeprowadzonego zabiegu. Kluczowe kryterium wyboru metody operacyjnej „per vaginam” stanowią wskazania m.in.: zaburzenia statyki narządów (wypadanie lub obniżenie pochwy i macicy), wysiłkowe nietrzymanie moczu II stopnia, nowotwory szyjki macicy lub sromu, stany zapalne szyjki macicy, czy niektóre wady rozwojowe narządów płciowych.

Rozwój rehabilitacji ginekologicznej nastąpił dopiero na przestrzeni kilkunastu lat, natomiast posiada ona silne fundamenty sięgające jeszcze czasów starożytnych. Szukiewicz podaje pierwsze udokumentowane źródło zastosowania kinezyterapii oraz masażu dopiero na przestrzeni ubiegłego wieku w latach 20. (Niemcy). Najstarsze wzmianki dotyczące ginekologii pochodzą z Kahun - Papyrus, ok. 2000 lat przed Chrystusem. Papirus Edwina Smitha (1600 lat przed Chrystusem) obejmuje przede wszystkim problematykę chirurgiczną.

Operacje przezpochwowe (per vaginam) w głównej mierze zyskały na zainteresowaniu głównie na początku XX wieku przy wykonywaniu histerektomii. W szczególności preferowano wykonanie laparotomii (Ameryka oraz Europa), pomimo tego istniała grupa zwolenników potrafiących umiejętnie wykonać zabieg przez pochwę. Najczęstszym czynnikiem do wykonania operacji usunięcia macicy są mięśniaki macicy lub obfite krwawienia maciczne.

Mocną stroną operacji per vaginam jest brak powstawania blizn po nacięciu powłok brzusznych. Metoda przezpochwowa stanowi dla pacjentek nieznaczny uraz, co przekłada się również na mniejsze ryzyko utraty krwi. Kolejną zaletą operacji per vaginam jest, ponadto mniejsze ryzyko powikłań, ze względu na oddziaływanie na małą powierzchnię. W okresie 1928 – 1938 w Wielkiej Brytanii Vivian Bartley Green-Armytage przeprowadził ponad 500 operacji przezpochwowych, gdzie śmiertelność nie przekroczyła 1,2% a przy tym całkowicie wyeliminował występowanie powikłań urologicznych (Wicherek i in. 2016).

Cel pracy: Przedstawienie procesu postępowania rehabilitacyjnego u kobiet po operacyjnym leczeniu „per vaginam”.

1. Wstęp

Pierwsze udokumentowane w Polsce zastosowanie fizjoterapii w ginekologii i położnictwie przypada na okres drugiej połowy XIX w., gdzie w krajach europejskich wykorzystano fizykoterapię zdecydowanie wcześniej. Leczenie operacyjne jest stosowane głównie u kobiet, u których leczenie zachowawcze nie przyniosło oczekiwanych rezultatów lub było bezskuteczne. Operację ginekologiczną wykonuje się przez powłoki brzuszne (*laparotomia*) lub przez pochwę (*per vaginam*). Sposób wyboru metody operacji uzależniony jest od przyczyny oraz wskazania do wykonania zabiegu (Kozłowska i Curyło 2013).

Obecnie zabiegi operacyjne stanowią podstawową metodę postępowania leczniczego, pomimo intensywnego rozwoju nauk medycznych. Wykorzystywanie metody endoskopowej (*laparoskopii*) zmniejsza czas pobytu pacjentki w szpitalu, a tym samym stanowi szybszy powrót do

pełnej aktywności życiowej, również jest metodą bardziej oszczędzającą. Istotnym elementem przeprowadzenia zabiegu operacyjnego jest otrzymanie świadomej zgody pacjentki, której w sposób rzetelny oraz jasny zostaną przedstawione cele, metody, czas trwania kompleksowego leczenia, a tym samym korzyści wynikające z przedstawionych metod uzależnionych od jednostki chorobowej (Szukiewicz i in. 2012).

Przed wykonywanym zabiegiem pacjentka poddawana jest szeregowi badań, zarówno obrazowych, jak również biochemicznych (w zależności od wybranej metody leczenia). Jest to podstawowa procedura umożliwiająca dokładną diagnozę stanu ogólnego pacjentki, w celu wyeliminowania powikłań mogących wystąpić podczas operacji, jak również po zabiegu (Postawski i in. 2008).

Najczęściej zagrożenie pooperacyjne obejmuje pacjentki ze schorzeniami przewlekłymi związanymi z układem sercowo-naczyniowym oraz oddechowym, jak również z zaburzeniami przemiany materii. Ma to istotne znaczenie dla całego zespołu terapeutycznego pacjentki, ponieważ największe ryzyko powikłań zwłaszcza tych niebezpiecznych dla życia występuje w grupie kobiet z chorobami układu krążenia. W tych przypadkach wprowadza się antybiotykoterapię oraz profilaktykę przeciwzakrzepową. Drugą przyczynę powikłań po zabiegu stanowią choroby układu oddechowego (Pasquina i in. 2006).

W przeważającej mierze pacjentki do zabiegów ginekologicznych układane są w pozycji Trendelenburga, gdzie głowa znajduje się poniżej poziomu klatki piersiowej oraz miednicy. W wyniku czego zmniejsza się całkowita pojemność płuc oraz zwiększa się ryzyko zastoju żylnego. Czynniki wpływającymi dodatkowo na wystąpienie powikłań płucnych stanowią: czas trwania operacji, czasowe unieruchomienie oraz przyjmowane leki znieczulające (Osuch i Timorek-Lemieszczuk, 2012).

Niewątpliwie znaczącą rolę w tym okresie będzie odgrywała rehabilitacja zarówno przed zabiegiem, jak również po operacji. W myśl zasady Polskiej Szkoły Rehabilitacji, należy pacjentce zapewnić kompleksową opiekę pooperacyjną, ale również wcześniej wdrożyć rehabilitację. Głównym zadaniem fizjoterapii po operacji będzie zapobieganie powstawaniu powikłań zakrzepowozatorowych lub wynikających ze strony układu oddechowego.

Według Szukiewicza wystąpienie zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych wynikające z operacji ginekologicznej stanowi od 5-25 %. Do standardowych metod rehabilitacji przeciwzakrzepowej należy wczesne rozpoczęcie uruchamiania pacjentek, zastosowanie pończoch o zróżnicowanym ucisku oraz możliwość zastosowania presoterapii (Szukiewicz 2012).

Najistotniejszym elementem rehabilitacji okołoperacyjnej jest wprowadzenie ćwiczeń przeciwzakrzepowych, oddechowych oraz ogólnokondycyjnych. Podstawowym celem rehabilitacji jest zniesienie lub zminimalizowanie wystąpienia powikłań ze strony układu oddechowego oraz sercowo-naczyniowego.

Rehabilitacja powinna obejmować przygotowanie przed operacyjne pacjentki, następnie prowadzenie rehabilitacji po wykonanym zabiegu z dostosowaniem odpowiednich metod w zależności od sposobu wykonania operacji. Następnym krokiem jest kontynuacja leczenia rehabilitacyjnego ambulatoryjnie, w domu pacjentki lub sanatoryjnie.

Prawidłowo prowadzona fizjoterapia i kompleksowa opieka okołoperacyjna, umożliwiają szybszy powrót do sprawności sprzed zabiegu oraz zmniejszają ryzyko wystąpienia powikłań (Fijałkowski i in. 2009).

2. Opis zagadnienia

W ginekologii operacyjnej wyróżnia się trzy metody wykonania zabiegu. Laparotomia z dojścia brzuszego poprzez otwarcie powłok brzusznych cięciem poprzecznym lub podłużnym. Cięcie poprzeczne wykonywane jest nad spojeniem łonowym, natomiast podłużne od spojenia łonowego wzdłuż linii prostej do pępka. Kolejną metodą coraz częściej popularną jest laparoscopia, polegająca na wprowadzeniu przez nacięcie przez łonowe wzornika oraz endoskopu. Ostatnią metodą operacji jest zabieg wykonywany przez nacięcie ścian pochwy (per vaginam) (Opala i in. 2006).

Postępowanie przedoperacyjne ma głównie za zadanie zapoznanie pacjentki z specyfiką rehabilitacji prowadzonej po wykonanym zabiegu, polega na przedstawieniu ćwiczeń, metodyki oddychania, techniki efektywnego kaszlu oraz prawidłowej pionizacji. Podstawowym zadaniem jest zapobieganie i leczenie zmian oraz powikłań powstałych na skutek przebytej operacji. Pierwszy etap fizjoterapii najlepiej rozpocząć jeszcze we wczesnym okresie przed operacyjnym. Ułatwi to prowadzenie rehabilitacji po zabiegu oraz umożliwi wdrażanie sukcesywnie nowych etapów rehabilitacji. Z kolei uświadamia również pacjentkę, jaki będzie przebieg leczenia i powrót do pełnej aktywności (Szczegielniak i in. 2007).

Fizjoterapia nakierowana jest na ćwiczenia oddechowe, przeciwzakrzepowe, naukę prawidłowej zmiany pozycji w łóżku oraz pionizację pacjentki. Do zadań kinezyterapeutycznych zaliczyć należy: ćwiczenia ogólnokondycyjne, ćwiczenia przeciwzakrzepowe (usprawniające krążenie krwi), edukację prawidłowego oddechu (po operacji *per vaginam* pacjentka może wykorzystać tor mieszany), naukę prawidłowego udrażniania dróg oddechowych oraz wykształcenie u pacjentki odruchu prawidłowego wstawania z łóżka oraz obrotów na boki. W tym okresie, również uczy się pacjentkę prawidłowego napięcia i rozluźniania mięśni dna miednicy (Woźniewski i Kołodziej 2006; Woźniewski 2012 ; Dumoulin i Hay-Smith 2010).

Wprowadzenie odpowiednio wcześniej kinezyterapeutyczne oraz psychofizyczne przygotowanie pacjentki zmniejsza ryzyko powikłań, związanych przede wszystkim z długotrwałym unieruchomieniem wpływającym na nieprawidłową aktywność pojedynczych układów, czy powstawaniu zrostów pooperacyjnych. Powikłania ze strony układu oddechowego nie występują zbyt często, natomiast negatywnie wpływają na sam przebieg po zabiegu. W wyniku bólu pochodzącego z rany pooperacyjnej zmniejszeniu ulega wentylacja płuc, oddech staje się bardziej płytki, a tym samym pacjentka obawia się odkrztusić zalegającą wydzielinę. Bardzo ważne jest wdrożenie ćwiczeń oddechowych zwłaszcza w grupie pacjentek palących, gdyż ryzyko powstawania powikłań pooperacyjnych zwiększa się 5-6 krotnie. Istotny wpływ ma również wiek pacjentki, ponieważ zwiększa się ryzyko wystąpienia niedodmy lub zapalenia płuc. Niebezpieczeństwo powstania powikłań ze strony układu oddechowego występuje częściej u pacjentek ze stwierdzoną otyłością, zakrzepicą żylną, czy wzdęciami brzuszными. W przypadku powikłań zakrzepowo-zatorowych powszechnie stosuje się pończochy przeciwżylakowe lub wykonuje się bandażowanie. Poprawnie wykonane bandażowanie kończyn dolnych przyniesie oczekiwane rezultaty. Prawidłowo dopasowany bandaż nie odkształca się oraz nie powstają bruzdy. Do pobudzenia powstałych zatorów żylnych wykorzystuje się bandaże elastyczne z krótkim naciągami, czego wynikiem jest brak powstawania obrzęków. Największy ucisk powinien być kierowany od stóp, sukcesywnie ku górze ulegając zmniejszeniu. Kończyn dolna podczas bandażowania powinna być ułożona w tak zwanej pozycji drenażowej.

Zdecydowanie ważną rolę będzie odgrywać wczesne uruchomienie pacjentki oraz pionizacja po utwierdzeniu się, że nie występują przeciwwskazania. Wdrożenie ćwiczeń można zacząć już w I dobie po zabiegu operacyjnym, po wykonaniu zestawu ćwiczeń w łóżku pacjentka przechodzi do pionizacji. Początkowo u pacjentki mogą pojawiać się zawroty głowy, nudności, a nawet omdlenia. Dodatkowym problemem dla pacjentki jest sam ból związany z blizną pooperacyjną, ból krocza, jak również krwawienie z pochwy. Kolejnym etapem pionizacji jest oszczędny na początku spacer z asekuracją fizjoterapeuty, tylko i wyłącznie gdy podczas pierwszej próba pionizacji przebiegła pomyślnie. Podczas pionizacji ważna jest prawidłowa postawa pacjentki.

Kobiety po zabiegu operacyjnym przezpochwowym nie powinny przechodzić do siadu przez kilka dni. Ma to istotne znaczenie, ponieważ nie dochodzi do nadmiernej obciążenia mięśni dna miednicy, a tym samym nie powoduje to dodatkowego dyskomfortu w okolicy krocza. Z tego powodu pionizację prowadzi się z ominięciem pozycji siadania. Wyróżnić można dwa sposoby prawidłowego wstawania z łóżka. Pierwszy polega na przejściu z leżenia tyłem do pozycji leżenia na boku i po opuszczeniu podudzi poza kozetkę, wykonuje się podpór na przedramieniu z przejściem od razu do pozycji stania z pominięciem fazy siedzenia. Drugi sposób sprowadza się do przejścia z leżenia tyłem do kłęk podpartego, a następnie po zbliżeniu się do brzegu kozetki, powolnym opuszczaniu kończyn dolnych i przejściu do pozycji stojącej.

U pacjentek po zabiegu per vaginam, również prowadzi się ćwiczenia oddechowe. W tym przypadku można wykorzystać tor mieszany (przeponowy lub piersiowy). Po laparotomii głównie wykorzystuje się tor piersiowy. W przypadku zalegania wydzieliny stosuje się metodę efektywnego odkaszczania, ćwiczenia oddechowe prowadzone z oporem lub oklepywanie, jeżeli nie występują przeciwwskazania. Istotne w rehabilitacji jest nauczenie pacjentki prawidłowego odkaszczania. Odpowiednia pozycja pacjentki podczas odkaszczania wydzieliny odgrywa również dużą rolę. Należy przyjąć pozycję półsiedzącą, mniej więcej pod kątem 45°, kończyny dolne zgięte w stawach biodrowych oraz kolanowych. Dzięki tej pozycji dochodzi do rozluźnienia mięśni brzucha. W tej samej chwili pacjentka podciąga do góry pochwę i odbył, ma to za zadanie ustabilizować mięśnie dna miednicy. Dopiero po wykonaniu tych czynności może wykonać wdech nosem, a dopiero na samym szczycie wydechu odkaszczanie. Ważnym elementem rehabilitacji jest przygotowanie pacjentki do wykonania bezpiecznej zmiany pozycji w łóżku po zabiegu. Polega ona głównie na wykonaniu obrotu całym ciałem przy rozluźnionych mięśniach brzucha. U kobiet po zabiegu per vaginam wykonanie zamiany pozycji można wykonać już w zerowej dobie, bez szczególnego informowania, zaleceń. (Majchrzycki i in. 2012; Kozłowska i Curyło 2013).

Najważniejszą rolę w rehabilitacji stanowi odpowiednie przygotowanie kobiety do wykonywania ćwiczeń mięśni dna miednicy. Są one w szczególności ważne u kobiet po zabiegach operacyjnych per vaginam, ale również stanowią alternatywę dla kobiet po porodach naturalnych, czy porodach zabiegowych oraz po zabiegach laparotomii. Stanowią swoista ochronę przed wypadaniem lub obniżaniem się narządu rodniczego oraz pęcherza, jak również składają się na profilaktykę nietrzymania moczu. Na samym początku pracy z pacjentką wprowadza się ćwiczenia wzmacniające poprzez skurcz izometryczny (mięśni pośladków, przywodzicieli ud, brzucha). Dopiero po opanowaniu przez kobietę zamierzonych celów na początku rehabilitacji przechodzimy do ćwiczeń czynnych dna miednicy przy jednoczesnym rozluźnieniu mięśni brzucha, pośladków oraz przywodzicieli ud. W następnym etapie ćwiczenia mięśni dna miednicy kontynuuje się w pozycji stojącej.

W rehabilitacji po operacyjnej per vaginam stosuje się postępowanie w trzech okresach. Można wyróżnić następujące etapy:

- Okres pierwszy – trwa od 0-2 doby;
- Okres drugi – trwa od 3-4 doby;
- Okres trzeci – trwa od 5-6 doby.

W pierwszym etapie rehabilitację rozpoczyna się po 12 -24 godzinach, uwzględniając wiek pacjentki, ogólny stan psychofizyczny, jak również rodzaj zabiegu i jego obszerność, wystąpienie powikłań związanych z zabiegiem operacyjnym oraz choroby współistniejące. W pierwszej dobie wykonuje się ćwiczenia części dystalnych z uwagi na szwy w obrębie kroczka nie aktywuje się mięśni brzucha oraz prowadzony ruch wykonuje się w niepełnym zakresie- głównie odwodzenie i zgięcie kończyn dolnych. Wprowadza się również ćwiczenia przeciwzakrzepowe, ćwiczenia mięśni szyi i karku, ćwiczenia oddechowe, a także metodę efektywnego odkaszczania, czy zmiany pozycji. Ćwiczenia można wykonywać w pozycji leżenia tyłem, przodem oraz na boku, czas trwania od około 20-30 min. W drugiej dobie powtarza się ćwiczenia z pierwszego okresu. Jeżeli nie na tym etapie nie występują przeciwwskazania do wykonania pionizacji, wykonujemy ćwiczenia w pozycji stojącej. Pionizację wykonuje się z pominięciem siadu, natomiast przejście do pozycji leżenia odbywa się w sposób analogiczny. Jeżeli pacjentka została pionizowana przechodząc do klęku podpartego to czynność tą przeprowadzamy w odwrotnej kolejności, natomiast z leżenia bokiem pacjentka wchodzi na łóżko poprzez ułożenie się na boku. W trzeciej dobie ponawia się ćwiczenia prowadzone w pierwszej i drugiej dobie. Prowadzi się ćwiczenia izometryczne mięśni dna miednicy, prostych brzucha oraz czynne mięśni skośnych brzucha. W kolejnych etapach postępowanie rehabilitacyjne jest podobne do poprzednich okresów z włączeniem ćwiczeń specjalistycznych. W szóstej dobie, jeżeli nie występują powikłania po zabiegu, pacjentka zostaje wypisana po usunięciu szwów. Opuszcza oddział ginekologiczny z zaleceniami do domu. Ważna jest edukacja pacjentki przed wypisem oraz opracowanie indywidualnego zestawu ćwiczeń. (Fijałkowski i in. 2009).

3. Przegląd literatury

Celem niniejszego opracowania była analiza obowiązującej literatury, w celu przybliżenia postępowania rehabilitacyjnego wewnątrzszpitalnego u kobiet po zabiegach per vaginam. Uwzględniono zarówno anglojęzyczne publikacje, jak również krajowe z okresu od 2001 roku do 2018 roku. W przeglądzie literatury włączono publikacje profesora Fijałkowskiego, dr. hab. Szukiewicza oraz dr Kozłowskiej. Informacje pochodzące z anglojęzycznych artykułów zostały zaczerpnięte z bazy PubMed oraz Przeglądu Menopauzalnego.

Operacja ginekologiczna może przebiegać w dwóch trybach: planowanym i nieplanowanym. Niezwłocznie wykonuje się zabiegi zagrażające życiu i zdrowiu. Natomiast zabiegi planowe wykonywane są w określonym czasie, głównie dotyczą chorób, gdzie jakość życia ulega pogorszeniu lub są to schorzenia onkologiczne. Zabiegi planowane umożliwiają wcześniejsze, kompletne przygotowanie pacjentki.

Wybór metody uzależniony jest od warunków m.in. specjalistycznego sprzętu, kompetencji operatora oraz zaawansowania choroby. Laparotomia cięciem prostym jest najszybszą i najmniej krwawą metodą, natomiast niesie za sobą ryzyko powikłań m.in. związanych z zakażeniem rany, widoczną blizną, możliwością rozejścia się rany pooperacyjnej, a tym samym wykształceniem się przepukliny w ranie pooperacyjnej. Cięcie poprzeczne zmniejsza ryzyko wystąpienia przepukliny lub rozejścia rany, natomiast sprowadza się do powstania silniejszych dolegliwości bólowych oraz wytworzenia się krwawiaków. Według Grzelaka zabiegi z dostępu per vaginam częściej wykonuje się u kobiet otyłych, gdzie proces gojenia rany może ulec pogorszeniu. Technika wymaga zarówno odpowiedniego doświadczenia specjalisty, jak również precyzji w wykonywanych ruchach manualnych. (Grzelak 2015) Do zalet tej metody można zaliczyć małą inwazyjność, brak blizny pooperacyjnej oraz szybszy powrót do pełnej aktywności po zabiegu pacjentki co wiąże się również z mniejszymi kosztami. Wybór metody przezpochwowej jest głównie skierowany do pacjentek nieonkologicznych.

Według profesora Baranowskiego przeszkodą do wykonania tego zabiegu jest niedostateczne wyposażenie w specjalistyczny sprzęt oraz konieczność przeszkolenia personelu operacyjnego. Wielu lekarzy odradza pacjentkom poddania się zabiegowi per vaginam przy histerektomii między innymi ze względu na zwiększone ryzyko wypadania, czy obniżania ścian pochwy, co według profesora Baranowskiego wynika z nieświadomości i braku odpowiedniego przeszkolenia kadry. W przeciwieństwie do laparotomii w zabiegu histerektomii waginalnej zachowywany jest pierścień okołoszyjkowy, co zmniejsza ryzyko wypadania ścian pochwy (Giżyńska i in. 2018).

Według Majchrzyckiego postępowanie rehabilitacyjne w okresie przedoperacyjnym nie odbiega od przedstawionego. Podkreśla również, że niezależnie od zabiegu istotną rolę odgrywa zapobieganie powstawaniu powikłań (Majchrzycki i in. 2012).

Usprawnianie rehabilitacyjne w okresie pooperacyjnym powinno być wdrożone możliwie jak najwcześniej. Pozytywnie oddziałuje na procesy gojenia rany pooperacyjnej, a także zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań, jak również ilość płynu wysiękowego ulga znacznemu wchłonięciu. Według Fijałkowskiego oraz Szukiewicza prowadzone są ćwiczenia wyuczone jeszcze przed wykonaniem zabiegiem (Fijałkowski i in., 2009).

Woźniewski i Kołodziej zwracają jeszcze uwagę na zweryfikowanie siły mięśniowej w okolicy wykonanego cięcia, jak również sprawdzenie elastyczności i ruchomości blizny. (Woźniewski i Kołodziej 2006). Według Trojan i współautorów należy unikać we wczesnym etapie rehabilitacji pooperacyjnej ćwiczeń statycznych lub wykonywanych na długich dźwigniach, a także ukierunkowanych na mięśnie brzucha, ponieważ w tym okresie będą stanowić dla pacjentki obciążenie. Woźniewski podkreśla, że po zabiegu per vaginam nie wykonuje się zgięcia i odwodzenia w stawach biodrowych, jak również ćwiczeń mięśni brzucha (Trojan i in. 2005).

Mobilizację blizny wykonuje się u pacjentek po okresie około 3 tygodni, czyli po pełnym zagojeniu się blizny. Następuję już w okresie szpitalnym, gdzie pacjentka może zostać skierowana na dalsze leczenie ambulatoryjne, sanatoryjne lub domowe. W tym okresie również prowadzi się ćwiczenia ukierunkowane na wzmocnienie mięśni dna miednicy. Według Biedmead i Cardozo istotne

jest również włączenie nauczania pacjentki napinania i rozluźniania mięśni dna miednicy jeszcze w okresie przed operacyjnym. Strupińska oraz Steciwko podkreślają, że zrezygnowanie z prowadzenia ćwiczeń mięśni dna miednicy sprawi, że pacjentka wróci do stanu początkowego, dlatego tak ważne jest wdrożenie ćwiczeń przez okres co najmniej 6 tygodni. (Bidmead i Cardozo 2001; Steciwko 2004).

4. Podsumowanie i wnioski

Pacjentki po zabiegach chirurgicznych, niezależnie od metody wymagają podjęcia kompleksowej opieki medycznej. Istotne jest, aby rehabilitację rozpocząć odpowiednio wcześniej i dostosować do wykonanego zabiegu.

Zasadniczym celem pracy było przedstawienie kompleksowego usprawniania pacjentek po zabiegu per vaginam. Rehabilitacja umożliwi zwiększenie siły mięśniowej, przywrócenie utraconej mobilności stawów, w wyniku czego ryzyko wystąpienia stanów zapalnych ulega zmniejszeniu.

Laparotomia jest klasycznym sposobem operacji, natomiast niesie ze sobą ryzyko wielu powikłań, natomiast metoda przezpochwowa jest metodą mniej inwazyjną. W przypadku operacji ginekologicznych występuje ryzyko wystąpienia zaburzeń ze strony układu mięśniowo-powięziowego, spowodowane zrośnięciem się tkanek, a także układu moczowego, oddechowego, krążeniowo-sercowego.

Zbieg per vaginam jest mniej bolesny dla samej pacjentki w wyniku wykonania tylko jednego cięcia, natomiast w przypadku laparotomii odczucia bólowe są znacznie większe. Po zabiegu przezpochwowym pacjentka powraca do pełnej aktywności dużo szybciej, co wiąże się również z skutkami ekonomicznymi. Mniejsze jest również ryzyko wypadania pochwy, niż przy w przypadku klasycznej laparotomii wykonywanej przy histerektomii. Przy zabiegu przez powłoki brzuszne jest większe prawdopodobieństwo utraty krwi, a tym samym powstanie powikłań. Droga przezpochwowa stanowi mniejsze prawdopodobieństwo urazu oraz mniejsze ryzyko powikłań.

Proces usprawniania wewnątrzszpitalnego powinien być kompleksowy, indywidualny dla każdej pacjentki, jak również powinien opierać się na współpracy całego zespołu terapeutycznego. W czesne rozpoczęcie rehabilitacji oraz jej kontynuowanie pozwoli na osiągnięcie najlepszych rezultatów u pacjentek po zabiegach ginekologicznych.

5. Literatura

- Bidmead , Cardozo L (2001) Preparation for surgery. Medical Media Ltd: 469-478,
Domasławski Z (2007) Wprowadzenie do medycyny: 20-55,
Dumoulin C, Hay-Smith J (2010) Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women (Review). The Cochrane Colaboration: 1-52.
Fijałkowski W, Michalczyk H, Markowska R i in. (2009) Rehabilitacja w położnictwie i ginekologii. Seria D Rehabilitacja: 157-162,
Giżyńska U, Matyszczak G, Piwowarska H (2018) Histerektomia waginalna – zero blizn i mniejsze koszty. Gazeta Częstochowska, 49:1396 ,
Grzelak W (2015) Analiza czynników mających wpływna jakość świadczeń zdrowotnych w ginekologii operacyjnej. Katedra Zdrowia Matki i Dziecka Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu: 11-14,
Kozłowska J, Curyło M (2013) Rehabilitacja w ginekologii i położnictwie - część praktyczna: 63-67,
Kubicki J (2012) Historia cięcia cesarskiego. Puls Uczelni, 6:17-19,
Opala T, Woźniak J, Skrzypczak B i in. (2006) Ginekologia, podręcznik dla położnych, pielęgniarek i fizjoterapeutów: 319-328,
Pasquina P, Tramer MR, Granier JM et. al (2006) Respiratory physiotherapy to prevent pulmonary complications after abdominal surgery: a systematic review. Chest 130,6: 1887-1899,
Postawski K, Rechberger T, Gałęcka – Josse M et al. (2008) Przygotowanie pacjentek do operacji uroginekologicznych. Przegląd Menopauzalny. 1: 13-17,

- Steciwo A (2004) Fizjoterapia w chorobach układu moczowo-płciowego: 74-96,
Szczegielniak J, Krajczy M, Bogacz K i in. (2007) Kinesiotaping w fizjoterapii po zabiegach chirurgicznych w obrębie jamy brzusznej. Fizjoterapia Polska, 3: 299-307,
Szukiewicz D (2012) Fizjoterapia w ginekologii i położnictwie: 71-74,
Trojan G, Jaźwa P, Kultys J (2005) Rola i miejsce współczesnej fizjoterapii w leczeniu pacjentów chirurgicznych. Przegląd Medyczny Uniwersytetu, 1: 71-76,
Wicherek Ł, Kojs Z, Brębowicz G (2016) Ginekologia onkologiczna: 7-19,
Woźniewski M (2012) Fizjoterapia w onkologii: 224-226
Woźniewski M, Kołodziej J (2006) Rehabilitacja w chirurgii: 48-51, 182-205.

6. Charakterystyka roślin z rodziny Amaryllidaceae – zastosowanie w lecznictwie

Characteristics of plants from the *Amaryllidaceae* family - use in medicine

Aleksandra Dymek⁽¹⁾, Magdalena Dymek⁽¹⁾, Gabriela Widelska⁽²⁾, Dominik Straszak⁽³⁾, Monika Drózd⁽⁴⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Farmakognozji z Pracownią Roślin Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra Chemii, Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁴⁾Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Tomasz Mroczek

Aleksandra Dymek: aleksandra.dymek91@interia.pl

Słowa kluczowe: *Amaryllidaceae*, galantamina, acetylocholina, acetylocholinoesteraza

Streszczenie

Rośliny należące do rodziny *Amaryllidaceae* oraz związki w nich obecne są od dawna wykorzystywane w leczeniu różnych chorób. Stosowane były w lecznictwie ludowym, a obecnie ich popularność związana jest z leczeniem chorób neurodegeneracyjnych. Główne rodzaje roślin z tej rodziny to: *Galanthus* (z łac. gala- mleko, anthus- kwiat) oraz *Narcissus* (z łac. narkao- odurzać), które używane były do pozyskiwania głównego alkaloidu- galantaminy, związku należącego do grupy alkaloidów izochinolinowych. Związek ten posiada istotny wpływ na hamowanie aktywności acetylocholinoesterazy: enzymu, który odpowiedzialny jest za rozkład jednego z neuromediatorów jakim jest acetylocholina. W obrębie mózgu dochodzi do zmian polegających na odkładaniu się patologicznie zmienionych białek oraz zaburzeń w gospodarce neuroprzekaźników. Zaburzenia w przewodnictwie impulsów nerwowych układu cholinergicznego jest przyczyną zmian w zachowaniu i niezdolności do wykonywania czynności życiowych. Poznanie powyższych mechanizmów odpowiedzialnych za powstawanie i rozwój choroby Alzheimera (zaburzenie równowagi w układzie cholinergicznym) stało się podstawą do prac nad poszukiwaniem substancji leczniczych stosowanych w tym schorzeniu. Strategia leczenia polega na zwiększeniu stężenia acetylocholino (ACh) w obszarach mózgowych. Uzyskuje się to najczęściej poprzez hamowanie rozkładu tego neuroprzekaźnika. Działający w ten sposób alkaloid - galantamina, znalazł również zastosowanie w leczeniu choroby Parkinsona, choroby Picka, rwie kulszowej, polineuropatiach oraz miastonii.

1. Wstęp

Rodzina *Amaryllidaceae* (amarylkowate) należąca do grupy roślin okrytozalążkowych, to głównie rośliny zielne, wieloletnie i bulwiaste. Jest to bogata rodzina licząca ponad 1000 gatunków zamieszkujących rozległe tereny różnych siedlisk, kiedyś szczególnie Europy i Afryki Północnej. Swoją nazwę zawdzięczają rodzajowi *Amaryllis* (Tab.1.). Ze względu na swoje liczne właściwości rośliny te stosowane były w lecznictwie ludowym, a ich rosnąca ostatnio popularność związana jest z leczeniem chorób cywilizacyjnych XX i XXI wieku głównie chorób neurodegeneracyjnych takich jak: choroba Parkinsona czy choroba Alzheimera. Terapeutyczne zastosowanie i wielokierunkowe działanie w różnych jednostkach chorobowych rośliny amarylkowate zawdzięczają bogatemu składowi chemicznemu. Istotną rolę odgrywają tu alkaloidy, związki które cechują się różnorodnością budowy, a także silną aktywnością biologiczną. Szczególne zainteresowanie wzbudziły one poprzez swoje właściwości hamowania aktywności enzymu acetylocholinoesterazy (AChE), czego przykładami są sangwinina, likoryna i najszerzej stosowana w lecznictwie galantamina, na której się

głównie skupimy w tej pracy. Związki o tych cennych właściwościach pozyskiwane były z gatunków z rodziny *Amaryllidaceae*: *Galanthus species* (*Galanthus woronowii*), *Narcissus* (*Narcissus Hawera*, *Narcissus jonquilla*) *Leucojum species* (szczególnie *Leucojum aestivium*) już w starożytności. Obecnie opracowywane są metody biosyntetycznego otrzymywania galantaminy. Badania nad jej aktywnością rozpoczęły serię badań wykorzystujące do tego celu obecność zwierząt (myszy, szczurów), a nawet ludzkich ochotników (Heinrich i Teoh 2004; Jin i Xu 2013).

Otrzymywanie nowych związków pochodzenia roślinnego staje się dużym wyzwaniem dla współczesnej nauki, pozwalając na izolację i identyfikację nowych związków o lepszych właściwościach biologicznych i mniejszej ilości działań niepożądanych.

2. Opis zagadnienia

Rośliny z rodziny amarylkowatych (*Amaryllidaceae*) należą do typowych przedstawicieli roślin jednoliściennych - *Liliopsida* (Szweykowska i Szweykowski 2006). Jest to bogata rodzina licząca około 75 rodzajów i ponad 1000 gatunków szeroko rozpowszechnionych na wielu kontynentach.

Tab.1. Systematyka rodziny *Amaryllidaceae* [4-Szwejk].

| Jednostka systematyczna | Nazwa łacińska | Nazwa polska |
|-------------------------|----------------|-----------------|
| Królestwo | Plantae | Rośliny |
| Gromada | Magnoliophyta | Okrytozalążkowe |
| Klasa | Liliopsida | Jednoliścienne |
| Podklasa | Liliidae | Liliowe |
| Nadrząd | Lilianeae | Liliopodobne |
| Rząd | Amaryllidales | Amarylkowce |
| Rodzina | Amaryllidaceae | Amarylkowate |

Tereny, które sobie upodobała to okolice podgórskie, łąki, lasy czy skały nad rzekami. Rodzime siedliska dzikich odmian z rodziny *Amaryllidaceae* to pierwotnie tereny Afryki, a w późniejszych latach rozprzestrzeniła się również na inne kontynenty: Amerykę Południową, Australię czy Europę. Większość z nich wyrasta z cebulek, wykluczając tylko niewiele gatunków jak *Agapathus*, *Scadoxus* czy *Clivia*, które wyrastają z podziemnych łodyg - kłaczy. *Amaryllidaceae* to rodzina obejmująca wiele roślin ozdobnych, w tym liczne odmiany hodowlane, uprawiane ze względu na piękne kwiaty, ukazujące się na wiosnę jesień czy zimę. Przykładami takich kwiatów są żonkile, narcyzy, śnieżyczki czy przebiśniegi. Rośliny należące do licznych gatunków z tej rodziny występujące na większości kontynentów to głównie endemity, które związane są z konkretnymi siedliskami. Ponadto postępujące wycinanie lasów, osuszanie bagien i urbanizacja terenu doprowadziły do tego, że wiele gatunków amarylkowatych jest zagrożonych wyginieciem. Dlatego niektóre z nich objęte są ochroną np. *Galanthus nivalis* - (*śnieżyczka przebiśnieg*) gatunek, który został włączony w 1946 roku do ustawowej ochrony, a do 2014 roku znajdował się pod ścisłą ochroną (Rozporządzenie Ministra Środowiska 2014). Jednak w niektórych z nich obecne są substancje roślinne wykazujące silne działanie na organizm ludzki. Już od czasów starożytnych rośliny z rodziny *Amaryllidaceae* były stosowane jako skuteczne środki lecznicze zwalczające wiele chorób. W krajach afrykańskich w medycynie ludowej cebulki roślin amarylkowatych oraz ich liście wykorzystywane były w leczeniu ran w postaci okładów, oraz w leczeniu dolegliwości zaburzeń układu pokarmowego. Wraz z postępem fitochemii i udoskonaleniem metod ekstrakcji oraz izolacji związków aktywnie czynnych stwierdzono obecność naturalnych substancji czynnych w roślinach z tej rodziny. Wśród nich możemy wyróżnić alkaloidy, fenole, flawonoidy oraz glikozydy i inne. To właśnie alkaloidy są związkami, które odgrywają główną rolę w hamowaniu aktywności acetylocholinoesterazy, enzymu, któremu przypisuje się udział w powstawaniu chorób neurodegeneracyjnych.. Związki te zostały

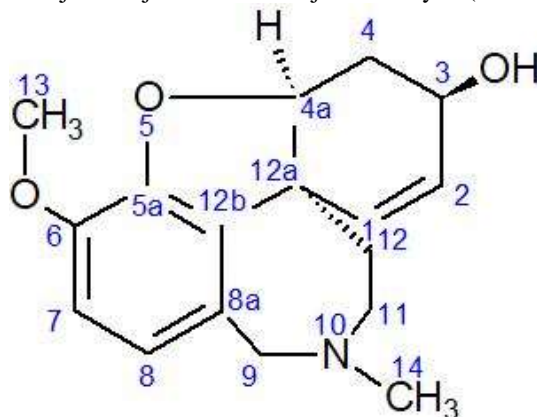
wyzolowane z rodziny *Amaryllidaceae* i należą do grupy alkaloidów izochinolinowych (Springob i Kutchan 2009; Jin i Xu 2013). Deficyt neuroprzekaźnika jakim jest acetylocholina (ACh) w synapsach nerwowych, prowadzi do znacznych ubytków w pamięci oraz upośledzenia funkcji poznawczych. Są to podstawowe objawy kliniczne jednostki chorobowej jaką jest choroba Alzheimera. Choroba ta, jak i inne choroby neurodegeneracyjne zaliczana jest do chorób cywilizacyjnych, które ze względu na starzenie się społeczeństw dotyczą coraz większej liczby osób (Zhang i in. 2008). Do czynników ryzyka tej choroby zaliczamy: wiek powyżej 65 roku życia, choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia metabolizmu lipidów i węglowodanów oraz predyspozycje genetyczne (Zabłocka 2006). W obrębie układu nerwowego chorej osoby dochodzi do zmian w wyniku odkładania się złogów białek β -amyloidu, w postaci komórek starczych, głównie w obrębie kory mózgowej i hipokampu. Obszary te odpowiedzialne są właśnie za przetwarzanie jak i odbiór wiadomości, orientację, pamięć i wykonywanie prostych czynności życiowych (Daniluk i Borkowska 2008; Czapski i in. 2014).

Przełom w leczeniu choroby Alzheimera nastąpił wraz z odkryciem galantaminy, alkaloidu który posiada odwracalną zdolność do hamowania acetylocholinoesterazy i zwiększania stężenia neuroprzekaźnika ACh w szczelinach synaptycznych. Jej obecność stwierdzono w ponad 20 gatunkach roślin z rodziny *Amaryllidaceae* w tym np. w rodzaju *Galanthus*, *Lycoris*, *Leucojum*, *Narcissus* czy *Ungernia* (Berkov i in. 2014). Niestety ten wyizolowany alkaloid jak i inne obecnie stosowane leki (np. donepezyl czy rywastygmina) służą jedynie spowolnieniu przebiegu chorób otępiennych i łagodzeniu niektórych ich objawów (Vetulani 2013). Dlatego ciągle trwa pozyskiwanie nowych roślinnych związków czynnych, które pozwolą w przyszłości nie tylko na znoszeniu objawów choroby, ale na całkowitym jej wyleczeniu, a nawet zapobieganiu.

3. Przegląd literatury

Pierwsze wzmianki na temat jednego z gatunków z rodziny *Amaryllidaceae* jakim jest *Galanthus* opisane zostały już w czasach antycznych przez Homera w epickim wierszu Odysei, gdzie podobno Odyseusz przed walką z Kirke przyjął odtrutkę „moly”. Otrzymał ją od Hermesa w celu dodania odwagi, przywrócenia wspomnień oraz zniesienia objawów amnezji. Historia ta została powiązana z galantaminą obecną w przebiśniegu prawdopodobnie *Galanthus nivalis* i jest najstarszym opisem znoszenia objawów zaburzenia równowagi w układzie cholinergicznym (Heinrich i Teoh 2004; Russo i in. 2013). Kolejne informacje na temat tej rośliny pojawiły się dopiero we wczesnych latach 50-tych, opisujące przypadek zastosowania przez lokalnych mieszkańców wioski w okolicach Uralu, wywaru z dzikich odmian kaukaskich przebiśniegów. Stosowane były do leczenia przez nich u dzieci porażenia, paraliżu i zaburzeń nerwowo-mięśniowych. Z kolei dwóch rosyjskich farmakologów Mashkovsky i Kruhlakova-Lvova pracowało nad udowodnieniem wpływu galantaminy nie tylko na połączenia neuronalne w układzie nerwowym, ale także w płycie nerwowo-mięśniowej. Badali znoszące działanie galantaminy jako parasymptomimetyka na kurarę i inne środki zwiotczające mięśnie. Większość tych badań prowadzona była w Bułgarii i ZSRR podczas zimnej wojny. Sama galantamina po raz pierwszy została wyizolowana z liści i kwiatów gatunku *Galanthus woronowii* w 1959 roku przez farmakognostę Dimitar'a Paskov'a. Spowodowało to duże zainteresowanie tym związkiem i doprowadziło do rozpoczęcia licznych eksperymentów z wykorzystaniem zwierząt (myszy, szczurów, żab i psów), a później już nawet ludzkich ochotników. Satysfakcjonujące efekty i wyniki badań, skłoniły naukowców do poszukiwania i pozyskiwania galantaminy z innych gatunków roślin z rodziny *Amaryllidaceae*. Obecnie otrzymuje się ją w sposób naturalny z trzech rodzajów roślin tej rodziny *Narcissus*, *Leucojum*, *Crinum* bądź drogą biosyntezy chemicznej (Heinrich i Teoh 2004; Berkov i in. 2014; Guillou i in. 2001). Po raz pierwszy ten alkaloid - galantamina został wprowadzony na rynek farmaceutyczny w Bułgarii pod nazwą Nivalin® w formie iniekcji, jako środek działający wspomagająco w leczeniu chorób neurologicznych, nerwowo-mięśniowych i dysfunkcji rdzenia kręgowego. Początkowo lek ten stosowany był niewielu dziedzinach medycyny np. w anestezjologii, w celu zapobiegania niekorzystnym efektem ubocznym stosowania niedepolaryzujących środków zwiotczających mięśnie. Stopniowo został on dopuszczony do stosowania w leczeniu różnych schorzeń w innych dziedzinach medycyny jak np. neurologii, okulistyce, gastroenterologii czy leczeniu chorób serca. Początek lat 80-tych i 90-tych dał rozwój

badan przedklinicznych i klinicznych co doprowadziło do potwierdzenia skuteczności galantaminy w leczeniu choroby Alzheimera. Przyczyniły się do tego badania, potwierdzające jej zdolność do przenikania przez barierę krew-mózg i łatwej penetracji do centralnego układu nerwowego. Rosnące zainteresowanie wyżej wspomnianym alkaloidem szybko doprowadziło do zmniejszenia jego zasobności w naturalnych miejscach jego występowania oraz ryzyka wyginięcia przebiśniegów, z których pozyskiwano galantaminę. Koniec lat 90-tych pozwolił na uzyskanie pierwszego patentu na otrzymanie drogą chemicznej syntezy galantaminy przez austriacką firmę Sanochemia Pharmazeutika. Późniejsza współpraca z belgijską firmą Janssen Pharmaceutica jak i nowo prosperującą firmą Shire Pharmaceutical Group plc pozwoliły na wprowadzenie na rynek farmaceutyczny galantaminy, zarejestrowanej jako lek w terapii choroby Alzheimera w wielu krajach: Islandii, Irlandii, Szwecji czy Wielkiej Brytanii. Aktualnie dopuszczona jest w wielu krajach nie tylko europejskich, ale również w krajach Azji i w Stanach Zjednoczonych (Heinrich i Teoh 2004).



Rys. 1. Wzór strukturalny galantaminy- alkaloidu wyizolowanego z roślin z rodziny *Amaryllidaceae*.

Przeprowadzone do tej pory badania, potwierdzają zdolność galantaminy do odwracalnej inhibicji acetylocholinoesterazy i jej zasadność stosowania w terapii choroby Alzheimera. Fakt ten stał się podstawą do używania jej w leczeniu innych chorób neurodegeneracyjnych takich jak choroba Parkinsona, choroba Picka, mózgowe porażenie dziecięce, w miastenia gravis, rwie kulszowej, miopatiach i polineuropatiach czy w zapaleniu nerwu trójdzielnego (Rolinski i in. 2012; Vetulani 2013). Coraz więcej doświadczeń przeprowadza się w celu sprawdzenia efektywności galantaminy w leczeniu innych jednostek chorobowych. Pozytywne wyniki otrzymano w badaniach na zwierzętach w łagodzeniu objawów choroby Huntingtona (Park i in. 2008). W innym przykładzie choroby neurodegeneracyjnej, jakim jest otępienie z ciałami Lewy’ego (DLB- *Dementia with Lewy Dodies*) galantamina dawała satysfakcjonujące wyniki już we wstępnych badaniach. Choroba ta charakteryzuje się postępującymi zaburzeniami poznawczymi i pamięciowymi, pogarszającym się funkcjonowaniem chorego w społeczeństwie, omamami wzrokowymi i charakterystycznymi objawami parkinsonowskimi (sztywność mięśni, dysfunkcja ruchu i jej spowolnienie). Galantamina poprzez jej korzystny wpływ na układ cholinergiczny i dodatkowe działanie modulujące na receptory nikotynowe stała się idealną alternatywą w terapii schorzenia jakim jest otępienie z ciałami Lewy’ego a także innych chorób neurodegeneracyjnych, ponieważ z badań wynika iż wykazuje ona korzystny efekt poprawy funkcji poznawczych, behawioralnych i neurologicznych (Kaufer 2004). Obecnie na Uniwersytecie Medycznym w Lublinie w Katedrze i Zakładzie Farmakognozji z Pracownią Roślin Leczniczych trwają badania zmierzające do poszukiwania nowych inhibitorów acetylocholinoesterazy, pozyskiwanych zarówno z roślin z rodziny *Amaryllidaceae* jak i innych rodzin zawierających substancje o tych właściwościach. W tym celu została opracowana oryginalna metoda w celu dokładniejszej izolacji alkaloidów posiadających hamujący wpływ na działanie acetylocholinoesterazy (Mroczek 2009). Prace dotyczą również opracowania zoptymalizowanej metody ekstrakcji frakcji zawierającej alkaloidy różnymi technikami, między innymi przy użyciu: przyspieszonej ekstrakcji za pomocą rozpuszczalnika (*ASE- Accelerated Solvent Extraction*), a także

cienkowarstwowej chromatografii TLC (*Thin Layer Chromatography*) z użyciem dobranych układów rozpuszczalników stosowanych jako faza rozwijająca. Optymalizacji podlega również proces ekstrakcji do fazy stałej (*SPE- Solid Phase Extraction*) pozwalający na lepsze oczyszczenie próbki oraz metoda wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrem mas *HPLC/ESI-QTOF-MS (High Performance Liquid Chromatography/ Electrospray-Ionization-Time-of-Flightmass Spectrometry)*. Ta ostatnia metoda, należąca do metod analitycznych pozwala na określenie składu próbki, czyli związków obecnych w badanych ekstraktach roślinnych. Dodatkowo została opracowana specjalna metoda pozwalająca na stwierdzenie hamującego wpływu różnych alkaloidów wyizolowanych z różnych gatunków badanych roślin leczniczych względem enzymu acetylocholinoesterazy (Mroczek 2009; Mroczek 2016).

4. Podsumowanie i wnioski

Odkrycie właściwości polegających na inhibicji acetylocholinoesterazy, prowadzące do zwiększenia stężenia neuroprzekaznika jakim jest acetylocholina (ACh) w synapsach centralnego układu nerwowego dało nadzieję na leczenie jednych z najpowszechniejszych chorób neurodegeneracyjnych. Obecnie na polskim rynku farmaceutycznym dostępne są trzy inhibitory acetylocholinoesterazy: donepezyl, riwastygmina i opisana wyżej galantamina. Donepezyl charakteryzuje się szybkim rozwojem tolerancji, prowadząc do stopniowego zwiększania dawki leku a w końcu następującym braku skuteczności dalszego stosowanie tego leku. Inny przykładem leku jest takryna, która została wycofana ze względu na liczne działania niepożądane między innymi uszkodzenie wątroby (Vetulani 2013). Współczesna medycyna dąży do znalezienia leku, który niwelowałby nie tylko niekorzystne objawy zachodzące w obrębie mózgu w czasie trwania choroby, ale także które będą skuteczne w próbach zapobiegania choroby i leczenie jej przyczyn (Zabłocka 2006). Nadzieja w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych między innymi choroby Alzheimera rozpoczęła się od wyizolowania aktywnego alkaloidu z rodziny *Amaryllidaceae* z przebiśniegu *Galanthus woronowii*. Dlatego ciągle poszukiwanie leków pochodzenia naturalnego staje się dużym wyzwaniem dla współczesnej nauki w zwalczaniu wielu chorób cywilizacyjnych dotykających coraz większej liczby osób. Alkaloidy, które są obecne w różnych gatunkach z rodziny *Amaryllidaceae* są bogatym źródłem tych związków o dużej bioaktywności. Poszukiwanie nowych gatunków i ich analiza fitochemiczna prowadząca finalnie do prób izolacji nowych związków pochodzenia roślinnego i określenia ich aktywności biologicznej jest tu całkowicie zasadna. Pozwoli to na wzbogacenie ogólnej wiedzy na temat tak bogatej i różnorodnej rodziny jaką jest rodzina *Amaryllidaceae* i równocześnie przyczyni się w przyszłości do zwiększenia zasobów substancji pochodzenia naturalnego, które mogłyby być wykorzystywane do walki z chorobami XXI wieku.

5. Literatura

- Berkov S, Ivanov I, Georgiev V, et al. (2014) Galanthamine Biosynthesis in Plant in Vitro Systems. *Engineering in Life Sciences*. (14) 643–650.
- Czapski G. A, Szypuła W, Kudlik M, et al. (2014) Assessment of antioxidative activity of alkaloids from *Huperzia selago* and *Diphysastrum complanatum* using in vitro systems, *Folia Neuropathol*; 52 (4): 394-406
- Daniluk J, Borkowska A (2008) Zaburzenia funkcji poznawczych i depresja w chorobie Alzheimera, *zagadnienia neurobiologiczne*, 5 (2) 43-50.
- Guillou C, Beunard J-L, Gras E, et al. (2001) An Efficient Total Synthesis of Galanthamine. *Angewandte Chemie International Edition*, (40) 4745–4746.
- Heinrich M, Teoh L H (2004) Galanthamine from snowdrop—the development of a modern drug against Alzheimer’s disease from local Caucasian knowledge. *Journal of Ethnopharmacology* (92): 147-162.
- Jin Z, Xu X-h (2013) *Amaryllidaceae alkaloids in Ramawat K,G. Merillon J.M Natural Products, Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpens*, Springer- Verlag Berlin Heidelberg 480-514.

- Kaufert D I (2004) Pharmacologic Treatment Expectations in the Management of Dementia with Lewy Bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 17,1, 32–39.
- Mroczek T (2009) Highly Efficient, Selective and Sensitive Molecular Screening of Acetylcholinesterase Inhibitors of Natural Origin by Solid-Phase Extraction-Liquid Chromatography/electrospray Ionisation-Octopole-Orthogonal Acceleration Time-of-Flight-Mass Spectrometry and Novel Thin-Layer Chromatography-Based Bioautography. *Journal Chromatography A* (1216): 2519–2528.
- Mroczek T (2016) Qualitative and quantitative two-dimensional thin-layer chromatography/high performance liquid chromatography/diode-array/electrospray-ionization-time-of-flight mass spectrometry of cholinesterase inhibitors. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. (129):155-162.
- Park J E, et al. (2008) Galantamine Reduces Striatal Degeneration in 3-Nitropropionic Acid Model of Huntington's Disease. *Neuroscience Letter* (448) 143–147.
- Rolinski M, et al. (2012) Cholinesterase Inhibitors for Dementia with Lewy Bodies, Parkinson's Disease Dementia and Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3) CD006504.
- Rozporządzenie Ministra Środowiska z dnia 9 października 2014 r. w sprawie ochrony gatunkowej roślin (Dz.U. z 2014 r. Nr 0, poz. 1409).
- Russo P, Frustaci A, Fini M. et al. (2013) From Traditional European Medicine to Discovery of New Drug Candidates for the Treatment of Dementia and Alzheimer's Disease: Acetylcholinesterase Inhibitors, *Current Medicinal Chemistry* Vol.20, No.1.
- Springob K, Kutchan T M (2009) Introduction to the different classes of natural products. In: Lanzotti V., Osbourn A. *Plant-derived natural products: Synthesis, function and application*. Springer London. New York (1): 3-50.
- Szweykowska A, Szweykowski J (2006) *Botanika, tom 2 Systematyka*, Wydawnictwo Naukowe PWN
- Vetulani J Leki nootropowe i prokognitywne. *Farmakoterapia choroby Alzheimer'a*. w Kostowski W., Herman Z.: *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL: Warszawa (2): 154–169.
- Zabłocka A, (2006) Choroba Alzheimer'a jako przykład schorzenia neurodegeneracyjnego, *PHMD* ; 60: 209-216.
- Zhang H. Y, Zheng C. Y, Yan H (2008) Potential therapeutic targets of huperzine A for Alzheimer's disease and vascular dementia", *Chemico-Biological Interactions*, Vol. 175: 396-402.

7. Wykorzystywanie związków pochodzenia roślinnego w leczeniu choroby Alzheimerera

The use of compounds of plant origin in the treatment of Alzheimer's disease

Aleksandra Dymek⁽¹⁾, Magdalena Dymek⁽¹⁾, Gabriela Widelska⁽²⁾, Dominik Straszak⁽³⁾, Monika Drózd⁽⁴⁾, Magdalena Maciejewska - Turska⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Zakład Farmakognozji z Pracownią Roślin Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra Chemii, Zakład Chemii Nieorganicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁴⁾Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie
Opiekun naukowy: Tomasz Mroczek

Aleksandra Dymek: aleksandra.dymek91@interia.pl

Słowa kluczowe: choroba Alzheimerera, acetylocholina, inhibitory acetylocholinoesterazy

Streszczenie

Dużym problemem na całym świecie są choroby neurodegeneracyjne, które osłabiają organizm i prowadzą do stopniowej, nieodwracalnej degeneracji komórek nerwowych. Jedną z nich jest choroba Alzheimerera należąca do chorób postępujących, wrodzonych lub nabytych. W Polsce cierpi na nią około 8% populacji po 65 roku życia, a aż 30 % w wieku powyżej 80 lat. Objawia się ona zaburzeniami czynności poznawczych, zanikami pamięci o charakterze postępującym, stopniową utratą zdolności do myślenia abstrakcyjnego i zdolności wykonywania czynności w sposób logiczny i uporządkowany. Zmiany zachodzące w obrębie mózgu dotyczą odkładania się patologicznie zmienionych białek oraz zaburzeń w gospodarce neuroprzekazników. W medycynie znane są leki łagodzące objawy choroby, należące do inhibitorów acetylocholinoesterazy: donepezil, rywastygmina, galantamina. Syntetyczne inhibitory tworzą efekty uboczne, dlatego ciągle trwają poszukiwania inhibitorów pochodzenia roślinnego. Na szczególną uwagę zasługują związki pochodzenia roślinnego z rodziny *Lamiaceae*. Rozmaryn lekarski, który zawiera kwas rozmarynowy posiada aktywność anty-AChE, co wykazuje korzystny efekt farmakologiczny w chorobach neurodegeneracyjnych. Fizostygmina wyizolowana z nasion *Physostigma venenosum* jest również źródłem inhibitorów cholinesteraz. *Galanthus nivalis* dostarcza galantaminy, która zwiększa stężenie acetylocholiny w szczelinie synaptycznej. Popularnymi stymulatorami funkcji poznawczych są: *Bacopa monnieri*, *Ginkgo biloba*, *Acorus calamus*, *Acorus gramineus*, które wykorzystuje się do poprawy pamięci i koncentracji.

1. Wstęp

Choroba Alzheimerera (AD), zaliczana do chorób neurodegeneracyjnych stanowi wiodącą przyczynę demencji osób starszych w krajach rozwiniętych. Z uwagi na zjawisko starzenia się społeczeństw choroba ta dotyka coraz większej liczby osób. W Polsce cierpi na nią około 8% populacji po 65 roku życia i aż ponad 30% w wieku powyżej 80 lat. Z przeprowadzonych badań wynika również, że choroba ta stanowi ponad 60% wszystkich zaburzeń otępiennych (Daniluk i Borkowska 2008). W obrazie patomorfologicznym stwierdza się deficyt neuroprzekaznika - acetylocholiny (ACh) w układzie cholinergicznym w synapsach nerwowych. Jej niedobór w obszarach mózgowych prowadzi do znacznego upośledzenia funkcji poznawczych i zaburzeń pamięci będącymi wczesnym objawem klinicznym AD (Zhang i in. 2008). Swoj początek terapia AD zawdzięcza odkryciu związków czynnych zawartych w surowcach roślinnych, będącymi inhibitorami acetylocholinoesterazy. Rosnące sukcesy przeprowadzonych badań klinicznych doprowadziły do syntezy chemicznej związków aktywnych i produkcji leków obecnych na rynku farmaceutycznym. Jedną z najbardziej akceptowanych strategii w leczeniu AD jest stosowanie inhibitorów AChE, których skuteczność kliniczna wynika z przedłużenia okresu półtrwania acetylocholiny. Jednakże ze

względem na postępujący charakter choroby, leki te stanowią jedynie terapię substytucyjną, prowadzącą do zmniejszenia tempa rozwoju choroby bez jej całkowitego wyleczenia. (Vetulani 2010). Dlatego ciągle podejmowane są próby mające na celu odkrycie aktywnego związku, który niwelowałby nie tylko objawy choroby, poprawiał kondycję chorego i jego samodzielne funkcjonowanie w społeczeństwie, ale także zapobiegałby dalszej patologicznej degeneracji komórek nerwowych, pozwalając na całkowite wyleczenie pacjenta. Leczenie przyczynowe daje dużą nadzieję na walkę z tą chorobą. Idealną alternatywę stanowiłby związek, który zwiększałby odporność neuronów na czynniki neurotoksyczne, zaburzałby proces tworzenia się złożeń β -amyloidu, odkładanych na zewnątrz neuronów czy prowadziłyby do ich rozbijania, tak aby zatrzymać procesy neurodegeneracyjne w obrębie centralnego układu nerwowego (Zabłocka 2006; Vetulani 2010)..

2. Opis zagadnienia

Etiologia choroby nie jest do końca poznana. Wiadomo, iż jedną z przyczyn stanowi nieprawidłowe odkładanie się w obrębie kory mózgowej i hipokampu, czyli w obszarach ośrodków kontroli odpowiedzialnych za funkcje pamięciowe oraz poznawcze, złożeń β -amyloidu (Daniluk i Borkowska 2008; Czapski i in. 2014; Vetulani 2010). Białko to, składające się z około 40 aminokwasów, powstaje z prekursora APP (*amyloid protein precursor*), a następnie tworzy nierozpuszczalne agregaty wchodzące w skład płytek starczych, prowadząc do uszkodzenia komórek nerwowych. Obumieranie neuronów skutkuje spadkiem poziomu neuroprzekaźnika w tym acetylocholinę, prowadząc do znacznych ubytków w pamięci oraz upośledzenia funkcji poznawczych. W wyniku postępującego starzenia się społeczeństw choroba ta dotyka coraz większej liczby pacjentów (Vetulani 2010; Zhang i in. 2008). Odbiera ona nie tylko pamięć i godność osobie nią dotkniętej, ale stanowi również źródło cierpienia, prowadząc nieuchronnie do całkowitej niepełnosprawności i śmierci chorego. AD stanowi poważny problem obciążający zarówno system opieki zdrowotnej, poprzez wysokie koszty leczenia, rehabilitacji i opieki nad osobą chorą jak i społeczny, gdyż powoduje wykluczenie zawodowe, towarzyskie i rodzinne. Do czynników ryzyka, które mogą przyczynić się do jej wywołania należą: wiek powyżej 65 lat, choroby układu krążenia, zaburzenia gospodarki lipidowej, cukrzyca oraz predyspozycje genetyczne (Zabłocka 2006). W chorobie Alzheimera dochodzi do upośledzenia funkcji poznawczych, dotyczących podstawowych zachowań takich jak przetwarzanie i odbiór wiadomości, orientacja, pamięć oraz uwaga (Daniluk i Borkowska 2008; Czapski i in. 2014). Nadzieją w terapii AD są inhibitory acetylocholinoesterazy, które mają zdolność blokowania enzymu AChE w szczelinie synaptycznej, zwiększając w ten sposób poziom neuroprzekaźnika - acetylocholinę, tak aby pomimo drastycznej spadającej liczby komórek nerwowych doprowadzić do ciągłego pobudzenia układu cholinergicznego. Inhibitory cholinoesteraz ze względu na mechanizm działania, możemy podzielić na dwie grupy: inhibitory nieodwracalne i odwracalne. Te pierwsze - nieodwracalne inhibitory AChE używane były kiedyś jako gazy bojowe do masowej zagłady więźniów w nazistowskich obozach koncentracyjnych. Przykładem takich substancji są takryn, czy sarin, który użyty został z kolei w zamachu terrorystycznym w tokijskim metrze 1995 roku. W wyniku nieodwracalnego zablokowania acetylocholinoesterazy, związki te doprowadziły do bolesnej śmierci milionów ludzi. W medycynie natomiast, zastosowanie mają odwracalne inhibitory AChE. Jako pierwsza wprowadzona na rynek farmaceutyczny była takryna, która ze względu na swoje hepatotoksyczne właściwości została wycofana z obrotu. Zastąpiły ją nowsze związki takie jak: donepezyl, riwastygmina, fizostygmina czy galantamina. Aktualnie stosowana terapia mimo, iż nie należy ona do najprostszych daje w miarę zadowalające efekty prowadzące do spowolnienia tempa rozwoju choroby. Ważne jest aby leczenie rozpoczęło się jak najwcześniej, by zapobiec trwałym zmianom w obrębie mózgu. Dodatkowo na wyżej wymienione leki przy dłuższym stosowaniu rozwija się tolerancja, prowadząc do zmniejszenia ich skuteczności. Do tej pory wyizolowano wiele aktywnych biologicznie związków pochodzących z ekstraktów roślinnych o silnych właściwościach inhibicji enzymu acetylocholinoesterazy. Interesującym przykładem jest ostatni wymieniony związek – galantamina. Została ona po raz pierwszy wyizolowana w 1959 roku z liści i kwiatów przebiśniegu z gatunku *Galanthus woronowii* przez farmakognostę Dimitar'a Paskov'a. Obecnie otrzymuje się ją na drodze biosyntezy chemicznej, bądź tradycyjnie z trzech rodzajów roślin należących do rodziny

amarylkowatych (*Amaryllidaceae*): *Narcissus sp.* (narcyz), *Leucojum sp.* (śnieżyca), *Crinum sp.* (krynia). Dodatkowo galantamina posiada zdolność do allosterycznej aktywacji receptora nikotynowego, powodując nasilenie aktywności acetylocholino, co wykorzystuje się wspomagająco w terapii AD. Lek ten wykazuje dużą efektywność w poprawie funkcji poznawczych, dlatego poszukiwanie inhibitorów acetylocholinoesterazy w surowcach roślinnych budzi ogromne zainteresowanie fitochemików (Heinrich i Teoh 2004; Berkov i in. 2014; Guillou i in. 2001; Vetulani 2010).

3. Przegląd literatury

Bogatą grupę surowców roślinnych stanowią rośliny zaliczane do rodziny amarylkowatych (*Amaryllidaceae*). Terapeutyczne zastosowanie i wielokierunkowe działanie w chorobach neurodegeneracyjnych zawdzięczają swojemu bogatemu składowi chemicznemu. Zawarte w nich aktywne związki należą do grupy odwracalnych inhibitorów acetylocholinoesterazy. Związki o tych cennych właściwościach to na przykład jeden z najszerzej stosowanych w lecznictwie alkaloid-galantamina. Pozyskiwana jest ona z ponad 20 gatunków roślin z tej rodziny w tym między innymi z przebiśniegów *Galanthus sp.* (*Galanthus nivalis*, *G. woronowii*), śnieżyczek *Leucojum sp.* (*Leucojum aestivum*) czy narcyzów *Narcissus sp.* (*N. Hawera*, *N. jonquilla*) (Berkov i in. 2014; Vetulani 2010). Wielokierunkowa aktywność galantaminy, przyczyniła się do podjęcia licznych eksperymentów z wykorzystaniem modeli zwierzęcych (myszy, szczurów, żab i psów). Satisfakcjonujące efekty i wyniki tych badań zaowocowały pozyskaniem jej drogą syntezy chemicznej. Galantamina finalnie została zarejestrowana na rynku farmaceutycznym pod nazwą Nivalin® w formie iniekcji, a następnie w formie tabletek, co miało przełomowe znaczenie w terapii chorób neurologicznych, nerwowo-mięśniowych i otępiennych w tym choroby Alzheimerera (Heinrich i Teoh 2004).

Innym przykładem są gatunki roślin należące do widłaków (*Lycopodiophyta*), które uważane są za jedne z najstarszych z roślin naczyniowych. Ich pierwsze szczątki znane są już z okresu dewonu czy nawet późnego syluru (Szypuła 2013). Przedstawicielami tej grupy są między innymi *Lycopodium clavatum* L.– widłak goździsty czy *Lycopodium annotinum* L.- widłak jałowcowy, występujące na terenie Polski. Związki czynne należące do grupy alkaloidów zawarte w tych roślinach charakteryzują się silną aktywnością hamowania AChE. Dodatkowo zauważono, iż jeden z tych alkaloidów hupercyna A wykazuje duże podobieństwo w budowie chemicznej do cząsteczki neuroprzekaźnika – acetylocholino mający kluczową rolę w przekazywaniu cholinergicznym. Właściwość ta została wykorzystana do leczenia wielu chorób otępiennych oraz upośledzających procesy poznawcze (Fereira i in. 2014).

Szczególnie interesującym aspektem aktywności farmakologicznej substancji roślinnych jest wpływ zawartych w nich składników na funkcjonowanie komórek układu nerwowego. Wciąż poszukuje się nowych substancji o aktywności neuroprotektoryjnej, mogących znaleźć zastosowanie w prewencji i łagodzeniu skutków chorób otępiennych. Na uwagę zasługuje potencjał terapeutyczny związków polifenolowych, wynikający z ich aktywności antyoksydacyjnej, antyrodnikowej oraz przeciwzapalnej. Duża zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz wysokie stężenie jonów Fe^{3+} i Cu^{2+} w substancji czarnej i prądkowiu, czyni struktury mózgowia wyjątkowo wrażliwe na uszkodzenia spowodowane aktywnością wolnych rodników tlenowych (ROS). Z wiekiem dochodzi do zaburzenia mechanizmów obrony antyoksydacyjnej organizmu i wystąpienia przewlekłego stresu oksydacyjnego, który uważa się za wiodący czynnik warunkujący etiopatogenezę schorzeń biodegeneracyjnych. Dodatkowo w przebiegu AD dochodzi do hiperaktywacji komórek mikrogleju i produkcji licznych białek prozapalnych, ROS oraz tlenu azotu. W wyniku rozwijającego się procesu zapalnego dochodzi do zaburzenia funkcji komórek makroorganizmu. Dlatego też uważa się, iż zdolność zmiatania wolnych rodników przez składniki aktywne wielu surowców roślinnych jest podstawą ich aktywności neuroprotektoryjnej, wykorzystywanej pomocniczo w terapii AD (Kubis i Janusz 2008; Puzanowska-Tarasiewicz i in. 2009).

Leki nootropowe stanowią niezbędny element wykorzystywany w objawowym leczeniu zespołów otępiennych o różnej etiologii. W praktyce klinicznej stosuje się liczne substancje o działaniu opisywanym jako prokognitywne. Do grupy tej zalicza się substancje pochodzenia

roślinnego jak i leki syntetyczne, których stosowanie ma na celu poprawę funkcji poznawczych u pacjentów z demencją. Leki tego typu wykazują wielokierunkowy mechanizm działania, m.in. usprawniają mikrokrążenie mózgowe, stymulują przemiany energetyczne w neuronach, indukują proces neurogenezy, aktywizują proces przemiany neuroprzekazników oraz wykazują efekt neuroprotektynny i antyoksydacyjny. Szukając rozwiązania narastających problemów chorób cywilizacyjnych, które dotyczą społeczeństwa krajów wysoko rozwiniętych zwrócono uwagę na bogactwo naturalnych sposobów leczenia wykorzystywanych przez medycynę wschodu. Za przykład może posłużyć wzrost zainteresowania jednym z najstarszych systemów medycyny hinduskiej – Ajurwedą, według której zioła sklasyfikowane jako ‘Medhyarasayana’ wywierają pozytywny wpływ na funkcjonowanie układu nerwowego. Stosowane łącznie bądź w monoterapii mają na celu poprawę pamięci i koncentracji (Russo i Borrelli 2005). Jedną z takich roślin posiadających właściwości nootropowe jest porastająca rejonu Tajlandii i Indii bakopa drobnolistna (*Bacopa monnieri* L. Wettst.). Lokalnie znana jako Brahmi od wieków wykorzystywana była w celu poprawy funkcji poznawczych. Głównymi bioaktywnymi składnikami determinującymi aktywność farmakologiczną brahmi są alkaloidy oraz saponiny typu damaranu. Dostępne dane literaturowe wskazują, iż efekt przeciwlękowy i przeciwdepresyjny surowca podyktowany jest obecnością bakosaponiny C oraz bakopazydów I i II w ekstrakcie. Liczne badania *in vivo* i *in vitro* potwierdzają zasadność tradycyjnego wykorzystania brahmi w terapii epilepsji i depresji. Badania na modelach zwierzęcych udowodniły, iż zastosowanie ekstraktu z *B. monnieri* L. w dawce 40 mg /kg m.c. może zwiększyć liczbę połączeń między neuronami w hipokampie, obszarze mózgu odpowiedzialnego za zdolność uczenia się i pamięć. Korzystne wyniki uzyskano także w próbach klinicznych z udziałem 60 pacjentów o średniej wieku 62 lat. Poprawa funkcji poznawczych następowała po 12 tygodniach stosowania standaryzowanego wyciągu *B. monnieri* L. podawanego w dawce 300 i 600mg. W badaniach klinicznych przeprowadzonych na grupie 36 dzieci ze zdiagnozowaną nadaktywnością, zaobserwowano pozytywny wpływ na pamięć i zdolność uczenia się po doustnym podaniu ekstraktu *B. monnieri* L. w dawce 50 mg dwa razy dziennie przez okres 12 tygodni. Powyższe działanie może wynikać z aktywności antyoksydacyjnej substancji roślinnej oraz jej wpływu na przekazywanie cholinergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym (Sokołowska i Bylka 2015; Peth-Nui i in. 2012; Kulkarni i in. 2012).

Niesłabnącym zainteresowaniem cieszą się preparaty zawierające w swoim składzie ekstrakt z liści miłorzębu japońskiego, inaczej dwuklapowego (*Ginkgonis bilobae folium*). Jego wielokierunkowa aktywność w obrębie układu sercowo-naczyniowego oraz układu nerwowego stanowi wypadkową działań zróżnicowanych chemicznie, bioaktywnych składników zawartych w wyciągu. Główną grupę farmakologicznie czynnych związków, odpowiedzialnych za aktywność antyoksydacyjną i ochronną w obrębie naczyń krwionośnych są flawonoidy. Drugą, charakterystyczną dla liści miłorzębu frakcje, stanowią terpeny m.in. laktony seskwiterpenowe (bilobalidy) oraz diterpenowe (ginkgolidy A, B, C, J, M). Zawarte w surowcu ginkgolidy korzystnie wpływają na parametry reologiczne krwi, zmniejszają lepkość krwi i hamują agregację trombocytów (ginkgolid B). Bilobalid natomiast w modelach udaru przeciwdziałał procesom uszkodzenia tkanki nerwowej mózgu i usprawniał przepływ krwi w obrębie OUN, czego efektem była poprawa przemian energetycznych w tkance nerwowej. Podany per os standaryzowany ekstrakt miłorzębu japońskiego w postaci preparatu EGb761 wykazywał korzystny wpływ na proces neuroprzekazywania w korze mózgowej myszy (Bogdalski i Karłowicz-Bodalska 2006; Kalisz i in. 2006).

4. Podsumowanie i wnioski

Według obecnych danych WHO (*World Health Organization*) zaburzenia neurologiczne są coraz gwałtowniej narastającym problemem medycznym i społecznym. Choroby te, w tym choroba Alzheimera, dotyczą coraz większej liczby osób ze względu na obserwowany wzrost starzenia się populacji. Odkrycie związków wykazujących właściwości polegających na hamowaniu acetylocholinoesterazy ma przełomowe znaczenie w leczeniu różnych typów demencji, jednych z najpowszechniej występujących chorób cywilizacyjnych XX i XXI wieku. Obecnie trwają próby poszukiwania leków, które odgrywałyby kluczową rolę w terapii choroby Alzheimera nie tylko w niwelowaniu niekorzystnych objawów choroby, ale także byłyby doskonałe w próbach leczenia

przyczynowego (Zabłocka 2006). Po raz kolejny współczesna medycyna rozczarowana lekiem syntetycznym sięga do natury, do bogactwa świata roślin z nadzieją, że znajdzie tam odpowiedź na wyzwanie współczesnej medycyny jakim jest terapia AD. Związki zawarte w różnych gatunkach roślin cechują się dużą aktywnością biologiczną w zakresie hamowania AChE, dużą biodostępnością, szybką przenikalnością przez barierę krew – mózg, osiągając wysokie stężenie w mózgu i małą toksycznością, co przemawia za ich bezpieczeństwem stosowania. Dlatego poszukiwanie gatunków i ich analiza fitochemiczna prowadząca ostatecznie do prób izolacji nowych związków roślinnych jest całkowicie zasadna. Pozostaje mieć nadzieję, że w którejś, być może roślinie kryje się substancja, która sprostą temu wyzwaniu i będzie stanowić nowy lek, który da początek całej grupie środków pochodzenia roślinnego znajdujących zastosowanie w terapii chorób neurodegeneracyjnych.

5. Literatura

- Berkov S, Ivanov I, Georgiev V, et al. (2014) Galanthamine Biosynthesis in Plant in Vitro Systems. *Engineering in Life Sciences*. (14) 643–650.
- Bodalski A, Karłowicz-Bodalska K (2006) Ginkgo biloba L.-miłorząb dwuklapowy (chemizm i działanie biologiczne). *Postępy Fitoterapii*. 4, 195-205.
- Daniluk J, Borkowska A (2008) Zaburzenia funkcji poznawczych i depresja w chorobie Alzheimera, zagadnienia neurobiologiczne. 5 (2), 43-50.
- Guillou C, Beunard J-L, Gras E, et al. (2001) An Efficient Total Synthesis of Galanthamine. *Angewandte Chemie International Edition*, (40) 4745–4746.
- Ferreira A, Rodrigues M, Fortuna A, et al. (2014) Huperzine A from *Huperzia serrata*: a review of its sources, chemistry, pharmacology and toxicology.
- Heinrich M, Teoh L H (2004) Galanthamine from snowdrop—the development of a modern drug against Alzheimer’s disease from local Caucasian knowledge. *Journal of Ethnopharmacology* (92): 147-162.
- Kalisz O, Wolski T, Gerkowicz M (2006) Miłorząb japoński (*Ginkgo biloba*) i jego preparaty w terapii zaburzeń krążenia mózgowego i obwodowego. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio DD: Medicina Veterinaria*, 61, 11-24.
- Kubis A M, Janusz M (2008) Choroba Alzheimera—nowe możliwości terapeutyczne oraz stosowane modele eksperymentalne Alzheimer’s disease: New prospects in therapy and applied experimental models. *Postępy Hig Med Dosw.(online)*, 62, 372-392.
- Kulkarni R, Girish K. J, Kumar A (2012). Nootropic herbs (Medhya Rasayana) in Ayurveda: an update. *Pharmacognosy reviews*, 6 (12), 147.
- Peth-Nui T, Wattanathorn J, Muchimapura S, et al. (2012). Effects of 12-week *Bacopa monnieri* consumption on attention, cognitive processing, working memory, and functions of both cholinergic and monoaminergic systems in healthy elderly volunteers. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Puzanowska-Tarasiewicz H, Kuźmicka L, Tarasiewicz M (2009) Obrona organizmu przed reaktywnymi formami tlenu. *Wiad. Lek.* 4, 248-256.
- Puzanowska-Tarasiewicz H, Kuźmicka L, Tarasiewicz M (2009) Reaktywne formy azotu i tlenu. *Pol. Merk. Lek.* 27, 338.
- Russo A, & Borrelli F (2005) *Bacopa monnieri*, a reputed nootropic plant: an overview. *Phytomedicine*, 12(4), 305-317.
- Sokołowska L, Bylka W (2015) *Bacopa monnieri*—działanie i zastosowanie w leczeniu *Bacopa monnieri*—activity and applications in medicine. *Wiadomości Lekarskie*, 362.
- Szypuła W (2013) O filogenezie i systematyce rodziny widłakowatych Lycopodiaceae sensu lato - przegląd piśmiennictwa.
- Vetulani J (2010) Leki nootropowe i prokognitywne. *Farmakoterapia choroby Alzheimera*. w Kostowski W., Herman Z.: *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. Podręcznik dla studentów medycyny i lekarzy. Wydawnictwo Lekarskie PZWL: Warszawa (2): 154–169.
- Zabłocka A (2006) Choroba Alzheimera jako przykład schorzenia neurodegeneracyjnego, *PHMD* ; 60: 209-216.
- Zhang H Y, Zheng C Y, Yan H (2008) Potential therapeutic targets of huperzine A for Alzheimer’s disease and vascular dementia”, *Chemico-Biological Interactions*, Vol. 175: 396-402.

8. Złamania zmęczeniowe śródstopia

Metatarsal stress fractures

Kamil Fatyga, Marta Tarczyńska

Klinika Ortopedii i Traumatologii Katedry Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Krzysztof Gawęda

Kamil Fatyga: kamil_fatyga@wp.pl

Słowa klucze: urazy sportowe, medycyna sportowa, bóle stopy.

Streszczenie

Złamania zmęczeniowe to specyficzny rodzaj uszkodzeń kości długich, w których przerwanie struktury kostnej powstaje stopniowo wraz z upływem czasu, na skutek sumowania się skutków powtarzalnych mikrourazów kości i mięśni. Uszkodzenia te są efektem regularnie generowanych przeciążeń w tej samej okolicy szkieletu. Etiologia złamań zmęczeniowych jest zatem podstawowym czynnikiem różnicującym je od złamań urazowych, w których pojawia się jednorazowy uraz sprawczy, którego wielkość energetyczna przekracza wytrzymałość kości, na którą działa siła zewnętrzna. Na problem złamań zmęczeniowych zwrócono uwagę ponad wiek temu u żołnierzy formacji pieszych, którzy musieli pokonywać znaczne odległości maszerujących w twardym, ciężkim obuwiu, niejednokrotnie po złym podłożu. Obecnie złamania zmęczeniowe dotyczą częściej osób, które podejmują zwiększoną aktywność fizyczną, najczęściej związaną z uprawianiem różnych dyscyplin sportowych lub specyficznej pracy zawodowej. Pacjenci często bagatelizują pierwsze objawy i wiążą je jedynie ze zmęczeniem na skutek wysiłku. Diagnostyka opiera się na dokładnym badaniu fizykalnym pacjenta wraz z wnikliwie przeprowadzonym wywiadem medycznym wspartym badaniami obrazowymi. Każde z powszechnie dostępnych badań obrazowych posiada swoją wartość diagnostyczną w zależności od fazy rozwoju lub gojenia złamania zmęczeniowego. Podstawową zasadą leczenia tych uszkodzeń jest przede wszystkim eliminacja czynnika przyczynowego. Postępowanie lekarskie, głównie nieoperacyjne, sprowadza się do unieruchomienia bądź tylko odciążenia chorej kończyny. Leczenie operacyjne stosuje się w wyjątkowych przypadkach.

Właściwe zalecenia lekarskie i sumienna współpraca ze strony pacjenta zawsze rokują dobrze, a chory powraca do pełnej sprawności fizycznej.

1. Etiologia

Złamanie zmęczeniowe w obrębie stopy, w przeciwieństwie do zwykłych złamań kości, nie jest związane z nagłym urazem. Dochodzi do niego stopniowo, nawet przez kilka tygodni. Przyczyną są niewielkie, ale często powtarzające się mikrourazy kości z nadmiernym obciążeniem więzadeł i zmęczeniem mięśni. Jest to efektem długotrwałego i forsownego wysiłku. (Sanderlin i Raspa 2003; Koo i Tolson 2018) Najbardziej predysponowane do złamania są II i III kość śródstopia. Wpływa na to niewielka ruchomość w stawach stępowo-śródstopnych II i III promienia stopy oraz oddziaływanie dużych sił naprężających przenoszonych przez mało elastyczne więzadła łączące je z kośćmi klinowatymi. Mogą dotyczyć także innych kości stopy, np. pierwszej lub piątej kości śródstopia (złamanie Jonesa), kości łódkowatej, kości piętowej. (Pegrum i in. 2013; Cothran i Craig 2014)

2. Epidemiologia

Współcześnie złamania zmęczeniowe dotyczą osób, które z racji zawodu lub uprawiania sportu nadmiernie przeciążają wybrane obszary w układzie kostno-stawowym i więzadłowo-mięśniowym. Są to najczęściej ludzie wykonujący wielogodzinną pracę w pozycji stojącej, prace z użyciem narzędzi wibracyjnych, tancerze, biegacze, lekkoatleci, koszykarze, piłkarze, tenisisci.

Złamania występują przeważnie w 6 do 8 tygodni po nieprzygotowanym wcześniej wzroście aktywności fizycznej. (Sanderlin i Raspa 2003) Jak wykazują badania, kobiety w porównaniu do

mężczyzn są bardziej podatne na tego typu dysfunkcje. Może to być związane z opisywaną w literaturze anglojęzycznej triadą (the female athlete triad) (Nattiv i in. 1994), w skład której wchodzi następujące czynniki: dieta, która nie uzupełnia niedoborów alimentacyjnych w trakcie cyklu treningowego, zaburzenia gastryczne, które powodują złe przyswajanie składników odżywczych, czy nieregularne, obfite miesiączki. U osób z wcześniej przeżytymi złamaniami stresowymi istnieje większe prawdopodobieństwo rozwinięcia się kolejnego uszkodzenia. Sześćdziesiąt procent pacjentów ze złamaniem zmęczeniowym podaje w wywiadzie przebyte w przeszłości złamanie. (Patel i in. 2011)

3. Patofizjologia

Każdy wysiłek fizyczny z obciążeniem dodatkową pracą narządu ruchu stymuluje miejscowe procesy zużycia i odnowy, które w pełni zdrowia znajdują się w równowadze. Czas trwania obciążenia oraz przerw na wypoczynek i odnowę, lokalne warunki ukrwienia, odżywiania, ogólny stan zdrowia, jak i wiek stanowią główne czynniki wpływające na utrzymanie lub zaburzenie tej równowagi. (Jacobs i in 2014; Bolin i in. 2005) Dlatego też nieznaczne nawet obciążenia, jednakże często i długo powtarzane, mogą prowadzić w konsekwencji do przerwania ciągłości tkanki kostnej w postaci złamania powolnego lub do objawów przeciążenia w obrębie przyczepów mięśniowych oraz ich uszkodzenia. (Bolin i in 2005)

Złamanie przewlekłe jest skutkiem zmęczenia mięśni i nadmiernego obciążenia struktur więzadłowych. Pełnią one funkcję nie tylko ruchową, ale i amortyzującą. Poprzez skurcz lub zmniejszenie napięcia włókna mięśniowe absorbują część sił, które oddziałują podczas aktywności ruchowej, wyhamowują niekontrolowane ruchy ciała, zmniejszają amplitudy drgań i w konsekwencji rozkładają w czasie oraz, dzięki synergistycznemu działaniu aparatu torebkowo-więzadłowego, rozkładają naciski wywierane na kość na większą powierzchnię. W zmęczonym mięśniu efekt amortyzacji zanika i obciążenie naciskiem przenosi się wprost na kość. (Patel i in 2011; Koo i in. 2018; Harmath i in. 2011) Powtarzające się naciski skutkują zmęczeniem mechanicznym tkanki kostnej na zasadzie zmęczenia materiału. Stopa człowieka jest złożoną strukturalnie i czynnościowo jednostką układu szkieletowego. Pełni istotne funkcje lokomocyjne związane z chodzeniem i bieganiem, a także funkcję posturalną. Skomplikowany układ kości stopy i ich połączeń jest narażony na ciągłe obciążenia. Z drugiej strony, jakiegokolwiek zmiany w architektonice stopy wywołane deformacjami pourazowymi, chorobami, jak na przykład reumatoidalnym zapaleniem stawów, czy operacjami – osteotomiami korekcyjnymi (np. paluchy koślawe) mogą na tyle zmieniać lokalizację stref największych obciążeń na stopie, że prowadzi to do złamań przeciążeniowych – zmęczeniowych. (Mader i Han 2010; Peris 2002)

Badania wykazują, że w początkowej fazie wzrostu napięcia wysiłkowego działającego na kość, aktywność osteoklastów przeważa nad aktywnością kościotwórczą osteoblastów. (Miller i in. 2018; Koo i Dedra 2018) Aparat mięśniowo-więzadłowy staje się niewydolny na skutek:

- o braku odpowiedniej rozgrzewki przed treningiem
- o źle ułożonego programu treningowego, w którym występują duże obciążenia i długi czas trwania wysiłku
- o braku okresu regeneracji między treningami, tak by kości, więzadła i mięśnie zregenerowały się po treningu
- o treningów na zbyt twardym podłożu
- o źle dobranego obuwia, które nie amortyzuje wstrząsów
- o uprawiania kilku sportów, które obciążają stawy (np. tenis, bieganie)
- o wad postawy, w tym stopy płasko-koślawej niezabezpieczonej wkładkami wykonanymi na wymiar pacjenta
- o nieodpowiedniej diety (brak kolagenu, zachwianie proporcji wapnia i fosforu, niedobory witamin D3+K2i C; nieodpowiednia proporcja kwasów omega-3 i omega-6; niedostarczanie makro- i mikroelementów; spożywanie żywności wysoko przetworzonej)
- o otyłości – fińskie badanie udowadniają, że wzrost ryzyka złamania wzrasta wprost proporcjonalnie do współczynnika BMI.

- zaburzeń hormonalnych, głównie u kobiet z zaburzeniem miesiączkowania, których najbardziej prawdopodobnym podłożem jest zaburzony poziom estrogenów. Jedną z hipotez głosi, że hormon ten jest bazą do remodelingu kostnego oraz aktywuje komórki odpowiedzialne za adaptację kości do obciążenia. Dlatego też jego niedobory mogą doprowadzić do osłabienia struktury kostnej. Obserwuje się wiele zaburzeń w poziomie estrogenów u biegaczek (Takeda i in. 2016). Wynika to zapewne z nadmiernego wysiłku w młodym wieku, który wpływa na późniejsze dojrzwienie, co może przekładać się na zaburzenia poziomu hormonów. (Takeda i in. 2016) Stwierdzono również, że bieganie znacząco obniża ilość tkanki tłuszczowej, która jest miejscem syntezy estrogenów.
- nadużywania alkoholu i tytoniu
- innych zespołów chorobowych:
 - nadczynności przytarczyc
 - nadczynności tarczycy
 - hiperprolaktynemii
 - zaburzeń poziomu testosteronu u mężczyzn.

4. Objawy i diagnostyka

Ważne jest przeprowadzenie dokładnego wywiadu medycznego ze szczególnym uwzględnieniem rodzaju i natężenia aktywności fizycznej, programu treningowego, diety pacjenta, chorób towarzyszących i przebytych uszkodzeń urazowych czy przeciążeniowych narządu ruchu, zaburzeń endokrynologicznych oraz wywiadu menstruacyjnego u kobiet. (Nattiv i in. 1994)

Początkowo dolegliwości bólowe są lekkie i pojawiają się tylko po wysiłku fizycznym. Nie są one dokuczliwe, więc pacjenci nie zwracają na nie uwagi i realizują plan treningowy. Jednak po kilku tygodniach ból narasta, pojawia się znacznie wcześniej, również w trakcie treningu.

Z czasem ból staje się bardziej dokuczliwy, nawet podczas codziennych czynności. Może być głęboki, ostry, przechodzący jakby na zewnątrz kończyny. Na kości często pojawia się wyczuwalne zgrubienie, obrzęk i zaczerwienienie lokalizujące miejsce złamania.

Badanie fizykalne opiera się na badaniu porównawczym ze stopą zdrową, badaniu palpacyjnym chorej okolicy, badaniu zakresu ruchomości sąsiednich stawów. Badanie palpacyjne i ruchy w stawie powodują nasilenie dolegliwości bólowych. Obserwując chód pacjenta zauważalne jest odciążanie chorej kończyny i utykanie. (Koo i Dedra 2018; Takeda i in. 2016; Reeder i in. 1996)

Tab. 1 Kaeding and Miller's 5-Tier Grading System – System klasyfikacji złamania zmęczeniowego wg obrazu radiologicznego.

| Stopień Złamanie Stresowego | Obraz radiograficzny |
|-----------------------------|---|
| 1 | Bezobjawowy obraz radiologiczny |
| 2 | Ból bez widocznego złamania w obrazie radiologicznym |
| 3 | W obrazie radiologicznym złamanie bez przemieszczenia |
| 4 | W obrazie radiologicznym złamanie z przemieszczeniem |
| 5 | Staw rzekomy w obrazie radiologicznym |

5. Diagnostyka obrazowa

Podejrzanie złamania zmęczeniowego powstaje już na etapie prowadzonego wywiadu medycznego. Rozpoznanie stawiane jest dopiero w oparciu o badanie kompleksowe na podstawie przeprowadzonego wywiadu, badania fizykalnego pacjenta i potwierdzane w badaniach obrazowych. Podstawowym i najszybszym badaniem jest zdjęcie rentgenowskie. Badanie RTG obciążone jest jednak wysokim odsetkiem wyników fałszywie ujemnych we wczesnym okresie powstawania

złamania. Od 2 do 4 tygodnia fałszywie ujemny wynik obrazów rtg może sięgać nawet 70% badanych pacjentów. (Bolin i in. 2005; Patel 2010) W części przypadków jedyną wskazówką jest subtelny odczyn okostnowy (Rys. 1), w bardziej dojrzałych złamaniach wyraźne przejaśnienie w obrębie kości korowej świadczące o przerwaniu jej ciągłości. W diagnostyce radiologicznej posiłkujemy się 5 stopniową skalą opracowaną przez Kaedinga i Millera (Tab.1). (Koo i Tolson 2018)



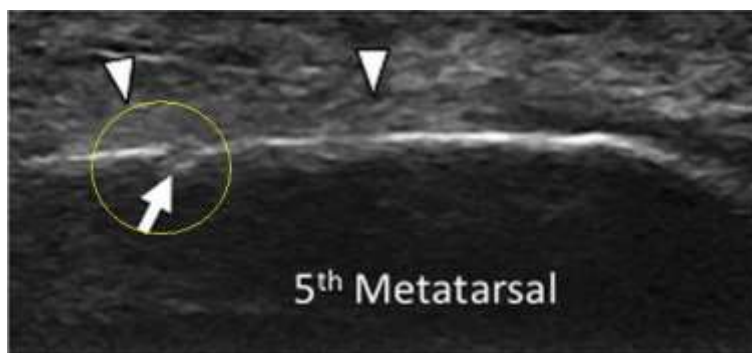
Rys. 1 Odczyn okostnowy bez widocznego złamania I kości śródstopia.

Podjęzienie złamania niewidoczne na zdjęciach radiologicznych można zobrazować za pomocą 3-stopniowej analizy kości z użyciem technetu-99 lub obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Udowodniono, że obie metody obrazowania są wrażliwe na te złamania do 24 godzin po wystąpieniu bólu. Podczas gdy badanie scyntygraficzne jest uważane za wrażliwe, ale nieswoiste, badanie MRI jest zarówno wrażliwe, jak i swoiste dla złamań związanych z śródstopiem. (Jacobs i in 2014; Pegrum i in. 2014) Dzięki badaniu MR (Rys. 2) możemy potwierdzić lub postawić rozpoznanie złamania niewidocznego bądź niejasnego w badaniu radiologicznym.

W diagnostyce wykorzystane może być również badanie USG kości (Rys. 3), ale podobnie jak scyntygrafia jest do badanie czule ale mało swoiste i wymaga dużego doświadczenia osoby wykonującej badanie.



Rys. 2 Złamanie widoczne w badaniu MR.



Rys. 3 Przerwanie ciągłości korówki V kości śródstopia w badaniu USG.

6. Leczenie

Z reguły złamanie zmęczeniowe nie powodują przemieszczenia odłamów i zaburzeń osi kości. W leczeniu większości przypadków złamań zmęczeniowych wystarczy jedynie podawanie leków przeciwbólowe i odciążanie kończyny. Wspomagająco można zastosować schładzanie miejsca urazu. Wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) na leczenie złamań pozostaje sporny, może zakłócać przebieg procesu gojenia się złamania, którego jedną z faz jest odczyn zapalny. (Jacobs i in. 2014; Reeder i in. 1996)

Unieruchomienie kończyny uzależnione jest od obrazu klinicznego i obrazowego złamania. W sytuacjach kiedy jest konieczne ograniczenie aktywności chorego stosuje się ortezę typu Walker, z wykorzystaniem której pacjent porusza się od 4 do 8 tyg. O możliwości zakończenia stosowania unieruchomienia informuje nas całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych. Do tego czasu rehabilitacja ogranicza się do ćwiczeń biernych i izometrycznych. Kolejny etap ćwiczeń, które nie przenoszą dużych obciążeń na stopę to chodzenie w głębokiej wodzie, pływanie oraz jazda na rowerze stacjonarnym. Należy pamiętać, że proces usprawniania powinien być każdorazowo dostosowany do indywidualnego problemu pacjenta i realizowany pod okiem doświadczonego zespołu lekarzy i rehabilitantów. Złamanie zmęczeniowe bliższej części piątej kości śródstopia jest obszarem o podwyższonym ryzyku zaburzeń wzrostu. W tym przypadku cały proces usprawniania powinien być ostrożniejszy i wydłużony. Gdy pacjent nie odczuwa bólu podczas ćwiczeń, zwiększa się ich intensywność o 10% procent w każdym kolejnym tygodniu, aby ograniczyć do minimum ryzyko ponownego złamania. (Patel i in. 2011; Mader i Han 2010)

Równie ważne jak leczenie samego złamania jest modyfikacja czynników ryzyka. Niedobory żywieniowe, takie jak niski poziom witaminy D i wapnia oraz mała podaż kalorii, należy uzupełnić zapewniając odpowiednie żywienie i suplementację. Niejednokrotnie konieczna jest zmiana intensywności i programu treningowego, trening chodu i prawidłowego obciążanie stopy. Zastosowanie wkładek do butów, które zmieniają rozkład działających sił ma istotny wpływ na biomechanikę chodu i biegu. (Pegrum i in. 2014) Ostatnie badania na grupie żołnierzy amerykańskich wykazują znaczący spadek częstości występowania złamań zmęczeniowych w obrębie stopy u osób stosujących wkładki ortopedyczne.

Rzadkim powikłaniem złamań zmęczeniowych mogą być zaburzenia procesów ich gojenia z formowaniem stawów rzekomych (Rys. 4). Procesy te charakteryzują się brakiem wzrostu po 20 tygodniach trwania objawów w postaci bólu, obrzęku i niestabilności na poziomie uszkodzenia. Leczeniem z wyboru w takich sytuacjach jest zabieg operacyjny. Przed dokonaniem ostatecznej stabilizacji wykonujemy dekortykację miejsca złamania czyli odświeżenie strefy przełomu przez usunięcie tkanki bliznowatej, włóknika i jeśli to konieczne niewielkich fragmentów kości w celu stworzenia odpowiednich warunków do gojenia. Po stabilizacji złamania wkretami lub drutami Kirschnera (Rys. 5) kończyna unieruchamiana jest w opatrunku gipsowym bądź ortezie do uzyskania wzrostu. W przypadku tych powikłań należy wspomóc gojenie kości. Metodą wspomagającą gojenie może być zastosowanie emitowanych pulsacyjnie ultradźwięków o niskim natężeniu. Ultradźwięki aktywują na powierzchni komórek mechanoreceptory, które zwiększają ekspresję białek regulujących

i stymulujących biochemicznie proces gojenia. Rozszerzenie leczenia do operacyjnego ma miejsce również w przypadku martwicy kości powstającej wskutek zaburzeń ukrwienia i u sportowców oczekujących szybkiego powrotu do pełnej aktywności. (Miller i in. 2018; Reeder i in. 1996)



Rys. 4 Staw rzekomy II kości śródstopia. **Rys. 5** Zespolenie szczeliny złamania (stawu rzekomego).

7. Podsumowanie

Złamania zmęczeniowe nazywane są także złamaniami marszowymi, stresowymi, powolnymi i przeciążeniowymi. Swoją nazwę zawdzięczają etiologii urazu czyli nakładaniu się na siebie niewielkich, ale powtarzanych mikrourazów kości i więzadeł oraz zmęczenia mięśni. Po raz pierwszy zostały opisane w 1855 r. u pruskich żołnierzy, którzy skarżyli się na bóle i obrzęki stóp po wielokilometrowych marszach w ciężkim i twardym obuwiu. (Jacobs i in. 2016; Bolin i in. 2006) Dzisiaj dotyczą głównie osób wykazujących wzmożoną aktywność fizyczną. Wpływ na rozwój złamania mają czynniki zewnętrzne oraz indywidualne predyspozycje pacjenta. Dokładny wywiad, badanie fizykalne chorego oraz diagnostyka obrazowa pozwala na postawienie prawidłowej diagnozy. Złamanie zmęczeniowe leczone są w większości przypadków zachowawczo. Leczenie operacyjne ogranicza się do powikłań, wśród których najczęstszy jest brak zrostu. (Reeder i in. 2016) Rokowanie po urazie jest dobre. Odpowiednie procesy leczenia i usprawniania pozwalają na powrót do pełnej aktywności fizycznej po upływie około 3 miesięcy po wystąpieniu objawów i rozpoczęciu prawidłowego leczenia złamania.

8. Literatura

- Alex Y Koo, Dedra R Tolson (2018) March (Metatarsal Stress) Fracture.
Bolin D, Kemper A, Brolinson PG (2005) Current concepts in the evaluation and management of stress fractures. *Curr Sports Med Rep* 4(6):295-300.
Cothran VE, Craig C (2014) Young Metatarsal Stress Fracture Treatment & Management, Medscape.

- Harmath C, Demos TC, Lomasney L et al. (2001) Stress fracture of the fifth metatarsal. *Orthopedics* 24:111204-111208.
- Jacobs JM, Cameron KL, Bojescul JA (2014) Lower extremity stress fractures in the military. *Clin Sports Med* 33(4):591-613.
- Miller TL, Jamieson M, Everson S et al. (2018) Expected Time to Return to Athletic Participation After Stress Fracture in Division I Collegiate Athletes. *Sports Health* 10(4):340-344.
- Mader DW, Han NM (2010) Bilateral second metatarsal stress fractures after hallux valgus correction with the use of a tension wire and button fixation system. *J Foot Ankle Surg* 479-488.
- Nattiv A, Agostini R, Drinkwater B et al. (1994) The female athlete triad. The inter-relatedness of disordered eating, amenorrhea, and osteoporosis. *Clin. Sports Med* 13:405-418.
- Patel DS, Roth M, Kapil N (2011) Stress fractures: diagnosis, treatment, and prevention. *Am Fam Physician* 83(1):39-46.
- Patel DR (2010) Stress fractures: diagnosis and management in the primary care setting. *Pediatr. Clin. North Am.* 57(3):819-827.
- Pegrum J, Dixit V, Padhiar N et al. (2014) The pathophysiology, diagnosis, and management of foot stress fractures. *Phys Sportsmed* 42(4):87-99.
- Peris P (2002) Stress fractures in rheumatological practice: clinical significance and localizations. *Rheumatol Int* 22:77-79.
- Reeder MT, Dick BH, Atkins JK et al. (1996) Stress fractures: current concepts of diagnosis and treatment. *Sports Med* 22:198-212.
- Sanderlin BW, Raspa RF (2003) Common stress fractures. *Am Fam Physician* 68(8):1527-1532.
- Takeda T, Imoto Y, Nagasawa H et al. (2016) Stress fracture and premenstrual syndrome in Japanese adolescent athletes: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 6(10):e013103.

9. Potencjał profilaktyczny zakładów lecznictwa uzdrowiskowego

Preventive potential of health resort institutions

Sylwia Jaruga⁽¹⁾, Gabriela Wanat⁽¹⁾, Mateusz Grajek⁽²⁾, Karolina Sobczyk⁽³⁾

⁽¹⁾ Katedra Dietetyki, Zakład Promocji Zdrowia, Wydział Zdrowia Publicznego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽²⁾ Zakład Zdrowia Publicznego, Wydział Zdrowia Publicznego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁽³⁾ Zakład Ekonomiki i Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Wydział Zdrowia Publicznego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Sylwia Jaruga: sjaruga@sum.edu.pl

Słowa kluczowe: zdrowie, sanatoria, prewencja, profilaktyka

Streszczenie

Na podstawie badań wpływu poszczególnych czynników uzdrowiskowych na ludzki organizm powstała nowa gałąź medycyny zwana balneologią. Jest to dziedzina wiedzy medycznej, która wykorzystuje naturalne bogactwa i czynniki fizyczne do leczenia, rehabilitacji i profilaktyki. Aktualnie w leczeniu uzdrowiskowym wyspecjalizowany zespół medyczny dysponuje nowoczesnym sprzętem, a dzisiejsza wiedza pozwala na posługiwanie się specyficznymi metodami leczniczymi i rehabilitacyjnymi w celu osiągnięcia jak najlepszych wyników leczniczych. Leczenie uzdrowiskowe usprawnia funkcjonowanie wielu układów, wykazując pozytywne działanie na cały organizm, dzięki temu kompleksowość leczenia pozwala na zwiększenie efektywności w porównaniu z zastosowaniem pojedynczej metody leczenia. Do głównych zadań kuracji uzdrowiskowej należy rehabilitacja, leczenie chorób przewlekłych, utrzymanie zdolności do pracy oraz szeroko pojęta profilaktyka zdrowotna i edukacja zdrowotna. Zauważalne są zmiany w potrzebach kuracjuszy i ich profilaktyczne podejście do zdrowia, wynikające z chęci wydłużenia życia przy jednoczesnym zachowaniu odpowiedniej jego jakości. Zwiększająca się liczba kuracjuszy korzystająca z usług uzdrowiskowych wskazuje na ogromny potencjał jaki stwarzają zakłady lecznictwa uzdrowiskowego. Możliwości te pozwalają na podjęcie konkretnych działań w obszarze profilaktyki i prewencji niezakaźnych chorób przewlekłych na skalę ogólnokrajową. Konsekwentnie prowadzona edukacja żywieniowa wśród pacjentów przebywających w sanatoriach zwiększa świadomość w zakresie racjonalnego żywienia. Edukacja żywieniowa jako element leczenia dietetycznego, składa się na niespecyficzną terapię uzdrowiskową. Kuracja uzdrowiskowa stanowi znakomitą możliwość leczenia dietetycznego i jest nieślychanie ważnym elementem uzdrowiskowego kompleksu terapeutycznego licznych chorób.

1. Wstęp

Pierwsze uzdrowiska związane są z odkryciem walorów leczniczych miejscowości, stanowiących podstawę medycyny uzdrowiskowej. Chorzy poddawani są kuracji uzdrowiskowej, a sama miejscowość nazywana jest kurortem. Od połączenia łacińskich słów *curatio* (staranność) oraz *curare* (troszczyć się) powstało słowo kuracja, a leczących się w uzdrowiskach ludzi określano mianem kuracjuszy (Ponikowska 2001). Na podstawie badań wpływu poszczególnych czynników uzdrowiskowych na ludzki organizm powstała nowa gałąź medycyny zwana balneologią. Jest to dziedzina wiedzy medycznej, która wykorzystuje naturalne bogactwa i czynniki fizyczne do leczenia, rehabilitacji i profilaktyki. Wraz ze wzrostem postępu cywilizacyjnego w tym nauk podstawowych balneologia straciła na popularności na rzecz farmakoterapii, która została uznana za skuteczniejszą ze względu na jej natychmiastowe działanie. Jednak późniejsze poznanie skutków ubocznych leków farmakologicznych oraz wzrost wiedzy balneologicznej przyczyniło się do ponownego wzrostu popularności kuracji uzdrowiskowych (Ponikowska 2011). Aktualnie w leczeniu uzdrowiskowym wyspecjalizowany zespół medyczny dysponuje nowoczesnym sprzętem, a dzisiejsza wiedza pozwala na posługiwanie się specyficznymi metodami leczniczymi i rehabilitacyjnymi w celu osiągnięcia jak

najlepszych wyników leczniczych. Cechą przemawiającą za balneoterapią jest fakt, iż uzyskane wyniki są trwalsze i utrzymują się dłużej. Zabiegi balneologiczne pobudzają odmienne mechanizmy działania metod naturalnych takie jak mechanizmy adaptacyjne i kompensacyjne, które uruchamiają rezerwy czynnościowe organizmu w przeciwieństwie do farmakoterapii, która procesy te hamuje. Balneoterapia charakteryzuje się doбором licznych skojarzonych metod leczniczych i profilaktycznych oraz rekreacyjno-wypoczynkowych, wzajemnie uzupełniających się, a co za tym idzie wzmagających efekt leczniczy u kuracjuszy przebywających w uzdrowisku. Leczenie uzdrowskowe usprawnia funkcjonowanie wielu układów, wykazując pozytywne działanie na cały organizm, dzięki temu kompleksowość leczenia pozwala na zwiększenie efektywności w porównaniu z zastosowaniem pojedynczej metody leczenia (Ponikowska 2001). Do głównych zadań kuracji uzdrowskowej należy rehabilitacja, leczenie chorób przewlekłych, utrzymanie zdolności do pracy oraz szeroko pojęta profilaktyka zdrowotna i edukacja zdrowotna. Istotne jest, że leczenie odbywa się w zakładzie opieki medycznej z utrzymaniem rygoru sanatoryjnego (Ustawa o lecznictwie uzdrowskowym 2008). Kuracjusze przebywają w odmiennym, niż na co dzień środowisku, odpoczywając od codziennych obowiązków i zmartwień. Dzięki temu możliwa jest poprawa kondycji psychofizycznej i zapobieganie chorobom współczesnej cywilizacji między innymi poprzez skuteczną profilaktykę zdrowotną (Szromek i in. 2014).

2. Opis zagadnienia

W Polsce znajduje się 45 statutowych obszarów uzdrowskowych, wchodzących w skład 13 województw (wszystkich poza lubuskim, opolskim i wielkopolskim). Wszystkie zakłady lecznictwa uzdrowskowego (177 ośrodków) w 2015 roku dysponowały łącznie 44 tys. łóżek. W Polsce kuracje uzdrowskowe stanowią istotną część systemu ochrony zdrowia i są finansowane w całości lub częściowo ze środków Narodowego Funduszu Zdrowia, Zakładu Ubezpieczeń Zdrowotnych, Kasę Rolniczego Ubezpieczenia Społecznego oraz Państwowy Fundusz Rehabilitacji Osób Niepełnosprawnych. Płatnikiem publicznych usług uzdrowskowych w dużej mierze jest NFZ (Bubula i in.2011). Leczenie uzdrowskowe jest dynamicznie rozwijającą się dziedziną gospodarki, a liczba kuracjuszy w placówkach leczenia uzdrowskowego wzrasta z roku na rok. Zauważalne są zmiany w potrzebach kuracjuszy i ich profilaktyczne podejście do zdrowia, wynikające z chęci wydłużenia życia przy jednoczesnym zachowaniu odpowiedniej jego jakości (Szromek i in. 2014). Nie należy zapominać, iż postęp cywilizacyjny jest główną przyczyną negatywnych zmian stylu życia takich jak nieprawidłowa dieta, stres czy siedzący tryb życia wynikający w dużej mierze z udogodnień technologicznych powodujących ograniczenia aktywności ruchowej. W konsekwencji tych zmian dochodzi do zaburzeń funkcjonowania organizmu, a człowiek w XXI wieku zagrożony jest niezakaźnymi chorobami przewlekłymi, stanowiącymi problem zarówno zdrowotny, ekonomiczny jak i społeczny (Dryglas 2012). Liczne choroby ujawniają się w wieku dojrzałym, często są to ciężkie i groźne dla życia konsekwencje takie jak zawał serca, wylew krwi do mózgu, miażdżyca, cukrzyca i wiele innych. U chorych następuje spadek jakości życia oraz ryzyko wystąpienia licznych powikłań metabolicznych, mechanicznych, psychologicznych i społecznych. Choroby te powiązane są w dużej mierze z warunkami społecznymi ludności. Obniżeniu ulega wartość biologiczna społeczeństwa np. wzrost inwalidztwa, konieczność kolejnej rehabilitacji czy absencja w pracy (Ponikowska 2001).

Wdrażanie zachowań prozdrowotnych w trakcie pobytu w sanatorium i promowanie zdrowego trybu życia jest jednym z głównych celów leczenia uzdrowskowego. Współczesna, pełna edukacja zdrowotna uwzględnia holistyczne podejście do zdrowia, uczy o zdrowiu i działaniu na rzecz zdrowia (Dryglas 2012). Zwiększająca się liczba kuracjuszy korzystająca z usług uzdrowskowych wskazuje na ogromny potencjał jaki stwarzają zakłady lecznictwa uzdrowskowego. Możliwości te pozwalają na podjęcie konkretnych działań w obszarze profilaktyki i prewencji niezakaźnych chorób przewlekłych na skalę ogólnokrajową (Woźniak-Holecka i in. 2012).

Należy pamiętać, że wzrost poziomu wiedzy o chorobie wpływa na przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjenta (Wizner i in. 2004). Zgodnie z definicją WHO zdrowie to nie tylko całkowity brak choroby, czy kalectwa, ale także stan pełnego, fizycznego, umysłowego i społecznego dobrostanu (dobrego samopoczucia). W kwestiach zdrowia nie należy koncentrować się na chorobach

i próbach ich zwalczania, ale należy koncentrować się na samym zdrowiu, a dokładnie na jego wzmacnianiu. Do ważnych zadań placówek lecznictwa uzdrowiskowego należą zadania z zakresu edukacji zdrowotnej i profilaktyki (Woźniak-Holecka i in. 2012). Pobyt w zakładzie lecznictwa uzdrowiskowego stwarza znakomite warunki do przeprowadzenia nakierowanej edukacji zdrowotnej na daną jednostkę chorobową lub na konkretną grupę społeczeństwa. Właściwie przygotowana edukacja zdrowotna może wykształcić prozdrowotne zachowania prowadząc do podjęcia walki ze szkodliwymi czynnikami zagrażającymi zdrowiu lub w istotny sposób wpłynąć na dalszy przebieg choroby łagodząc objawy i poprawiając jakość życia chorego. Zasadniczym zadaniem nie jest tylko przekazanie wiedzy, ale także kreowanie potrzeb zdrowotnych, wykształcenie umiejętności dokonywania świadomych wyborów na rzecz poprawy zdrowia poprzez zmianę zachowań (Szromek i in. 2014). Lecznictwo uzdrowiskowe daje również możliwość wypoczynku, relaksu, zawiązania relacji międzyludzkich, oderwania od codziennych obowiązków i zmartwień. Celem leczenia uzdrowiskowego jest oddziaływanie zdrowotne na cały organizm nie tylko na poszczególne objawy chorobowe. Duże znaczenia w tej metodzie leczenia odgrywa profilaktyka i promocja zdrowia, które w połączeniu z odpowiednio przygotowaną edukacją zdrowotną są najefektowniejsze. Głównym celem promocji zdrowia jest kształtowanie umiejętności życiowych w okresie całego życia człowieka, aby ludzie potrafili dokonywać wyborów sprzyjających zdrowiu (Ponikowska 2011).

3. Przegląd literatury

Warunki życia społeczeństwa uległy znacznej poprawie wraz z rozwojem techniki i medycyny. Dynamicznie rozwijający się postęp techniczny w znaczny sposób wpłynął na styl życia prowadzony przez społeczeństwo. Nieustający postęp technologiczny oraz następstwa zanieczyszczenia środowiska naturalnego mają znaczący wpływ na wzrost zachorowań na niezakaźne choroby przewlekłe do których zaliczamy m.in.: cukrzycę, choroby układu krążenia, nadwagę, otyłość czy nowotwory. Rozwój tychże chorób warunkują niewłaściwe zachowania zdrowotne ściśle związane ze stylem życia (siedzący tryb życia, brak aktywności fizycznej, stosowanie diety bogatej w tłuszcze nasycone oraz cukry proste) (Woźniak-Holecka i in. 2008). Na leczenie uzdrowiskowe przybywają osoby przewlekłe chore, a leczenie to często jest kontynuacją leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnego. Chorzy wymagają kompleksowej opieki medycznej, co powoduje, iż przed zespołem terapeutycznym stoją duże wyzwania, takie jak edukacja pacjenta na temat choroby, jej powikłania oraz czynników ryzyka, wytworzenie prozdrowotnych nawyków w zakresie racjonalnego żywienia oraz motywacji pacjenta do (Michalak i in. 2017). Do dokonania zmian w swoim życiu oraz środowisku, potrzebne są kompetencje, które społeczeństwo może uzyskać w procesie edukacji zdrowotnej. Edukacja zdrowotna ma na celu nie tylko poszerzenie wiedzy na temat zdrowia, ale również skłonienie do przemyśleń nad dotychczasowymi zachowaniami zdrowotnymi. Konsekwentnie realizowany plan edukacyjny powinien wpłynąć na pacjentów, którzy nabyte wiadomości przeniosą do życia codziennego. Korzyści z rozwijania zachowań zdrowotnych społeczeństwa to w długofalowej perspektywie element prewencji chorób przewlekłych. Zachowania prozdrowotne pojawiające się w wyniku zwiększenia świadomości, zmniejszają ryzyko lub opóźniają wystąpienie niepełnosprawności pacjentów. Korzyści ekonomiczne wynikające ze stymulacji zachowań prozdrowotnych są konsekwencją obniżania zarówno pośrednich, jak i bezpośrednich kosztów medycznych (Szromek i in. 2014; Woźnika-Holecka 2008).

Ponikowska w swoich badaniach podkreśla, że leczenie chorych na cukrzycę w warunkach uzdrowiskowych pozwala na realizację podstawowych celów leczenia tej choroby poprzez wpływ na jakość życia, zapobieganie powikłaniom cukrzycowym, a także pozwala na przeprowadzenie pełnej edukacji zdrowotnej. Należy podkreślić profilaktyczną rolę leczenia uzdrowiskowego, które ukierunkowane jest na czynniki ryzyka cukrzycy (Ponikowska 2011). Leczenie uzdrowiskowe wpływa na normalizację glikemii, ciśnienia tętniczego pacjentów z neuropatią cukrzycową oraz spadek masy ciała i wskaźnika BMI u kuracjuszy którym wprowadzono leczenie dietetyczne, kompleksowa fizjoterapia i edukacja zdrowotna. Wdrażanie wielokierunkowej terapii poprzez regularne stosowanie ćwiczeń fizycznych i dietoterapii, zabiegów fizykalnych ma pozytywny wpływ na spadek masy ciała, w tym zmniejszenie wskaźnika BMI u pacjentów przebywających na turnusie i zmagających się z neuropatią cukrzycową (Michalak i in. 2017). Badania przeprowadzone przez

Rudnik i in. donoszą pozytywny wpływ leczenia uzdrowskiego na wartości ciśnienia tętniczego (Rudnik i in. 2014). Pobyt w sanatorium stwarza znakomitą okazję do wdrożenia precyzyjnej farmakoterapii u osób z nadciśnieniem tętniczym oraz zmniejszenia czynników stresujących przez psychoterapię. Ponadto, co bardzo istotne obecność na turnusie sanatoryjnym stwarza pole do szeroko pojętej edukacji zdrowotnej w zakresie żywienia, aktywności fizycznej oraz zwalczania innych czynników ryzyka choroby wieńcowej (Boniek-Poprawa i in. 2012). Wójcik i Tomczak stwierdzili obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego u osób z nadciśnieniem przebywających na turnusach w uzdrowisku Sopot (Wójcik i in. 2009). Nieodłącznym elementem leczenia uzdrowskiego poza zabiegami balneologicznym jest edukacja i propagowanie zdrowego życia co w przypadku nadciśnienia tętniczego jest również ważne, co farmakoterapia (Boniek-Poprawa i in. 2012).

Badania donoszą, że pacjenci przybywający do zakładów lecznictwa uzdrowskiego prowadzą nieregularny tryb spożywania codziennych posiłków oraz obserwuje się wysokie spożycie soli i cukru. Zauważano konieczność edukacji żywieniowej w zakresie zasad racjonalnego żywienia, co potwierdza istotność objęcia edukacją pacjentów nowo przybyłych na turnusy do zakładów lecznictwa uzdrowskiego (Mędreła-Kuder i in. 2012). Dieta jest ważnym elementem leczenia większości chorób z którymi zmagają się pacjenci przebywający w sanatorium. W chorobach takich jak cukrzyca, osteoporoza czy choroby trawienia, prawidłowa dieta jest obowiązującą częścią programu leczniczego. Uzdrowisko powinno prowadzić modelowe żywienie, gdyż jest to jeden z elementów kształtowania prozdrowotnego stylu życia. Program profilaktyczny ośrodka powinien opierać się na eliminowaniu czynników ryzyka chorób cywilizacyjnych i usprawnieniem funkcjonowania mechanizmów regulacyjnych narządów i układów fizjologicznych (Ponikowska 2011). Edukacja żywieniowa jest ukierunkowana na zmianę zachowań żywieniowych człowieka. Punktem wyjścia do modyfikacji zwyczajów żywieniowych jest zrozumienie czynników, które wpływają na podejmowanie decyzji związanych z jedzeniem. Przynajmniej kilka razy dziennie podejmowane są decyzje dotyczące tego co, kiedy i ile zostanie przez nas spożyte. Zachowania związane z żywieniem zależą od wielu czynników, które wpływają na to czy podejmowane decyzje są przemyślane, czy też działanie jest impulsywne (Cinciara 2011). Prawidłowe żywienie ma ogromne znaczenie w utrzymaniu zdrowia człowieka, a nieprawidłowe nawyki prowadzą do wielu chorób. Konsekwentnie prowadzona edukacja żywieniowa wśród pacjentów przebywających w sanatoriach zwiększa świadomość w zakresie racjonalnego żywienia (Ponikowska 2011; Michalak i in. 2017). Działania te polegają na szerzeniu wiedzy w przystępnej, zrozumiałej formie celem ułatwienia jej zastosowania w praktyce. Kuracjusze poznają cele stosowania żywienia dietetycznego, czyli jakie zasady powinni stosować i jakie produkty eliminować, aby oszczędzić chory narząd. Podczas edukacji żywieniowej ważne jest poruszanie kwestii wyboru rodzaju żywności, organizacji nabywania produktów spożywczych i ich przechowywania, przygotowania oraz częstotliwości spożycia. Edukacja żywieniowa jako element leczenia dietetycznego, składa się na niespecyficzną terapię uzdrowskową. Jednocześnie jest częścią wychowania zdrowotnego, czyli promocji zdrowia. Kuracja uzdrowskowa stanowi znakomitą możliwość leczenia dietetycznego i jest niesłychanie ważnym elementem uzdrowskiego kompleksu terapeutycznego licznych chorób (Rybeczka-Gacek i in. 2015).

4. Podsumowanie

Należy pamiętać, że jakość życia jest zjawiskiem wielowymiarowym, na ocenę którego składają się liczne elementy obejmujące różne strefy człowieka: biologiczność, psychikę, duchowość jak i wpływy społeczne i środowiskowe. Ocena jakości życia stanowi jeden z podstawowych mierników uciążliwości choroby człowieka. Kuracja uzdrowskowa jest znakomitą okazją do kształtowania właściwego trybu życia oraz wyeliminowania złych nawyków i nałogów. To m.in. warunkuje obserwowaną po leczeniu uzdrowskim remisję wielu chorób przewodu pokarmowego. Istotnym szczegółem jest również to, iż kuracjusze w zakładach lecznictwa uzdrowskiego przebywają z osobami zmagającymi się z podobnymi, a niejednokrotnie z tymi samymi problemami zdrowotnymi, co motywuje ich do silnej walki z własnymi słabościami czy niepełnosprawnością. Lecznictwo uzdrowskowe zwiększa efektywność leczenia farmakologicznego

oraz wpływa na poprawę zdrowia społeczeństwa. Do ważnych zadań placówek lecznictwa uzdrowiskowego należą zadania z zakresu edukacji zdrowotnej w tym edukacji żywieniowej. Sprawia to, że wykorzystując walory klimatyczne uzdrowiska, realizuje postawione zadania opieki oraz wspierania zdrowia publicznego.

5. Literatura

- Boniek-Poprawa D, Obszański B, Kleinrok A (2012) Zabiegi balneoterapii u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym: Fizjoterapia. *Zamojskie Studia i Materiały* 1 (35): 101-110.
- Bubula B, Gawron M, Janczy M i in. (2011) Lecznictwo uzdrowiskowe w Polsce w latach 2000-2010. Główny Urząd Statystyczny w Krakowie 1: 13-79.
- Cinciara D (2011) Społeczny wymiar żywienia- zadania dla promocji zdrowia w Polsce. *Hygeia Public Health* 46 (1): 21-24.
- Dryglas D (2012) Rodzaje turystyki uzdrowiskowej i jej wpływ na realizację zadań promocji zdrowia: Uzdrowiska i ich funkcja turystyczno-lecznicza. *Proksenia* 45-259.
- Mędreła-Kuder E, Zwolińska-Mirek K (2012) Analiza nawyków żywieniowych pacjentek sanatorium wojskowego w Krynicy-Zdroju: *Bromatologia i Chemia Toksykologiczna* 3: 376-382.
- Michalak SA, Szamotulska J, Hansdorfer-Korzon i in. (2017) Wpływ leczenia uzdrowiskowego u pacjentów z neuropatią cukrzycową. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2: 62-72.
- Pilch W, Szyguła Z (2007) Wpływ różnego rodzaju diet podczas dwudziestojednodniowego leczenia sanatoryjnego na zmianę masy i składu ciała u kobiet i mężczyzn. *Żywnienie człowieka i metabolizm* 24: 282-287.
- Ponikowska I, (2001) Kierunki i wskazania do leczenia uzdrowiskowego. *Kompendium balneologii* 3: 29-33.
- Ponikowska I, Chojnowski J (2011) Uzdrowiskowe leczenie chorych na cukrzycę z przewlekłymi powikłaniami: *Fizjoterapia. Zamojskie Studia i Materiały* 1(34): 77-80.
- Rudnik E, Pułk K, Boniek-Poprawa D (2014) Wpływ zabiegów balneologii i hydroterapii na wartość ciśnienia tętniczego krwi. *Przegląd Medyczny Uniwersytetu Rzeszowskiego i Narodowego Instytutu Leków w Warszawie* 4: 334-342.
- Rybeczka- Gacek A, Muszyńska B., Piwkowski J. (2015) Naturalne- uzdrowiskowe metody leczenia chorób wątroby. *Farmacja Polska* 71 (4): 219-226.
- Szromek A (2014) Finasowanie świadczeń uzdrowiskowych w Polsce: Rola uzdrowisk i przedsiębiorstw uzdrowiskowych w turystyce i w lecznictwie uzdrowiskowym. *Proksenia* 1: 106-123.
- Urbańska J, (2010) Charakterystyka lecznictwa uzdrowiskowego w Polsce: Zmęczenie życiem codziennym. Środowiskowe i zdrowotne uwarunkowania oraz możliwości redukcji w sanatorium 1: 177-194.
- Ustawa z dnia 28 lipca 2005 r. o lecznictwie uzdrowiskowym, uzdrowiskach i obszarach ochrony uzdrowiskowej oraz gminach uzdrowiskowych (Dz. U. nr 167 poz. 1399).
- Wizner B, Fedyk-Łukasik M, Grodzicki T (2013) Edukacja i jakość życia pacjentów z niewydolnością serca: *Niewydolność serca. Via Medica* 8: 207-215.
- Woźniak-Holecka J, Holecki T (2012) Profilaktyka i edukacja zdrowotna w leczeniu uzdrowiskowym: *Uzdrowiska i ich funkcja turystyczno-lecznicza. Proksenia* 215-227.
- Woźniak-Holecka J, (2008) Dbłość o zdrowie w warunkach leczenia uzdrowiskowego: *Zdrowie Publiczne* 4: 69-73.
- Wójcik P, Tomczak H (2009) Ocena wpływu sztucznych kąpiei kwasowęglowych na tętno i ciśnienie tętnicze krwi: *Balneologia Polska* 17: 10-15.

10. Opioidy w leczeniu przewlekłego bólu, wpływ na układ endokryny i immunologiczny człowieka

Opioids for the treatment of chronic pain, the effects on the endocrine and immune systems of humans

Kempka Katarzyna⁽²⁾, Lorek Małgorzata⁽¹⁾, Kamiński Piotr^(1,2), Baszyński Jędrzej⁽¹⁾, Feit Julia⁽³⁾, Gorzelańczyk Edward^(3,4,5,6)

⁽¹⁾ Katedra Biologii i Biochemii Medycznej, Zakład Ekologii i Ochrony Środowiska, Wydział Lekarski, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁽²⁾ Katedra Biotechnologii, Wydział Nauk Biologicznych, Uniwersytet Zielonogórski

⁽³⁾ Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej Dom Sue Ryder w Bydgoszczy

⁽⁴⁾ Katedra Podstaw Teoretycznych Nauk Biomedycznych i Informatyki Medycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁽⁵⁾ Medseven, Poradnia Terapii Uzależnień w Bydgoszczy

⁽⁶⁾ Instytut Filozofii, Wydział Administracji i Nauk Społecznych, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy

Opiekun naukowy: Kamiński Piotr

Lorek Małgorzata: malgorzatalorek1@gmail.com

Słowa kluczowe: działania niepożądane, endokrynopatia opioidowa, receptory opioidowe

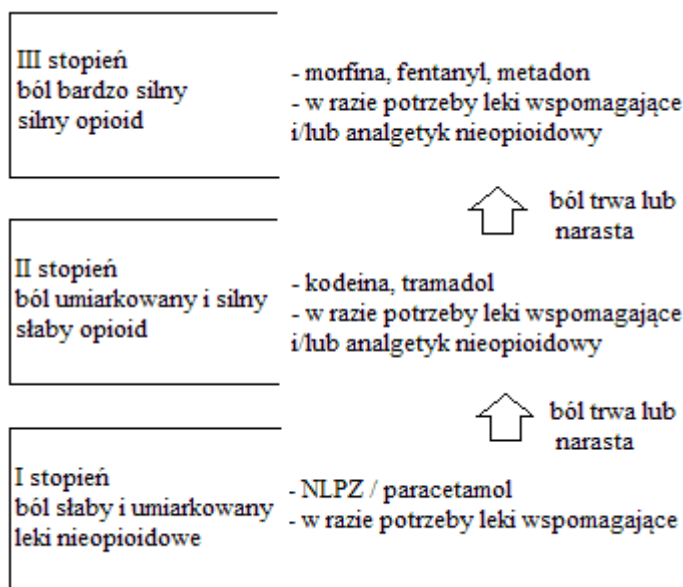
Streszczenie

Opioidy używane są w medycynie, głównie w celach przeciwbólowych, czasem przeciwkaszlowych i przeciwbiegunkowych. Nadużywanie i uzależnienie od opioidowych leków przeciwbólowych, to poważny problem globalny, który wpływa na zdrowie, dobrobyt społeczny i ekonomiczny wszystkich społeczeństw. Stosowanie opioidów wiąże się z możliwością wystąpienia działań niepożądanych i istotnym klinicznie, choć słabo poznanym i opisanym wpływem na układ endokryny (endokrynopatia opioidowa) i immunologiczny.

1. Wstęp

Opioidy są grupą leków - syntetycznych i półsyntetycznych analogów opiatów (alkaloidów opium z maku lekarskiego *Papaver somniferum*) oraz związków endogennych (endorfyny, enkefality, dynorfiny). Opioidy stosuje się głównie w leczeniu bólu m. in.: morfina, fentanyl, buprenorfina, tramadol, tapentadol, pentazocyna, czasami w medycynie stosuje się leki o działaniu przeciwkaszlowym: kodeina i przeciwbiegunkowym: loperamid (Pathan i Williams 2012). Szacuje się, że 26,4 36 mln ludzi na całym świecie nadużywa przeciwbólowych leków opioidowych, a około 2,1 mln osób w Stanach Zjednoczonych była od tych leków uzależniona w 2012 roku. Liczba niezamierzonych zgonów spowodowanych przedawkowaniem opioidowych leków przeciwbólowych wzrosła w Stanach Zjednoczonych ponad czterokrotnie od 1999 roku do 2013 roku. Nasilenie problemu nadużywania tych leków wiąże się ze wzrostem liczby wypisywanych recept, większą akceptacją społeczną dla stosowania leków oraz agresywny marketing firm farmaceutycznych. Czynniki te przyczyniły się do stworzenia większej „dostępności środowiskowej” leków przepisywanych na receptę, w szczególności opioidowych leków przeciwbólowych. Liczba wypisywanych recept na leki opioidowe (hydrokodon, oksykodon) wzrosła z 76 mln w 1991 roku do prawie 207 mln w 2013 (Dowell i in. 2016). Nie zmienia to faktu, że przeciwbólowe leki opioidowe są najczęściej stosowane w leczeniu bólu przewlekłego u chorych na nowotwory oraz w innych przewlekłych, postępujących, zagrażających życiu chorobach (opieka paliatywna, AIDS). Leki opioidowe mają największą skuteczność analgetyczną i są niezbędne w leczeniu bólu przewlekłego

(O'Brien i in. 2017). Ból przewlekły, jest to ból utrzymujący się dłużej, niż 3 miesiące. Patomechanizm powstawania bólu przewlekłego nowotworowego i nienowotworowego jest złożony i dlatego w jego leczeniu zaleca się jednocześnie stosowanie analgetyków o różnym mechanizmie działania, np. niesteroidowych leków przeciwzapalnych w połączeniu z lekami opioidowymi (Rys. 1).



Rys. 1. Trzystopniowa drabina analgetyczna wg WHO 2013.

2. Opis zagadnienia i przegląd literatury

Opioidy działają na receptory opioidowe: μ , κ , δ – zlokalizowane w mózgu (układ limbiczny, struktury korowe, śródmózgowie), w obrębie rogów tylnych rdzenia kręgowego oraz w tkankach obwodowych. Opioidy łączą się z receptorami w mózgu, aktywują centralny układ kontroli bólu, co prowadzi do hamowania przewodzenia bólu w rdzeniu kręgowym, dlatego wywołują efekt przeciwbólowy na różnych płaszczyznach przewodzenia bólu. Dodatkowo zmniejszają uwalnianie innych neuroprzekazników (Pathan i Williams 2012). Leki opioidowe różnią się między sobą sposobem interakcji z receptorami opioidowymi (Tab. 1.), siłą działania, właściwościami fizykochemicznymi cząsteczki, farmakokinetyką, okresem półtrwania, a także dodatkowymi działaniami, takimi jak wzmacnianie funkcji zstępujących szlaków kontroli bólu aminokwasów jak w przypadku tramadolu lub antagonizm wobec aminokwasów pobudzających - metadon.

Receptory opioidowe μ i κ znajdują się w mózgu i rdzeniu kręgowym. Receptory opioidowe μ odpowiadają za znieczulenie nadkręgowę, depresję oddechową, zwężenie źrenic, euforię, spadek motoryki przewodu pokarmowego, wazodylatację. Receptory κ powodują znieczulenie kręgowę, podwyższenie progu drgawkowego, obniżenie nastroju, halucynacje, zwiększoną diurezę, dysfurię, zwężenie źrenic, działanie neuroprotektoryjne, sedację, drażliwość, stres i niepokój. Receptory δ zlokalizowane są w mózgu i odpowiadają za analgezję, działanie przeciwdepresyjne, obniżanie progu drgawkowego, modulację depresji oddechowej przez receptory μ . Za uzależnienie fizyczne odpowiadają receptory μ oraz δ . Opioidy charakteryzują się wysokim potencjałem uzależniającym, powodują liczne działania niepożądane, jak również znacząco wpływają na układ endokrynnny i neuroimmunologiczny.

Do częstych działań niepożądanych opioidów należą: zaparcie stolca (15-80%), nudności (21%) i wymioty (10%), świąd skóry i błon śluzowych (13%), sedacja (14%), senność i zaburzenia poznawcze, zawroty głowy. Wśród rzadko występujących działań niepożądanych wyróżnia się: nadmierną potliwość, zatrzymanie moczu, suchość w jamie ustnej, zaburzenia równowagi, objawy neurotoksyczne, anafilaksja, depresja oddechowa (0,2%) i obrzęk płuc. Do objawów neurologicznych

należą: halucynacje, zaburzenia czynności poznawczych, splątanie, drgawki miokloniczne, napady padaczkowe grand mal, śpiączka, przeczulica, allodynia. Pacjenci z niedoczynnością tarczycy mają zwiększone ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych ze strony układu oddechowego (Arthur i Bruera 2018; Sehgal i in. 2013; Ballantyne i Mao 2003). Działania niepożądane analgetyków opioidowych stosowanych przewlekłe opisano na podstawie przeglądu 26 badań naukowych z bazy wiedzy Cochrane (25 badań obserwacyjnych i 1 badanie kliniczne z randomizacją). W badaniach brały udział osoby dorosłe z przewlekłym bólem pochodzenia nienowotworowego przyjmujące opioidy przez co najmniej pół roku. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zaparcia, nudności, niestrawność), ból głowy, zmęczenie, letarg, senność oraz powikłania układu moczowego (zatrzymanie moczu). W co najmniej jednym badaniu uczestnicy byli leczeni z powodu nudności. Zgłoszono kilka poważnych zdarzeń, w tym: sedacja, hipowentylacja / bradypnoe, halucynacje, bóle brzucha (Noble i in. 2010). Długotrwałe stosowanie opioidów u niektórych pacjentów może być związane ze zwiększeniem wrażliwości na ból. Zjawisko to może być trudne do różnicowania z rozwojem zjawiska tolerancji na opioidy (Ballantyne i Mao 2003; Savage 1996; Compton 1994). Wśród działań niepożądanych analgetyków opioidowych wyróżnia się również kardiotoksyczność i ryzyko nagłego zgonu. Niektórzy pacjenci przyjmujący przewlekłe metadon w niskich dawkach (tramadol i oksykodon w wysokich dawkach) są obciążeni ryzykiem wystąpienia częstoskurczu komorowego typu Torsades de Pointes (TdP) i wystąpienia wydłużonego odstępu QT. Buprenorfina i morfina są lekami niskiego ryzyka wystąpienia powyższych objawów. Osoby stosujące opium są bardziej narażone na nadkomorowe zaburzenia rytmu serca, bradycardię zatokową, migotanie przedsionków, blok serca (Sehgal i in. 2013; Behzadi i in. 2018).

Tab.1. Opioidy i receptory opioidowe (Crofford 2010).

| Opioidy | Receptory opioidowe | | |
|---------------------------------------|---------------------|------------------|----------------|
| | μ | δ | κ |
| Endogenne peptydy | | | |
| Enkefaliny | Agonista | Agonista | - |
| Endorfiny | Agonista | Agonista | - |
| Dynorfiny | Agonista | - | Agonista |
| Endomorfiny | Agonista | - | - |
| Egzogenni agoniści | | | |
| Morfina | Agonista | - | Słaby agonista |
| Hydromorfon | Agonista | - | - |
| Kodeina | Słaby agonista | Słaby agonista | - |
| Fentanył | Agonista | - | - |
| Petydyna | Agonista | Agonista | - |
| Metadon | Agonista | - | Słaby agonista |
| Hydrokodon | Agonista | - | - |
| Oksykodon | Agonista | - | - |
| Egzogenni agoniści-antagoniści | | | |
| Buprenorfina | Częściowy agonista | - | Antagonista |
| Pentazocyna | Słaby antagonist | - | Słaby agonista |
| Nalorfina | Antagonista | - | Agonista |
| Egzogenni antagoniści | | | |
| Nalokson | Antagonista | Słaby antagonist | Antagonista |
| Naltrekson | Antagonista | Słaby antagonist | Antagonista |

Przewlekłe stosowanie leków opioidowych, niezależnie od drogi ich podania, może prowadzić do endokrynopatii opioidowej, jako skutek supresji osi podwzgórze - przysadka - gonady oraz osi podwzgórze - przysadka - nadnercza. Endokrynopatia opioidowa obejmuje zmiany w układzie hormonalnym człowieka: hipogonadyzm i hipokortyzolemię. Zmiany te są zazwyczaj odwracalne po odstawieniu opioidów, ale czasem jest konieczność terapii substytucyjnej (Daniell 2008; Sehgal i in. 2013). Gonadoliberyna (GnRH) wydzielana przez podwzgórze stymuluje wydzielanie gonadotropin: hormonu luteinizującego (LH) i folikulotropowego (FSH) z przedniego płata przysadki mózgowej. LH stymuluje komórki śródmiaższowe Leydiga w jądrach do produkcji testosteronu oraz komórki paraluteinowe i luteinowe w jajnikach wytwarzające kolejno: estrogen i progesteron. FSH stymuluje komórki Sertoliego do wytwarzania globuliny wiążącej androgeny i inhibiny. Zwiększone stężenie testosteronu we krwi u mężczyzn oraz zwiększone stężenie estrogenu i progesteronu we krwi u kobiet hamuje wydzielanie gonadoliberyny oraz gonadotropin (Gudin i in. 2015). Opioidy działają na podwzgórze, a także w przysadce mózgowej człowieka. Poprzez receptory opioidowe μ zmniejszają wydzielanie GnRH w podwzgórze i gonadotropin w przysadce mózgowej - w szczególności LH (Tab.1.). U 50% kobiet stosujących opioidy zaobserwowano zaburzenia miesiączkowania, dwukrotnie częściej występujący wtórny brak miesiączki i znacznie niższe stężenia estradiolu i LH we krwi. U 60% kobiet zaobserwowano zmniejszone libido. Hipogonadyzm może być przyczyną takich objawów, jak: niepokój, zmęczenie, stany depresyjne, uderzenia gorąca, bezpłodność, osteopenia/osteoporoza. Przewlekłe stosowanie leków opioidowych powoduje hipogonadyzm indukowany opioidami OPIAD (opiate-induced androgen deficiency), objawiający się niedoborem androgenów: testosteronu i dehydroepiandrosteronu (DHEAS) (Ho 2016, Daniell 2008). Bawor i in. dokonali przeglądu literatury w bazach wiedzy: PubMed, EMBASE, PsycINFO, and CINAHL pod względem wpływu opioidów na stężenie testosteronu u mężczyzn i kobiet. Brano pod uwagę siedemnaście badań, w których wzięło udział 2769 uczestników (800 pacjentów przyjmujących opioidy i 1969 osób stanowiących kontrolę). Wyniki wykazały istotną różnicę w średnim poziomie testosteronu u mężczyzn stosujących opioidy (niezależnie od ich rodzaju) w porównaniu z grupą kontrolną (MD = -164,78; 95% CI: -25,47, -88,08; $p < 0,0001$) (Bawor i in. 2015). Wśród objawów OPIAD występują m.in.: zmniejszenie libido, zaburzenia erekcji (87%), bezpłodność, stany depresyjne, uderzenia gorąca. Opioidy działając na podwzgórze, zwiększają wydzielanie prolaktyny PRL. PRL hamuje oś podwzgórze - przysadka - gonady (hiperprolaktynemia), pogłębiając hipogonadyzm u kobiet i u mężczyzn. W przypadku kobiet uzależnionych od opioidów występuje: ból piersi, mlekotok, brak miesiączki (O'Rourke i Wosnitzer 2016, Gudin i in. 2015). Opioidy, które działają na receptory κ oraz δ (Tab 1.) wpływają supresyjnie na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza poprzez hamowanie wydzielanie kortykoliberyny (CRH) w podwzgórze oraz hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w przysadce mózgowej. Hormon ACTH pobudza korę nadnerczy do wydzielania kortyzolu, w związku z tym obniżone zostanie również jego stężenie. Gudin i in. opisał badanie, podczas którego wlew metadonu u pacjentów z depresją spowodował postępujący spadek poziomu kortyzolu w surowicy (wyjściowo 102,9 ng/ml do 26 ng/ml) (Gudin i in. 2015). Podczas stosowania opioidów może wystąpić hiperkortyzolemia bezobjawowa lub głęboka hipokortyzolemia w postaci ostrej niewydolności kory nadnerczy ze wstrząsem kardiogennym (Ho 2016). Stosowanie opioidów ma również wpływ na inne hormony, niektóre zależności przedstawia Tab. 2.

Wpływ opioidów na układ immunologiczny zależy od: typu leku opioidowego (na jaki receptor opioidowy działa), komórek zaangażowanych w odpowiedź układu immunologicznego, rodzaju odpowiedzi immunologicznej oraz od tego czy leki są przyjmowane przewlekłe, czy krótkotrwale. Opioidy stosowane przewlekłe działają na układ immunologiczny poprzez receptory opioidowe μ , κ i δ oraz przez oś podwzgórze - przysadka - nadnercza. Natomiast opioidy stosowane krótkotrwale działają na układ immunologiczny przez układ adrenergiczny. Opioidy wpływają hamująco głównie na odpowiedź komórkową, ale również humoralną. Wpływają na ekspresję cytokin, zmniejszają aktywność komórek NK, zmniejszają liczbę komórek T i hamują proliferację limfocytów. Analgetyki opioidowe hamują właściwości fagocytarne makrofagów, mogą bezpośrednio oddziaływać na receptory opioidowe immunocytów (np. makrofagi, wykazują ekspresję receptorów dla opioidów na błonie komórkowej). Ponadto stymulują syntezę IFN- γ ,

zmniejszają współczynnik antygenów powierzchniowych CD4+/CD8+, hamują fagocytozę oraz produkcję nadtlenków w leukocytach i monocytach.

Różne opioidy i odmienne sposoby ich podania mogą wykazywać zróżnicowane działanie na układ immunologiczny w tym działanie immunosupresyjne, immunostymulujące lub oba efekty jednocześnie (Filipczak-Bryniarska i Bryniarski 2016; Liang i in. 2016; Krajnik 2004).

Tab. 2. Wpływ przewlekłego stosowania opioidów na stężenia hormonów (Vuong i in. 2010).

| Hormon | Stężenie |
|-------------|--|
| GnRH | obniżone |
| LH/FSH | obniżone |
| Testosteron | obniżone |
| Estradiol | obniżone |
| Progesteron | obniżone |
| PRL | podwyższone |
| CRH | obniżone |
| ACTH | obniżone |
| Kortyzol | obniżone |
| DHEAS | obniżone |
| GH | obniżone (przy krótkotrwałym stosowaniu - podwyższone) |
| TSH | bez zmian lub obniżone |
| ADH | podwyższone |
| Oksycotyna | bez zmian lub obniżone |

3. Podsumowanie

Zgodnie z rekomendacjami Europejskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej (European Association for Palliative Care, EAPC), w przypadku wystąpienia działań niepożądanych spowodowanych opioidami, konieczne jest zmniejszenie dawki opioidu, użycie środków zmniejszających działania niepożądane, zmiana opioidu, zmiana drogi podania opioidu. W przypadku hiperkortyzolemii w konkretnych przypadkach klinicznych może być uzasadnione substytucyjne stosowanie glikokortykoidów. U mężczyzn z hipogonadyzmem wtórnym do terapii opioidami stosowano testosteron. Leki antyhistaminowe, anksjolityki i gabapentynoidy mogą nasilać toksyczność leków opioidowych. Działaniem niepożądanym, które nie przemija i nasila się wraz ze stosowaniem analgetyków opioidowych, jest zaparcie stolca. Zaburzenie to jest dokuczliwe, obniża jakość życia i może prowadzić do poważnych następstw. Zalecane jest podawanie leków przeczyszczających razem z rozpoczęciem stosowania opioidów, a także stosowanie antagonistów opioidowych. Podczas terapii opioidami bardzo ważne jest informowanie pacjentów o problemie uzależnienia psychicznego oraz o możliwości wystąpienia działań niepożądanych (Saraceni i in. 2012; Arthur i Bruera 2018).

4. Literatura

- Arthur J, Bruera E (2018) Balancing opioid analgesia with the risk of nonmedical opioid use in patients with cancer. *Nature Reviews. Clinical Oncology* 12:1-14.
- Ballantyne JC, Mao J (2003) Opioid therapy for chronic pain. *The New England Journal of Medicine* 20:1943-1953.
- Bawor M, Bami H, Dennis BB i in. Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis (2015) *Drug and Alcohol Dependence*. 149:1-9.
- Behzadi M, Joukar S, Beik A (2018) Opioids and Cardiac Arrhythmia: A Literature Review. *Medical Principles and Practice* 27(5): 401–414.

- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S i in. (2012) Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *The Lancet. Oncology* 13(2): 58-68.
- Compton MA (1994) Cold-pressor pain tolerance in opiate and cocaine abusers: correlates of drug type and use status. *Journal of Pain Symptom Manage* 9:462-473.
- Crofford LJ (2010) Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain. *Nature Reviews Rheumatology* 6:191-197.
- Daniell HW (2008) Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of nonmalignant pain. *Journal of Pain* 9: 28-36.
- Dowell D, Haegerich TM, Chou R (2016) CDC (Centers for Disease Control and Prevention) Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States. *The Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) Recommendations and Reports* 65(1):1-49.
- Filipczak-Bryniarska I, Bryniarski K (2016) Co wiadomo o wpływie opioidów na układ immunologiczny? *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 10(2):59-65.
- Gudin JA, Laitman A, Nalamachu S (2015) Opioid Related Endocrinopathy. *Pain medicine*. 16(1):9-15.
- Ho K (2016) Endocrine consequences of opiate therapy. *Meet the Professor Book ENDO* 153.
- Krajnik M (2004) Wpływ opioidów na układ immunologiczny: znaczenie w praktyce klinicznej. *Polska Medycyna Paliatywna* 3 (2):139–164.
- Liang X, Liu R, Chen C i in. (2016) Opioid System Modulates the Immune Function: A Review. *Translational Perioperative and Pain Medicine* 1(1):5-13.
- Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ i in. (2010) Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *The Cochrane Database Systematic Review* 1:CD006605.
- O'Brien T, Christrup LL, Drewes AM i in. (2017) European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *European Journal of Pain* 21(1):3-19.
- O'Rourke TK, Wosnitzer MS (2016) Opioid-Induced Androgen Deficiency (OPIAD): Diagnosis, Management, and Literature Review. *Current Urology Reports* 17(10):76.
- Pathan H, Williams J (2012) Basic opioid pharmacology: an update. *British Journal of Pain* 6(1):11–16.
- Savage SR (1996) Long-term opioid therapy: assessment of consequences and risks. *Journal of Pain Symptom Manage* 11:274-286.
- Sehgal N, Colson J, Smith HS (2013) Chronic pain treatment with opioid analgesics: benefits versus harms of long-term therapy. *Expert Review of Neurotherapeutics* 13(11):1201-1220.
- Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE i in. (2010) The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocrine Reviews* 31(1):98-132.

11. Reakcje pro-antyoksydacyjne w chorobach oczu

Katarzyna Kempka⁽¹⁾, Piotr Kamiński^(1, 2), Grażyna Malukiewicz⁽³⁾, Maria Bogdzińska⁽⁴⁾, Małgorzata Lorek⁽²⁾

⁽¹⁾ Katedra Biotechnologii, Wydział Nauk Biologicznych, Uniwersytet Zielonogórski

⁽²⁾ Zakład Ekologii i Ochrony Środowiska, Katedra Biologii i Biochemii Medycznej, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁽³⁾ Katedra i Klinika Chorób Oczu, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁽⁴⁾ Zakład Genetyki i Podstaw Hodowli Zwierząt, Wydział Hodowli i Biologii Zwierząt, Uniwersytet Technologiczno-Przyrodniczy im. Jana i Jędrzeja Śniadeckich w Bydgoszczy
Opiekun naukowy: Piotr Kamiński

Katarzyna Kempka: katarzyna.kempka@o2.pl

Słowa kluczowe: oczy, reaktywne formy tlenu, antyoksydacja

Streszczenie

Celem pracy jest przybliżenie mechanizmów reakcji antyoksydacyjnych i działania najważniejszych antyoksydantów w chorobach oczu. Obecnie w leczeniu okulistycznym przychodzi z pomocą wykorzystanie reakcji pro-antyoksydacyjnych, dzięki którym można zatrzymać postęp wielu procesów patofizjologicznych w oku, a często nawet cofnąć zmiany już powstałe. Broniąc się aktywnie przed stresem oksydacyjnym, organizm wykorzystuje układy antyoksydacyjne, do których zalicza się czynniki enzymatyczne i nieenzymatyczne, aktywność białek stresowych i inne możliwości reakcji łańcuchowych. W zależności od uszkodzeń, jakie wywołuje stres oksydacyjny, uaktywniane są stopniowo poszczególne linie obrony. Oprócz metali i enzymów antyoksydacyjnych warto zwrócić uwagę również na składniki naturalnie gromadzące się w siatkówce, których celem jest hamowanie efektów stresu oksydacyjnego. Wśród takich związków jest luteina i powstająca z niej mezo-zeaksantyna. Podstawowym celem antyoksydantów jest zatrzymywanie niekontrolowanego wzrostu stężenia wolnych rodników, które mogą mieć groźne skutki dla zdrowia. Na podstawie dokonanego przeglądu aktualnego stanu wiedzy w zakresie środowiskowych warunkowań chorób oczu można wnioskować, że określanie stężenia jonów metali i grup aktywnych chemicznie, a także aktywności enzymów antyoksydacyjnych, czy niektórych naturalnych składników, akumulujących się w oczach, np. luteiny, może służyć jako właściwy pomocniczy wskaźnik diagnostyczny w odśrodkowych chorobach oczu. Wprowadzenie suplementacji wybranych mikroelementów i naturalnych składników mineralnych może być wykorzystane do walki z działaniem stresu oksydacyjnego i RFT.

1. Wstęp

Oczy są jednym z podstawowych narządów, dzięki którym możemy podziwiać otaczający nas świat. Niestety są one systemem bardzo delikatnym, narażonym na wiele czynników szkodliwych, generujących jego uszkodzenia. Zalicza się tutaj m.in. czynniki środowiskowe (zanieczyszczenie powietrza, wody, gleby) i genetyczne oraz tzw. wewnętrzne. Każdy z nich prowadzi potencjalnie do pogorszenia wzroku, mogąc nawet w skrajnych przypadkach spowodować nawet jego całkowitą utratę. Obecnie w leczeniu okulistycznym przychodzi z pomocą wykorzystanie reakcji pro-antyoksydacyjnych, dzięki którym można zatrzymać postęp wielu procesów patofizjologicznych w oku, a często nawet cofnąć zmiany już powstałe. Broniąc się aktywnie przed stresem oksydacyjnym, organizm wykorzystuje układy antyoksydacyjne, do których zalicza się czynniki enzymatyczne i nieenzymatyczne, aktywność białek stresowych, zmiany lipoperoksydacji, i inne możliwości reakcji łańcuchowych.

2. Opis problemu i cel

Narząd wzroku składa się z dwóch podstawowych części, a mianowicie z gałki ocznej oraz nerwu wzrokowego. Dzięki oczom widzimy otaczający nas świat. Układ optyczny oka odpowiada za odbieranie fal świetlnych i przetwarzaniu ich na wrażenia zmysłowe. Jest to pierwszy etap widzenia, kolejny to swoista droga impulsów nerwowych, które doprowadzają do mózgu wszystkie odebrane obrazy. Oko jest narażone na wiele niebezpiecznych czynników zarówno wewnętrznych jak i zewnętrznych, które mogą doprowadzić do powstawania zmian patofizjologicznych i pogorszyć jego kondycję. Do takich czynników zalicza się m.in. promieniowanie, zanieczyszczenia metalami ciężkimi, niewłaściwą dietę, uwarunkowania genetyczne. Podczas ciężkich uszkodzeń może dojść nawet do utraty widzenia (Cambell i in. 2012; Abramowicz i Szostakiewicz-Sawicka 2003; Gołąb i Traczyk 1997)

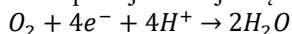
Obecnie występuje bardzo wiele chorób oczu. Problem zachorowalności jest bardzo duży i powszechny, dlatego ciągle poszukuje się etiologii tych chorób, aby móc je szybciej diagnozować i móc wprowadzić odpowiednie leczenie. Do takich chorób zalicza się: zaćmę, retinopatię cukrzycową, jaskrę oraz zwyrodnienie plamki żółtej.

Reaktywne formy tlenu (RFT), które są jedną z głównych przyczyn powstawania stresu oksydacyjnego, negatywnie wpływają na komórkę oka, przyczyniając się do ich uszkodzeń. To niepożądane działanie organizmy niwelują poprzez stosowanie różnych antyoksydantów (Bhatia i in. 2017; Bartosz 2013). Działanie reakcji pro-antyoksydacyjnych ma przede wszystkim na celu zahamowanie wpływu RFT i stresu oksydacyjnego, który bezpośrednio niszczy komórki, prowadząc do ich degeneracji. Potwierdzono, że antyoksydanty mogą cofnąć pewne zmiany wywołane wpływem RFT i stresu oksydacyjnego (Bartosz 2013; Thiagarajan i Manikandan 2013).

Celem niniejszej pracy jest ukazanie mechanizmów reakcji antyoksydacyjnych oraz przybliżenie działania najważniejszych antyoksydantów w chorobach oczu.

3. Przegląd stanu wiedzy

Jak wynika z doniesień naukowych, zanieczyszczenie środowiska, skażenie metalami ciężkimi, liczne i różnorodne reakcje biochemiczne, wpływ leków steroidowych oraz wiele rodzajów promieniowania, przyczynia się do powstawania reaktywnych form tlenu (Thiagarajan i Manikandan 2013; Bartosz 2013; Kabata-Pendias i Mukherjee 2007; Kabata-Pendias i Pendias 2001). Reaktywne formy tlenu (wolne rodniki), to atomy lub cząsteczki, w aktywnych postaciach jonowych, mające jeden lub więcej niesparowanych elektronów, samodzielnie istniejące (Tab.1) (Bartosz 2013). Dlatego RFT są zawsze poważnym zagrożeniem, ponieważ powstają zazwyczaj wskutek niepełnej redukcji tlenu podczas metabolizmu tlenowego. A jest to klucz oddychania, gdy podczas pełnej redukcji form wolnorodnikowych powstaje cząsteczka wody (Bartosz 2013; Thiagarajan i Manikandan 2013). Na przykład podczas pełnej redukcji cząsteczki tlenu:



Niepełna redukcja, prowadząca do powstania wolnych rodników jest niezwykle szkodliwa. Powstające produkty ulegają specyficznym reakcjom z poszczególnymi składnikami komórki, czego efektem jest zazwyczaj jej uszkodzenie. Okazuje się, że najbardziej toksyczny jest rodnik hydroksylowy. Powstaje on między innymi podczas reakcji jonów metali przejściowych, tj. żelaza, cynku, czy miedzi (Bartosz 2013; Thiagarajan i Manikandan 2013; Haddad 2012).

Powstawaniu reaktywnych form tlenu sprzyja intensywny metabolizm tlenowy w tkance siatkówki oka. Źródłem RFT są mitochondria umiejscowione w fotoreceptorach, a tlen do nich jest dostarczany przez naczyniówkę i naczynia siatkówkowe (Drobek-Słowik i in. 2007). Również zanieczyszczenie środowiska ma bezpośredni wpływ na powstawanie niebezpiecznego, także dla oczu, stresu oksydacyjnego. Spowodowane jest to nadmiarem niektórych metali w środowisku, głównie Pb, Cd, As, Be, Hg. Dotychczas przeprowadzone analizy wskazują dodatkowo na możliwości akumulacyjne tych pierwiastków w soczewce oka. Wykazano również łatwość koncentracji ołowiu w nabłonku siatkówki i w naczyniówce (Haddad 2012; Erie i in. 2005; Eichenbaum i Zheng 2000).

Stres oksydacyjny stwarza zatem wysokie ryzyko dla poprawnego działania komórek, dlatego organizmy stosują różne tzw. linie obrony. Wyróżnia się tu podstawowe ich mechanizmy:

1. inaktywacja wolnych rodników poprzez ich zniszczenie,
2. reakcja bezpośrednia z RFT lub innymi oksydantami,
3. chelatowanie lub „przeniesienie” metalu o właściwościach katalizujących jako pro-antyoksydantów,
4. aktywacja enzymów i białek stresowych o właściwościach antyoksydacyjnych (Thiagarajan i Manikandan 2013; Bartosz 2013; Haddad 2012; Vinson 2006).

Tab. 1. Wybrane reaktywne formy tlenu i formy im pokrewne (Bartosz 2013 zmodyfikowano).

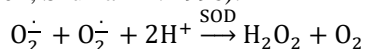
| <i>Nazwa polska</i> | <i>Nazwa angielska</i> |
|----------------------------|--------------------------|
| tlen singletowy | singlet oxygene |
| ozon | ozone |
| rodnik wodoronadtlenkowy | hydroperoxyl radical |
| anionorodnik ponadtlenkowy | superoxide radical anion |
| tlenek azotu | nitric oxide |
| kwask podchlorawy | hypochlorous acid |
| rodnik acyloksylowy | acyloxyl radical |

W zależności od uszkodzeń, jakie wywołuje stres oksydacyjny, uaktywniane są stopniowo poszczególne linie obrony. Do najważniejszych znanych antyoksydantów, czyli przeciwutleniaczy, stosowanych w celu ochrony oka należą: dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza (CAT), peroksydaza glutationowa (GPx) i reduktaza glutationowa (GR). Również niektóre pierwiastki chemiczne wykazują działanie pro-antyoksydacyjne, np. Fe, Zn, Cu, Mn, czy Co (Bhatia i in. 2017; Bartosz 2013; Wills i in. 2008; Vinson 2006; Behndig i in. 2001). Wykazano, że cechy antyoksydacyjne wykazują także różne enzymy z grupy S-transferaz glutationowych (GST) oraz dehydrogenazy (Wojcik i in. 2013).

Właśnie jednym z pierwiastków chemicznych, które wykazują działanie pro-antyoksydacyjne jest żelazo. Jest to metal występujący dość powszechnie i mający zdolność do tworzenia związków na dwóch stopniach utlenienia tj. Fe²⁺ oraz Fe³⁺. Jego całkowita zawartość w organizmie powinna wynosić około 4 gramy. W większości jest to spowodowane związaniem tego pierwiastka z hemoglobina, mioglobina oraz w katalazie i różnych typach cytochromów. Okazuje się, że dużym magazynem żelaza są makrofagi, erythrocyty oraz hepatocyty. Wszystko to dowodzi, iż żelazo jest niezbędnym pierwiastkiem do prawidłowego funkcjonowania organizmu (Kokot i in. 2015; Gomółka i Szaynok 1997). Wykazano, że jony żelaza w pewnych warunkach wykazują właściwości mające na celu „blokowanie” RFT. Dzieje się tak m.in. kiedy są one wbudowane w enzym oksydacyjny jakim jest dysmutaza ponadtlenkowa – SOD, której głównym celem jest wiązanie RFT. Kompleks żelaza i SOD często zapisywany jest jako FeSOD, jego stężenie w organizmie jest głównie skorelowane ze stopniem ekspozycji na RFT. Niestety zagrożeniem dla tego enzymu jest środowisko alkaliczne, które dezaktywuje jego działanie (Bartosz 2013). Należy jednak zwrócić uwagę, że jony żelaza posiadają także negatywną stronę i mogą przyczynić się do powstawania RFT. Istnieje zależność, która zakłada, że jedna RFT może przyczynić się do powstania drugiej – działanie reakcji łańcuchowej. Jedną z takich dotąd poznanych reakcji jest tzw. metoda Fentona. Jest to reakcja podczas której powstaje rodnik hydroksylowy. Opiera się ona na wykorzystaniu jonów żelaza z drugiego stopnia utlenienia i nadtlenu wodoru. Reakcja ta z chemicznego punktu widzenia jest bardzo prosta, ponieważ Fe²⁺ bardzo łatwo ulega reakcjom redoks oddając swój jeden elektron do cząsteczki tlenu. Efektem tej przemiany jest uzyskanie Fe³⁺ oraz rodnika hydroksylowego (Bartosz 2013; Truscott 2005; Cekic i in. 1999). Jak wykazano jony żelaza mogą mieć zarówno pozytywny jak i negatywny wpływ na oczy poprzez swoje reakcje z RFT. Podczas współdziałania z SOD blokują RFT i chronią

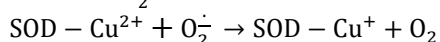
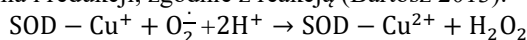
komórki zaś czynny udział w reakcji Fentona przyczynia do powstawania tych niekorzystnych związków.

Kolejnym pierwiastkiem kontrolującym metabolizm tlenu w komórkach jest miedź. Jej zadaniem jest niedopuszczenie do powstawania wolnych rodników (Thiagarajan i Manikandan 2013; Bartosz 2013; Haddad 2012). Wartość referencyjna miedzi w organizmie zdrowego człowieka powinna wynosić 12.6-25.2 $\mu\text{mol L}^{-1}$. Istnieją jednak pewne reakcje organizmu, które wymagają większego zapotrzebowania na ten pierwiastek i są to m.in.: obturacja dróg żółciowych, zapalenie stawów, marskość wątroby, niektóre nowotwory (Kokot Hyla-Klekot i Kokot 2015; Gomółka i Szaynok 1997; Heisermann 1997). Miedź zaliczana jest do podstawowego elementu budulcowego dysmutazy ponadtlenkowej, która katalizuje reakcje rozkładu – dysproporcjonowania anionorodnika ponadtlenkowego do nadtlenu wodoru i tlenu cząsteczkowego zgodnie z reakcją (Bartosz 2013; Wills i in. 2008; Behndig i in. 2001; Shukla i in. 1996):



Blokowanie anionorodnika ponadtlenkowego z zastosowaniem miedzi jest możliwe poprzez występowanie miedzi na dwóch stopniach utlenienia, gdzie zachodzi reakcja redukcji (Bartosz 2013).

Poszczególne antyoksydanty mają za zadanie blokowanie RFT. Jak wynika z badań naukowych, komórki wykorzystują niektóre metale aby kontrolować metabolizm tlenu (Bartosz 2013; Thiagarajan i Manikandan 2013; Haddad 2012). Jednym z najsprawniejszych enzymów antyoksydacyjnych, występujących w organizmach, jest dysmutaza ponadtlenkowa. Jej głównym zadaniem jest wyłapywanie i wiązanie RFT, a najczęstszą reakcją jest dysproporcjonowanie anionorodnika ponadtlenkowego. Skutkiem jest tu powstawanie nadtlenu wodoru H_2O_2 i tlenu cząsteczkowego O_2 (Bartosz 2013; Wills i in. 2008; Behndig i in. 2001; Shukla i in. 1996). Działanie SOD jest możliwe dzięki występowaniu miedzi na dwóch stopniach utlenienia Cu^{2+} i Cu^+ . Formy te ulegają reakcjom utleniania i redukcji, zgodnie z reakcją (Bartosz 2013):



Udowodniono, że dysmutaza ponadtlenkowa, będąca w cytozolu, posiada wysoką aktywność antyoksydacyjną w soczewce oka. Ich właściwością, oprócz hamowania działania RFT, jest pobudzanie do aktywności własnych komórek ochronnych, zlokalizowanych w oczach. Komórki te stabilizują białka i minimalizują predyspozycje do reakcji utleniania (Wills i in. 2008; Behndig i in. 2001).

Jedne z nowych badań wskazują na pozytywne działanie antyoksydacyjne witaminy C i E. Również wykazano, iż przy jaskrze kąta otwartego, witaminy B3, C i E, melatonina oraz kwasy tłuszczowe działają hamująco na RFT. Daje to podstawy do kontynuowania badań mających na celu zbadanie wpływu tych substancji na prawidłowe działanie narządu wzroku (Pinazo-Duran i in. 2017; Bhatia i in. 2017).

Oprócz metali i enzymów antyoksydacyjnych warto zwrócić uwagę również na składniki, które naturalnie gromadzą się w siatkówce, a ich celem jest hamowanie efektów stresu oksydacyjnego. Wśród takich związków jest luteina i powstająca z niej mezo-zeaksantyna. Luteina zlokalizowana jest wokół plamki żółtej, zaś mezo-zeaksantyna w jej centrum. Ich głównym celem jest jednak zablokowanie tlenu singletowego. Wykazano także, iż pochłaniają one szkodliwe krótkofalowe promieniowanie elektromagnetyczne (Drobnik-Słowik i in. 2013; Jędrzejczak-Pospiech i in. 2013). Z dotychczas przeprowadzonych badań wynika, że neutralizowanie negatywnego działania stresu oksydacyjnego przez luteinę pomaga w zwalczaniu wielu chorób oczu. Spożywanie luteiny pomaga zachować plamkę żółtą w dobrej kondycji. Należy jednak pamiętać, że nie jest ona produkowana przez organizm ludzki dlatego należy dostarczać ją z pożywieniem. Odpowiednia suplementacja przyczynia się do wzrostu stężenia katalazy, peroksydazy glutationowej i dysmutazy ponadtlenkowej, które stanowią pierwszą linię obrony przed stresem oksydacyjnym i RFT (Jędrzejczak-Pospiech i in. 2013).

Rola antyoksydantów w organizmach żywych jest niezwykle ważna, lecz zwłaszcza dla wrażliwych struktur oka. Ponieważ podstawowym celem antyoksydantów jest zatrzymywanie niekontrolowanego wzrostu stężenia wolnych rodników, które mogą mieć groźne skutki dla zdrowia,

to zachwianie równowagi pomiędzy oksydantami (utleniaczami), a antyoksydantami (przeciwutleniaczami) może doprowadzić do wielu chorób oka, w tym także do zaćmy i zwyrodnienia plamki żółtej (Bartosz 2013; Thiagarajan i Manikandan 2013; Haddad 2012). Stres oksydacyjny powstający na skutek różnych czynników, również środowiskowych, jest jedną z przyczyn powstawania zmętnienia soczewki. Badania potwierdzają jednak, iż antyoksydanty hamują negatywne działanie stresu oksydacyjnego, a w niektórych przypadkach mogą nawet cofnąć skutki już wywołane jego działaniem (Thiagarajan i Manikandan 2013).

4. Podsumowanie i wnioski

Stres oksydacyjny i RFT mają bardzo szkodliwy wpływ na organizmy żywe, w tym także na oczy. Zachowanie równowagi pomiędzy oksydantami, a antyoksydantami ma zasadniczy wpływ na poprawne funkcjonowanie organizmu. Różne antyoksydanty niwelują skutki stresu oksydacyjnego i jednocześnie mogą przyczynić się do cofnięcia niektórych zmian już wywołanych. Na podstawie dokonanego przeglądu aktualnego stanu wiedzy w zakresie środowiskowych uwarunkowań chorób oczu można wnioskować, że określanie stężenia jonów metali i grup aktywnych chemicznie, a także aktywności enzymów antyoksydacyjnych (SOD, CAT, GPx, GR), czy niektórych naturalnych składników, akumulujących się w oczach, np. luteiny, może służyć jako właściwy pomocniczy wskaźnik diagnostyczny w odśrodkowych chorobach oczu. Wprowadzenie suplementacji wybranych mikroelementów i naturalnych składników mineralnych może być wykorzystane do walki z działaniem stresu oksydacyjnego i RFT przy zmianach patofizjologicznych oka.

5. Literatura

- Abramowicz I, Szostakiewicz-Sawicka H (2003) Anatomia człowieka. Tom 5. Warszawa: PZWL.
- Bartosz G (2013) Druga twarz tlenu - wolne rodniki w przyrodzie. Warszawa: PWN.
- Behndig A, Karlsson K, Reaume AG et. al. (2001) In vitro photochemical cataract in mice lacking copper-zinc superoxide dismutase. *Free Radical Biology and Medicine* 31 (6): 738-744.
- Bhatia G, Sontakke AN, Abhang S (2017) Role of oxidative stress in cataractogenesis. *International Journal of Research in Medical Sciences* 5 (6): 2390.
- Cambell NA, Reece JB, Lisa A, i.in. (2012) Biologia. Poznań: Dom Wydawniczy REBIS.
- Cekic O, Bardak Y, Totan Y et. al. (1999) Nickel, chromium, manganese, iron and aluminium levels in human cataractous and normal lenses. *Ophthalmic Res.*, 31: 332-336.
- Drobek-Słowik M, Karczewicz D, Safranow K (2007) Potencjalny udział stresu oksydacyjnego w patogenezie zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD). *Postepy Hig Med Dosw.* 61: 28-37.
- Eichenbaum JW, Zheng W (2000) Distribution of lead and transthyretin in human eyes. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology* 38 (4): 377-381.
- Erie JC, John MD, Butz A, et.al (2005) Heavy Metal Concentrations in Human Eyes. *American Journal of Ophthalmology* 139 (5): 888-893.
- Gołąb B, Władysław T (1997) Anatomia i fizjologia człowieka. Łódź: Wydawnictwo.
- Gomółka E, Szaynok A (1997) Chemia wody i powietrza. Wrocław: Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej.
- Haddad HH (2012) The Effect of Heavy Metals Cadmium, Chromium and Iron Accumulation in Human Eyes. *American Journal of Analytical Chemistry* 03(10): 710-13.
- Jędrzejczak-Pospiech K, Kowalski M, Bielecka-Kowalska A i in. (2013) Wpływ suplementacji luteiną na wybrane elementy obrony antyoksydacyjnej erytrocytów u ludzi zdrowych – doniesienie wstępne, *Probl Hig Epidemiol.* 94(3): 522-526.
- Kabata-Pendias A, Mukherjee AB (2007) Trace Elements from Soil to Human. Berlin: Springer-Verlag.
- Kabata-Pendias K, Pendias H (2001) Trace elements in soils and plants. 3rd ed. Boca Raton, Fla: CRC Press.
- Kokot F, Hyla-Klekot L, Kokot S (2015) Badania laboratoryjne. Zakres norm i interpretacji. Warszawa: PZWL.

- Pinazo-Durán M, Shoaie-Nia V, Zanón-Moreno S et al. (2017) Strategies to reduce oxidative stress in glaucoma patients. *Current Neuropharmacology* 16(7): 903-918.
- Shukla N, Moitra J, Trivedi R (1996). Determination of lead, zinc, potassium, calcium, copper and sodium in human cataract lenses. *Science of the total environment* 181(2): 161-165.
- Thiagarajan R, Manikandan R (2013) Antioxidants and Cataract. *Free Radical Research* 47(5): 337-45.
- Truscott R (2005) Age-related nuclear cataract – oxidation is the key. *Experimental Eye Research*. 80: 709-725.
- Vinson J (2006) Oxidative Stress in Cataracts, *Pathophysiology* 13(3): 151-62.
- Wills N, Sadagopa R, Chang J et.al (2008) Cadmium accumulation in the human retina: effects of age, gender, and cellular toxicity, *Experimental Eye Research* 86(1): 41-51.
- Wojcik, K, Kaminska A, Blasiak J et.al. (2013) Oxidative stress in the pathogenesis of keratoconus and fuchs endothelial corneal dystrophy, *International Journal of Molecular Sciences* 14(9): 19294-308.

12. Influence of static magnetic field on cell proliferation and expression of porcine endogenous retroviruses in porcine adipose-derived stem cells

Kimsa-Dudek Magdalena⁽¹⁾, Synowiec-Wojtarowicz Agnieszka⁽¹⁾, Skubis-Sikora Aleksandra⁽²⁾, Sikora Bartosz⁽²⁾, Pawłowska-Góral Katarzyna⁽¹⁾, Mazurek Urszula⁽²⁾

⁽¹⁾Department of Nutrigenomics and Bromatology, School of Pharmacy with the Division of Laboratory Medicine in Sosnowiec, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

⁽²⁾Department of Molecular Biology, School of Pharmacy with the Division of Laboratory Medicine in Sosnowiec, Medical University of Silesia in Katowice, Poland

Kimsa-Dudek Magdalena: mkimsa@sum.edu.pl

Keywords: magnetic test chambers, regenerative medicine, porcine stem cells

Abstract

The safety aspect of application of stem cells that are derived from porcine tissues should be considered because of one of the dangers may be the presence of porcine endogenous retroviruses (PERV). One factor that can affect stem cells is a static magnetic field (SMF), but the cause of its effect on the gene expression profile and cell proliferative activity still remains unexplained. Therefore, the aim of the study was to determine the influence of SMF on cell proliferation and expression of PERV in porcine adipose-derived stem cells (pADSC) with respect to their safety in regenerative medicine.

To evaluate the effects of SMF, pADSC were placed in magnetic test chambers with different flux densities (0.4, 0.55 and 0.7 T). The gene expression of PERV-A, PERV-B, PERV-C were evaluated using a qRT-PCR assay. No changes in proliferation activity of pADSC after exposure to moderate intensity SMF have been detected. The level of PERV-A and PERV-B mRNA was significantly lower in cells after exposure to SMF with 0.7 T.

In conclusion, the results of our research may would be important for the safety of using porcine stem cells in regenerative medicine.

1. Introduction

An aging population and an increased incidence of various diseases that may lead to end-stage organ failure are the reasons for the increased demand for organ transplantations. Regenerative medicine and xenotransplantations have been proposed as alternative sources of organs (Tisato and Cozzi 2012; Yagi et al. 2012). Major areas of regenerative medicine include stem cell therapy and tissue engineering. Stem cells have the potential for an unlimited number of cell divisions and the ability to differentiate into different types of cells. This makes them a highly promising tool for the treatment of many disorders such as eye diseases, diabetes, Alzheimer's and Parkinson's diseases and musculoskeletal disorders (Hu et al. 2016; Wu et al. 2016).

In regenerative medicine, high hopes are associated with using stem cells that are derived from the tissues of adults (humans and animals). Mesenchymal stem cells (MSC) can be found in tissues such as adipose tissue, bone marrow and umbilical cord blood. Adipose tissue appears to be an easily accessible source of stem cells. Adipose-derived stem cells (ADSC) are characterized by their high plasticity and their ability to differentiate into mesenchymal cells such as osteoblasts, chondrocytes, adipocytes, myoblasts and neurons (Tsuji et al. 2014). However, the optimum conditions for culturing MSC have not been defined and the parameters for culturing such cells are also not clearly determined. One of the problems is that large numbers of safe cells that have no genetic abnormalities that could lead to their transformation into a tumor are required to culture them.

MSC that are cultured *in vitro* are usually grown using a characteristic procedure in which three phases – initial growth (lag), rapid growth (log) and plateau phase – can be recognized. After 8-15 passages, these cells lose their ability to proliferate, which is probably due to a complete lack of telomerase activity (Bajek et al. 2011). Although the optimum number of MSC, which depends on

the type of therapy, has not yet been determined, the number of human mesenchymal stem cells that are required for a clinical application should be about $1-2 \times 10^6$ /kg of body weight according to Ikebe and Suzuki (2014). Because the direct receipt of such large amounts of cells from the tissue is impossible, it is necessary to culture them *in vitro*. Hence, the key issue seems to be to identify the factors that stimulate cell proliferation and that have an influence on the preservation of the ability for a cell to renew itself in a long-term stem cell culture. One factor that can affect stem cells is a static magnetic field. It is believed that cell growth and tissue regeneration processes can be accelerated by a magnetic field (MF). Magnetotherapy has been used successfully in medicine (Markov 2015). Because the effect of SMF on the biological structures is not fully understood, many *in vivo* and *in vitro* studies are conducted to clarify this issue (Ghodbane et al. 2013).

Currently, the preferred species for clinical organ xenotransplantation are pigs (*Sus scrofa domestica*). MSC from humans and pigs are similar in many aspects, including their immunophenotype and functional characteristics (Huang et al. 2015). Therefore, studies on porcine stem cells may provide practical guidance for the clinical use of porcine cells (as an alternative source) for the treatment of human diseases. Allogeneic and xenogeneic stem cells are increasingly being used in the regeneration of animal tissues today. Many studies have shown that the recipient's immune response is the same for autologous and allogeneic cells. Therefore, allogeneic and xenogeneic stem cells may be an essential alternative to autologous stem cells, which are associated with additional surgical intervention and a delay in the time of administration due to the necessity to culture the cells. In the case of allogeneic and xenogeneic cells, there are no such limits – a cell culture can be maintained continuously so that the injection can be performed at the optimum time. When using stem cells that are derived from porcine tissues, the safety aspect of their application should also be considered because of one of the dangers (as in the case of xenotransplantation) may be the presence of porcine endogenous retroviruses (PERV), which are permanently integrated into the porcine genome (Denner 2016). Three subtypes of PERV have been identified, of which PERV-A and PERV-B have the ability to infect human cells *in vitro*. The PERV-C subtype does not show this ability but recombinant PERV-A/C forms have demonstrated infectivity in human cells. Like in case of xenotransplantation, there are unclear consequences of the potential transmission of porcine pathogens to humans (Kimsa MC et al. 2014). In view of this risk, utilization of porcine stem cells in regenerative medicine should go hand in hand with a development of strategies to prevent transmission of PERVs.

Therefore, the aim of the study was to evaluate the effect of a static magnetic field on proliferative activity and to determine the presence of porcine endogenous retroviruses in porcine stem cells that were derived from adipose tissue with respect to their safety in regenerative medicine.

2. Materials and methods

2.1 Isolation of porcine adipose-derived stem cells (pADSC)

Fragments of porcine adipose tissue were obtained from two non-transgenic Polish Landrace pigs. About 10 g of the adipose tissue samples were placed in Dulbecco's phosphate-buffered saline (DPBS) with penicillin (200 U mL^{-1}), streptomycin ($200 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$) and amphotericin B ($2.5 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$) and transported to the laboratory on ice. Samples were subsequently dissected, washed in DPBS and digested with 0.1% collagenase I (240 IU mL^{-1}) with 1% bovine serum albumin (BSA) for 2 h at 39°C using a vortex mixer. The reaction was blocked using high glucose Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM-HG) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS). Then, the filtered cell suspension was centrifuged for 5 min at $1,200 \text{ RPM}$. The cells were seeded into cell culture dishes (Nunc, Wiesbaden, Germany) at a density of 7×10^4 cells per cm^2 and maintained in DMEM-HG supplemented with 10% FBS, penicillin (100 U mL^{-1}), streptomycin ($100 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$) and amphotericin B ($2.5 \text{ } \mu\text{g mL}^{-1}$) at 37°C in a $5\% \text{ CO}_2$ incubator (Direct Heat CO_2 ; Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). The pADSC were assessed using phase-contrast microscopy. The study was approved by the ethical committee.

The experiments were performed on cells in the logarithmic phase of growth under the conditions of $\geq 98\%$ viability. The pADSC for the experiments were used at four passages.

2.2 Exposure of the pADSC to static magnetic fields

To evaluate the effects of static magnetic fields, the pADSC were placed in magnetic test chambers (patent P – 396639) (Glinka et al. 2013).

The magnetic chambers used to culture cells in a static magnetic field consisted of a ferromagnetic yoke, which constituted the bottom and cover of the chambers, and permanent magnets. The chambers were enclosed by lateral, front and back walls; the front wall was fitted with a window. The window dimensions corresponded to the lateral dimensions of a culture flask. Non-magnetic distance plates determined the inner dimensions of the chambers, which were matched to the culture flask dimensions. If the permanent magnets used were thin, then the distance plates were placed between the magnets and the ferromagnetic yoke. Their thickness corresponded to the thickness of the magnet. The design of these test chambers permitted the uniform distribution of the magnetic flux density over the measurement area of the flask. (Synowiec-Wojtarowicz et al. 2017).

In our study, three chambers with three different magnet sizes (6 mm, 11 mm and 20 mm thick) were used. The flux densities in the chambers were 0.4, 0.55 and 0.7 T, respectively. The control culture chamber was not equipped with permanent magnets - steel was used instead (flux density of 0.0 T). The cultures were maintained in the test chambers at 37°C in a 5% CO₂ incubator (BB16, Heraeus, Hanau, Germany) for 48 hours.

2.3 Cell viability

The cells were washed with PBS and both the cell numbers and viability were monitored by counting the cells in a Countess TM Automated Cell Counter (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) after staining with 0.4% trypan blue.

Next, the cells were pelleted and frozen at -70°C for 24 hours until RNA extraction.

2.4 RNA extraction

Total RNA was extracted using a TRIzol reagent (Invitrogen, Carlsbad, CA). The quality of the extracts was checked electrophoretically using 0.9% agarose gel stained with ethidium bromide (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO). The RNA concentration was determined using a GeneQuant II RNA/DNA spectrophotometer (Pharmacia Biotech, Cambridge, UK).

2.5 Quantitative RT-PCR assay

The gene expression of *CD73*, *CD90*, *CD105*, *PERV-A*, *PERV-B*, *PERV-C* and porcine glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (*pGAPDH*) were evaluated using a qRT-PCR assay and SYBR Green I chemistry (SYBR Green QuantiTect RT-PCR Kit; QIAGEN, Valencia, CA). The analysis was performed using an Opticon™ DNA Engine Continuous Fluorescence Detector (MJ Research, Watertown, MA). All of the samples were tested in triplicate. *GAPDH* was included in order to monitor the qRT-PCR efficiency as an endogenous positive control of the amplification and integrity of extracts. PK15 cells were used as a positive control for the *PERV-A* and *PERV-B* sequences. Wells that contained no template were run as negative controls.

The copy number of *PERV-A*, *PERV-B*, *PERV-C* and *pGAPDH* mRNAs were detected as described previously (Kimsa et al. 2013). Oligonucleotide primers specific for *CD73*, *CD90* and *CD105* were designed based on the reference sequences (GenBank accession No. XM_003353250.2; NM_001146129.1 and NM_214031.1, respectively) using Primer Express™ Version 2.0 software (PE Applied Biosystems, Foster City, CA) (Tab.1).

The thermal profile for one-step qRT-PCR was as follows: reverse transcription at 50°C for 30 min, polymerase activation at 95°C for 15 min and then 40 cycles using the following temperatures and time intervals: 95°C for 15 s, 65°C for 30 s and 72°C for 30 s. Each run was completed using a melting curve analysis to confirm the specificity of the amplification and the absence of primer dimers. In order to quantify the results that were obtained by RT-PCR, the standard curve method was used. The PCR products were separated on 6% polyacrylamide gels and visualized using silver salts.

Tab.1. Characteristics of the primers that were used for real-time RT-qPCR.

| Gene | Sequence of primers | Length of amplicon (bp) | T _m (°C) |
|---------------|--|-------------------------|---------------------|
| <i>CD73</i> | Forward: 5'- GTTCCTGTGGTCCAGGCCTATG -3' Reverse: 5'- TGTTGATGTCTGCTTTTATGGTTGG -3' | 154 | 78.0 |
| <i>CD90</i> | Forward: 5'- TACCATTGGCATCGCTCTCTTGC -3' Reverse: 5'- GCTGAACCTCGTACTGAATGGGCAG -3' | 151 | 83.0 |
| <i>CD105</i> | Forward: 5'- CTCTACCTCAGCCCCGCACTTCC -3' Reverse: 5'- CCACCATTTCCACGTCAGGC -3' | 154 | 84.0 |
| <i>PERV-A</i> | Forward: 5'-GAGATGGAAAGATTGGCAACAGCG-3' Reverse: 5'-AGTGATGTTAGGCTCAGTGGGGAC-3' | 364 | 80.0 |
| <i>PERV-B</i> | Forward: 5'-AATTCTCCTTTGTCAATTCCGGCCC-3' Reverse: 5'-CCAGTACTTTATCGGGTCCCCTG-3' | 270 | 81.0 |
| <i>PERV-C</i> | Forward: 5'-CTGACCTGGATTAGAACTGGAAGC-3' Reverse: 5'-GTTATGTTAGAGGATGGTCTTGTC-3' | 284 | 80.4 |
| <i>pGAPDH</i> | Forward: 5'-TGTCGCCATCAATGACCCC-3' Reverse: 5'-TGACAAGCTTCCCATTCTC-3' | 295 | 80.1 |

bp - base pairs; T_m – melting temperature

2.6 Statistical analyses

The obtained results of the mRNA copy number were recalculated per μg of total RNA. Statistical analyses were performed using Statistica 10.0 software (StatSoft, Tulsa, OK) and the level of significance was set at $p < 0.05$. Values were expressed as the means and standard deviation (SD) of three independent experiments. The one-way ANOVA test and Tukey's post hoc test were used to evaluate the significance differences among the groups. To compare the study groups exclusively with the control, the Dunnett's test was used.

3. Results

3.1 Effect of static magnetic fields on cell viability

The porcine cells maintained a typical fibroblast-like morphology after a 48 h exposure to SMF. An assay of the effect of SMF with a 0.4 T, 0.55 T and 0.7 T flux density on pADSC viability showed no statistically significant differences compared to the controls, thus confirming that SMF do not affect the proliferative activity of porcine ADSC *in vitro* (one-way ANOVA test, $p = 0.576$).

3.2 Cell surface antigen expression

Analysis of the cell surface antigens revealed that the isolated cells were adipose-derived stem cells. *CD73*, *CD90* and *CD105* mRNAs were detected in all of the tested samples that were obtained from both the control and the cells that were exposed to SMF. The examined stem cell markers showed a stable expression during exposure to SMF and in the control cells. There was no significant difference in the expression of *CD73* between the control cells (mean = 187,334 copies μg^{-1} of total RNA) and the cells that were exposed to SMF with a 0.4 T (mean = 164,969 copies μg^{-1} of total RNA), 0.55 T (mean = 270,761 copies μg^{-1} of total RNA) and 0.7 T (mean = 122,842 copies μg^{-1} of total RNA) flux density (one-way ANOVA test, $p = 0.838$). The mRNA levels of *CD90* in the control cells (mean = 222,797 copies μg^{-1} of total RNA) and in the pADSC that were exposed to SMF with a 0.4 T (mean = 226,769 copies μg^{-1} of total RNA), 0.55 T (mean = 237,272 copies μg^{-1} of total RNA) and 0.7 T (mean = 176,894 copies μg^{-1} of total RNA) flux density were also not statistically significant (one-way ANOVA test, $p = 0.903$). Similarly, there was no statistically significant difference among studied groups (control cells, mean = 77,380 copies μg^{-1} of total RNA; pADSC exposed to 0.4 T, mean = 81,232 copies μg^{-1} of total RNA; 0.55 T, mean = 136,275 copies μg^{-1} of total RNA and 0.7 T, mean = 81,594 copies μg^{-1} of total RNA; one-way ANOVA test, $p = 0.537$) in the case of *CD105* mRNA.

3.3 Detection of PERV in porcine ADSC after SMF exposure

While the expression of PERV-A and PERV-B at the RNA level was positively detected in all of the tested samples, the PERV-C subtype was only in detected the samples that were obtained from one individual. The mRNA level of PERV-A was significantly lower in the pADSC that were exposed to SMF with a 0.7 T flux density than those in the cells that were exposed to SMF with a 0.4 T (Tukey's post hoc test, $p=0.036$) and a 0.55 T (Tukey's post hoc test, $p=0.019$) flux density. However, the level of PERV-B mRNA was found to be significantly greater in the pADSC that were exposed to SMF with a 0.55 T flux density than those in the cells that were exposed to SMF with a 0.4 T (Tukey's post hoc test, $p=0.008$) and a 0.7 T (Tukey's post hoc test, $p=0.002$) flux density. The expression of *env-B* was also significantly greater in cells after exposure to SMF with a 0.55 T (Dunnett's test, $p=0.005$) and it was significantly lower in cells after exposure to SMF with a 0.7 T (Dunnett's test, $p=0.048$) flux density compared to the control cells. There were no significantly different expressions of PERV-C among the studied groups (one-way ANOVA test, $p=0.917$) (Tab.2).

Tab.2. The quantitative relations between the copy number of PERV RNA in the control culture with no magnet (SMF0) and in the cells that were exposed to static magnetic fields with a 0.4 (SMF1), 0.55 (SMF2) and 0.7 T (SMF3) flux density for 48 h.

| copy number of PERV RNA/μg RNA | | | | | |
|--|-------------------------|---|--------------------------------------|---|---------------------|
| | PERV-A | | PERV-B | | PERV-C |
| SMF0 | 264438.9 \pm 32929.4 | < | 320579.8 \pm 70874.2 | > | 665.5 \pm 244.437 |
| SMF1 | 320264.9 \pm 44608.8 | > | 271538.0 \pm 54057.436 | > | 749.7 \pm 442.1 |
| SMF2 | 339841.8 \pm 40337.3 | < | 391889.1 \pm 167474.3 [#] | > | 750.0 \pm 100.5 |
| SMF3 | 244157.4 \pm 103951.6 | > | 228024.1 \pm 70070.2 [#] | > | 839.0 \pm 354.6 |
| *p | p=0.018 | | p=0.002 | | NS |

Means \pm SD are presented:

* $p<0.05$ one-way ANOVA test

[#] $p<0.05$ Dunnett's test

NS – not significant

4. Discussion

In our study, the research model was ADSC that were exposed to SMF with a 0.4, 0.55 and 0.7 T flux density. A static magnetic field is usually classified as weak (<1 mT), moderate (1 mT – 1 T), strong (1 – 5 T) and ultrastrong (>5 T) in order to explain its biological effects. According to the above division, we used magnetic chambers that generated SMF with a moderate induction in our study.

Our results showed that SMF exposure had no effect on the surface markers and proliferative activity of porcine cells. Therefore, one of the key issues to regard the stimulation of MSC proliferation found no solution in the experimental treatment with SMF. Marędziak et al. (2014 and 2015) investigated the utility of static magnetic fields in veterinary regenerative medicine and showed that MSC that were derived from equine adipose tissue exposed to SMF with a 0.5 T flux density were more proliferative and had shorter population doubling times (PDT) than the control cells. These authors also observed that SMF may enhance the secretion of the membrane-derived microvesicles, which are rich in growth factors. This suggests that the combination of stem cell therapy and SMF

would benefit cellular communication. Similar to our results, these changes were not indicated for MSC that were derived from canine adipose tissue. In turn, Jouni et al. (2013) showed that an increase in magnetic induction (from 4 to 15 mT) and the extension of the exposure time to a static magnetic field (from 24 to 96 hours) reduced the viability and the proliferation of rat bone marrow stem cells. In contrast, in the case of human MSC, enhanced cell proliferation after exposure to static magnetic fields with a 3, 15 and 50 mT flux density for 5, 7 and 9 days was demonstrated. It has also been shown that these cells retained the ability to differentiate into osteoblasts and had over-expressed genes that are associated with mineralization and calcium-binding proteins (Kim et al. 2015). The above studies suggest that the influence of a static magnetic field depends primarily on the type of cell that is exposed to it. It should also be taken into account that the effects of exposure to static magnetic fields are often difficult to explain, largely due to differences in the experimental parameters such as the research conditions, exposure system, exposure times and magnetic flux density of the SMF that are used.

Because the risk that is posed by porcine endogenous retroviruses cannot be eliminated by breeding animals under specific pathogen-free conditions, all recipients of porcine stem cells will be exposed to PERV (Denner and Tönjes 2012). In accordance with the recommendations of the International Xenotransplantation Association for the prevention of the transmission of PERV, tissues from pigs without PERV-C should be used. When we were launching our study, we could not find any published reports on the effect of SMF exposure on the expression of PERV in cells that were cultured *in vitro*. Our study has shown an inhibitory effect of SMF with a 0.7 T flux density on the PERV expression. Significant reductions in PERV-B copies were observed following the exposure of cells to SMF with a magnetic induction of 0.7 T. Moreover, higher flux densities seem to abolish the magnetic field-overexpression of PERV-A in pADSC. It would be important for the safety of using porcine stem cells in regenerative medicine.

In conclusion, the results of our research may be important for the safety of using porcine stem cells and moderate intensity static magnetic field that is generated by permanent magnets in regenerative medicine. 0.7 T intensity of magnetic fields could be applied as a strategy to diminish transmission of porcine endogenous retroviruses for regenerative medicine with the use of porcine stem cells.

Acknowledgments

This study was supported by grant no. KNW-2-I04/N/6/N from the Medical University of Silesia, Katowice, Poland.

5. References

- Bajek A, Olkowska J, Drewa T (2011) Mezenchymalne komórki macierzyste narzędziem terapeutycznym w regeneracji tkanek i narządów. *Postepy Hig Med Dosw.* 65: 124-132.
- Denner J, Tönjes RR (2012) Infection barriers to successful xenotransplantation focusing on porcine endogenous retroviruses. *Clin Microbiol Rev* 25: 318–343.
- Denner J (2016) Recent Progress in Xenotransplantation, with Emphasis on Virological Safety. *Ann Transplant.* 21: 717-727.
- Ghodbane S, Lahbib A, Sakly M et al. (2013) Bioeffects of static magnetic fields: oxidative stress, genotoxic effects and cancer studies. *Biomed Res Int.* 2013: 602987.
- Glinka M, Gawron S, Sieroń A et al. (2013) Test chambers for cell culture in static magnetic field. *J Magn Magn Mater.* 331: 208–215.
- Hu J, Wang Y, Gong H et al. (2016) Long term effect and safety of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on type 2 diabetes. *Exp Ther Med.* 12: 1857-1866.
- Huang L, Niu C, Willard B et al. (2015) Proteomic analysis of porcine mesenchymal stem cells derived from bone marrow and umbilical cord: implication of the proteins involved in the higher migration capability of bone marrow mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 6: 77.

- Ikebe C, Suzuki K (2014) Mesenchymal stem cells for regenerative therapy: optimization of cell preparation protocols. *Biomed Res Int.* 2014: 951512.
- Jouni FJ, Abdolmaleki P, Movahedin M (2013) Investigation on the effect of static magnetic field up to 15 mT on the viability and proliferation rate of rat bone marrow stem cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 49: 212-219.
- Kim EC, Leesungbok R, Lee SW et al. (2015) Effects of moderate intensity static magnetic fields on human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Bioelectromagnetics.* 36: 267-276.
- Kimisa MC, Strzałka-Mrozik B, Kimisa MW, et al. (2013) Porcine endogenous retrovirus infection changes the expression of inflammation-related genes in lipopolysaccharide-stimulated human dermal fibroblasts. *Ann Transplant.* 18: 576-586.
- Kimisa MC, Strzałka-Mrozik B, Kimisa MW et al. (2014) Porcine endogenous retroviruses in xenotransplantation--molecular aspects. *Viruses.* 6: 2062-2083.
- Marędziaś M, Marycz K, Lewandowski D et al. (2015) Static magnetic field enhances synthesis and secretion of membrane-derived microvesicles (MVs) rich in VEGF and BMP-2 in equine adipose-derived stromal cells (EqASCs)-a new approach in veterinary regenerative medicine. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 51: 230-240.
- Marędziaś M, Marycz K, Smieszek A et al. (2014) The influence of static magnetic fields on canine and equine mesenchymal stem cells derived from adipose tissue. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 50: 562-571.
- Markov M (2015) XXIst century magnetotherapy. *Electromagn Biol Med* 34: 190-196.
- Synowiec-Wojtarowicz A, Kimisa-Dudek M, Pawłowska-Góral K et al. (2017) Influence of static magnetic fields up to 700 mT and dihydrochalcones on the antioxidant response in fibroblasts. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 52: 385-390.
- Tisato V, Cozzi E (2012) Xenotransplantation: an overview of the field. *Methods Mol Biol.* 885: 1-16.
- Tsuji W, Rubin JP, Marra KG (2014) Adipose-derived stem cells: Implications in tissue regeneration. *World J Stem Cells.* 6: 312-321.
- Wu N, Doorenbos M, Chen DF (2016) Induced Pluripotent Stem Cells: Development in the Ophthalmologic Field. *Stem Cells Int.* 2016: 2361763.
- Yagi H, Soto-Gutierrez A, Kitagawa Y (2012) Whole-organ re-engineering: a regenerative medicine approach in digestive surgery for organ replacement. *Surg Today.* 43: 587-594.

13. Przebieg rozwoju motorycznego dzieci przedwcześnie urodzonych

The course of motor development of preterm children

Kosiecz Anna^(1, 2), Chrościńska – Krawczyk Magdalena⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinika Neurologii Dziecięcej III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁽²⁾ Zakład Fizjoterapii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie

Opiekun naukowy: Magdalena Chrościńska - Krawczyk

Anna Kosiecz: kosiecz.anna@gamil.com

Słowa kluczowe: wcześniak, rehabilitacja, terapia, opieka specjalistyczna

Streszczenie

W obecnych czasach postępy w dziedzinie technologii oraz medycyny pozwalają na przeżycie dzieciom urodzonym nawet w 22 tygodniu ciąży. Obecnie w Polsce rodzi się 7% dzieci przed 37 t.c. W skali światowej jest to liczba 14,9 miliona dzieci urodzonych przed czasem. Porody przedwczesne oraz obciążony wywiad okołoporodowy stanowią grupę czynników predysponujących do powstawania zaburzeń neurorozwojowych.

Celem pracy było przeprowadzenie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego dzieci przedwcześnie urodzonych w zakresie rozwoju motorycznego, z uwzględnieniem tempa rozwoju oraz czynników predysponujących do powstawania zaburzeń neurorozwojowych.

Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa polskiego i anglojęzycznego, które dotyczyły rozwoju motorycznego i jego uwarunkowań. Analizowano prace badawcze i przeglądowe zamieszczone w bazach naukowych (Pub Med i stronach polskich wydawnictw naukowych). Prace wyszukiwano posługując się słowami kluczowymi: noworodek przedwcześnie urodzony, wcześniak, rozwój motoryczny, rehabilitacja, terapia, opieka specjalistyczna.

Badania obejmujące przebieg rozwoju motorycznego dzieci przedwcześnie urodzonych wskazują na wolniejsze tempo oraz niższy poziom sprawności motorycznej w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie. Największe opóźnienia rozwoju motorycznego obserwowano u dzieci do 2 roku życia. Większość dzieci przedwcześnie urodzonych wyrównuje opóźnienia rozwojowe jednak ich osiągnięcia są na niższym poziomie. Zwraca się również uwagę na niższy poziom sprawności krążeniowo – oddechowej i niższą tolerancję wysiłku fizycznego.

1. Wstęp

Problem przedwczesnych porodów towarzyszył ludzkości od zawsze. Już w starożytności legendarny filozof i cesarz Chin Huang Di obserwował, że wcześniaki mają problemy z samodzielnym oddychaniem i niewydolnością oddechową. Na staroegipskich papirusach znaleźć można zapiski mówiące o zwiększonej umieralności dzieci przedwcześnie urodzonych. W obecnych czasach rozwój medycyny i technologii zwiększa szanse na przeżycie dzieci urodzonych przed czasem. Jednym z pionierów europejskiej neonatologii był francuski położnik Pierre Budin, który jako pierwszy wykorzystał wglębnik dożołądkowy u wcześniaków które nie potrafiły samodzielnie spożywać pokarmu. Również we Francji wprowadzono do użytku pierwszy inkubator, zaprojektowany przez dr Tarniera. Największe wyzwanie stanowiła niewydolność oddechowa, której próbowano zaradzić używając prototypów respiratorów i przyrządów do mechanicznej wentylacji płuc. Pierwsze oddziały intensywnej terapii noworodków zaczęły powstawać po II wojnie światowej, wtedy również zaczęto tworzyć standardy opieki okołoporodowej dzieci przedwcześnie urodzonych (Morga 2018). Celem pracy było przeprowadzenie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego dzieci przedwcześnie urodzonych w zakresie rozwoju motorycznego, z uwzględnieniem tempa rozwoju oraz czynników predysponujących do powstawania zaburzeń neurorozwojowych. Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa polskiego i anglojęzycznego, które dotyczyły rozwoju motorycznego i jego uwarunkowań.

2. Opis zagadnienia

Częstość porodów przedwczesnych w zależności od populacji wynosi 4 – 12%. Obecnie w Polsce porody przedwczesne stanowią 7 % wszystkich porodów. W skali światowej jest to liczba 14,9 miliona dzieci urodzonych przed czasem (Rocznik Demograficzny 2018; Chrzan – Dętkoś 2012). Na przestrzeni ostatnich 40 lat opracowano zestawienie najczęstszych przyczyn występowania porodów przedwczesnych (Tab. 1).

Tab. 1 Przyczyny porodów przedwczesnych (Czaja 2007).

| Czynniki medyczne: | Czynniki występujące podczas ciąży: | Czynniki środowiskowe: |
|--|--|--|
| -przebyte porody przedwczesne, - martwe urodzenia, - przebyte poronienia, - wielorodność, | - choroby matki(nadciśnienie tętnicze, niewyrównana cukrzyca). - krwawienia w czasie ciąży, - ciążę mnogie, - łożysko przodujące, - stan przedrzucawkowy, - infekcje dróg moczowych, - infekcje wewnątrzmaciczne, - nadmierny wysiłek fizyczny. | - niski status socio – ekonomiczny, - wiek poniżej 18 lat i powyżej 35 lat, - palenie papierosów, - niska świadomość zdrowotna, |

W celu zapobiegania porodom przedwczesnym prowadzone są działania profilaktyczne obejmujące profilaktykę pierwotną i wtórną. Profilaktyka pierwotna obejmuje działania mające na celu likwidację czynników ryzyka porodów przedwczesnych. Polega głównie na edukacji wszystkich kobiet w wieku rozrodczym. Profilaktyka wtórna obejmuje grupę docelową kobiet narażonych na poród przedwczesny (Czaja 2007).

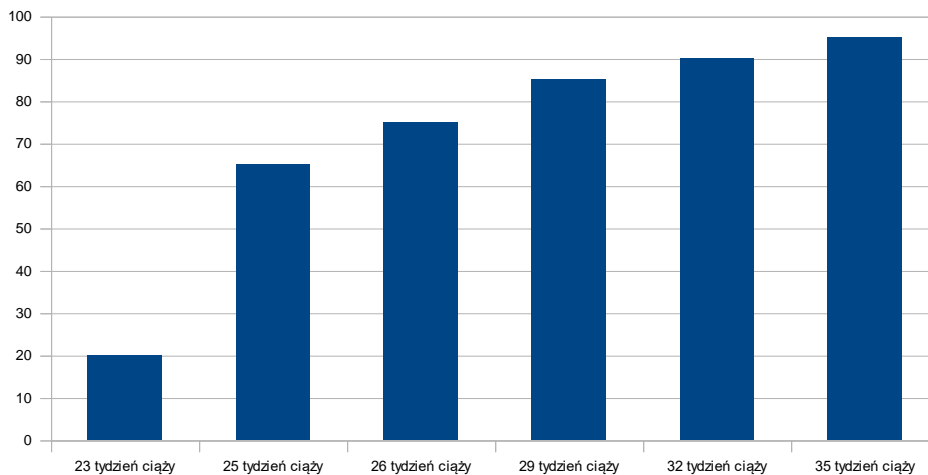
Poród przedwczesny niesie za sobą duże ryzyko powikłań rozwojowych. Dlatego też wcześniactwo wymaga interdyscyplinarnego podejścia. Do zespołu zajmującego się dzieckiem przedwcześnie urodzonym oprócz neonatologa i pediatry należą również: neurolog, lekarz rehabilitacji, fizjoterapeuta, neurologopeda i psycholog. Wspieranie rozwoju wcześniaka w każdym jego obszarze ma na celu zoptymalizowanie jego możliwości poznawczych i adaptacyjnych (Kornacka 2003). Główne problemy, z którymi boryka się noworodek przedwcześnie urodzony to m.in.: niewydolność oddechowa, zaburzenia termoregulacji, retinopatia, powikłania związane z funkcjonowaniem układu nerwowego oraz pokarmowego. Ze względu na niedojrzałość organizmu problem stanowi również adaptacja do funkcjonowania w odmiennym dla wcześniaka środowisku. Z uwagi na liczne problemy zdrowotne rozwój dzieci przedwcześnie urodzonych może przebiegać w sposób nieharmonijny z opóźnieniem zdobywania kamieni milowych rozwoju (Pankiewicz i Konefał 2006).

3. Przegląd literatury

Głównymi czynnikami mającymi wpływ na rozwój dziecka urodzonego przedwcześnie są: długość trwania ciąży, waga urodzeniowa, problemy oddechowo - krążeniowe, uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Obecnie możliwe jest utrzymanie przy życiu dzieci urodzonych w 22 tygodniu ciąży. Tak wczesny czas porodu i niedojrzałość dziecka znacząco zmniejszają szanse na przeżycie oraz prawidłowy rozwój. Każdy kolejny tydzień trwania ciąży zwiększa szanse na przeżycie noworodka i minimalizuje ryzyko powikłań zdrowotnych. Tabela 2 przedstawia statystyki

dotyczące przeżywalności dzieci przedwcześnie urodzonych z uwzględnieniem wieku ciążowego (Wechsler i in. 2000).

Tab. 2 Przeżywalność dzieci przedwcześnie urodzonych z uwzględnieniem wieku płodowego (Wechsler i in. 2000)



Ze względu na duże różnice w funkcjonowaniu dzieci urodzonych przedwcześnie stosuje się klasyfikację uwzględniającą wiek urodzenia:

1. średnie wcześniaki 32 – 36 hbd,
2. skrajne wcześniaki 28- 31 hbd,
3. ekstremalnie skrajne wcześniaki < 27 hbd (Helwich 2002).

W badaniach grupy Prematuritas częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego (mpd) wśród dzieci urodzonych przedwcześnie wynosiła 9%. Odnotowano również odwrotnie proporcjonalną do wieku ciążowego częstość jego występowania, 8 – 10% dla dzieci urodzonych przed 32 tygodniem ciąży i 17 – 18 % dla dzieci urodzonych przed 28 tygodniem ciąży. Również w badaniach przeprowadzonych we Francji odnotowano 9% częstość występowania mpd u dzieci urodzonych przed 32 tygodniem ciąży. W badaniach angielskich oceniających rozwój dzieci urodzonych przed 26 tygodniem ciąży częstość występowania mpd wynosiła natomiast 20% (Rutkowska i in. 2010). Różnica w liczbie występowania mózgowego porażenia dziecięcego w badaniach angielskich wynika z niższego wieku płodowego dzieci objętych badaniem. W Szwecji badaniem objęto dzieci 3 – letnie urodzone przedwcześnie, które w okresie noworodkowym wymagały pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej. Wśród grupy badanej 11% dzieci wykazywało znaczne opóźnienia w rozwoju sensomotorycznym połączone z brakiem koordynacji i deficytem uwagi. Zaobserwowano również niższą jakość wykonywanych ruchów (Hemergen i Persson 2007).

Drugi stosowany podział dotyczy wagi urodzeniowej, prezentuje się następująco:

1. mała masa urodzeniowa: < 2500g,
2. bardzo mała masa urodzeniowa < 1500g,
3. ekstremalnie mała masa urodzeniowa < 1000g (Helwich i in. 2013).

Masa urodzeniowa najczęściej koreluje z wiekiem ciążowym dziecka. Średnia masa urodzeniowa dziecka urodzonego o czasie wynosi 3300g, urodzonego 33 – 34 tygodniem ciąży 2000g i < 1000g dla dzieci urodzonych przed 28 tygodniem ciąży. Badania przeprowadzone na terenie

małopolski uwzględniały dzieci z ekstremalnie niską masą urodzeniową. Średni wiek płodowy wyniósł 27,3 t.c. a średnia waga urodzeniowa 840 g. U większości badanych dzieci stwierdzono nieharmonijny rozwój, problemy z koncentracją uwagi i gorszą sprawność manualną, co utrudnia w istotny sposób ich funkcjonowanie w szkole i grupie rówieśniczej. Prawidłowy rozwój stwierdzono u 45 dzieci (56%), 25 dzieci (30%) zakwalifikowano do grupy łagodnego lub umiarkowanego zaburzenia rozwoju, natomiast 11 (14%) dzieci do grupy ciężkiego zaburzenia rozwoju (Kwinta i in 2012). W badaniach przeprowadzonych w Rzeszowie oceniano rozwój motoryczny dzieci przedwcześnie urodzonych z uwzględnieniem masy urodzeniowej. Uzyskano następujące wyniki: Dzieci z wagą urodzeniową < 1500g wykazywały opóźnienia na wszystkich etapach rozwoju motorycznego (4-6 miesięcy opóźnienia). Dzieci z wagą urodzeniową 1510 – 2500 g wykazywały niewielkie opóźnienia rozwojowe (1-2 miesiące opóźnienia). Wśród dzieci z wagą urodzeniową 2510 -2800 g nieznaczny odsetek rozwijał się z opóźnieniem (Janiszewska 2007).

W długofalowych badaniach oceniających wpływ wcześniactwa na wydolność fizyczną i sprawność motoryczną dokonywano corocznej oceny na grupie 474 wcześniaków. Badanie trwało 10 lat obejmowało dzieci w wieku 8 – 18 lat. Prowadzone obserwacje wykazały, że dzieci przedwcześnie urodzone prezentują niższą wydolność fizyczną i sprawność motoryczną, zwłaszcza w obszarze zwinności (Robič et al. 2017). Podobne rezultaty otrzymano w badaniach 17 – letnich dzieci urodzonych 23 – 29 tygodniem ciąży. Dzieci z grupy badanej wykazywały niższą wydolność aerobową, siłę mięśniową, gibkość, zwinność i koordynację ruchową. Wykazywały również niższą aktywność fizyczną w życiu codziennym (Rogers et al. 2005). Powyższe statystyki potwierdzają, że niższy wiek płodowy i masa urodzeniowa predysponują do częstszego występowania zaburzeń rozwojowych.

4. Podsumowanie

Rozwój dziecka w pierwszych latach życia określane jest mianem rozwoju psychomotorycznego. Termin ten oznacza, że rozwój postrzegany jest całościowo. Sfera rozwoju motorycznego i poznawczego wzajemnie się przenikają i wpływają na siebie. Opóźnienie rozwoju motorycznego i zaburzenia napięcia mięśniowego wynikają częściowo z niedojrzałości układu nerwowego dlatego też oceniając rozwój dzieci przedwcześnie urodzonych należy uwzględnić ich wiek skorygowany. Wiek korygowany obliczamy według wzoru:

| |
|--|
| wiek korygowany = wiek metrykalny - brakujące tygodnie do terminu porodu |
|--|

Wiek korygowany należy stosować co najmniej do 18 miesiąca życia dziecka (Kornacka 2003; Gruszfeld i in. 2014). Wytyczne koncepcji neurorozwojowej NDT-Bobath zalecają natomiast korekcję wieku do 2 roku życia. Nie określono jednoznacznych wytycznych odnośnie długości czasu korekcji wieku.

Obszerna ilość badań obejmujących rozwój dzieci przedwcześnie urodzonych wskazuje na dużą świadomość środowiska medycznego w kwestii zagrożeń jakie niesie za sobą poród przedwczesny. Grupą dzieci najbardziej narażonych na występowanie deficytów rozwojowych są skrajnie niedojrzałe dzieci, urodzone przed 25 tygodniem ciąży oraz dzieci ze skrajnie niską masą urodzeniową. Badania obejmujące przebieg rozwoju motorycznego dzieci przedwcześnie urodzonych wskazują na wolniejsze tempo oraz niższy poziom sprawności motorycznej w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie. Największe opóźnienia rozwoju motorycznego obserwowano u dzieci do 2 roku życia. Większość dzieci przedwcześnie urodzonych wyrównuje opóźnienia rozwojowe jednak ich osiągnięcia są na niższym poziomie. Zwraca się również uwagę na niższy poziom sprawności krążeniowo – oddechowej i niższą tolerancję wysiłku fizycznego.

W przedstawionych publikacjach uwagę zwraca brak jednoznacznych standardów monitorowania przebiegu rozwoju dzieci przedwcześnie urodzonych. Większość badań obejmuje tylko pierwsze lata życia, brak jest natomiast szczegółowych informacji dotyczących funkcjonowania dzieci przedwcześnie urodzonych w wieku dorosłym. Szczegółowej analizy wymaga również kwestia jakości prezentowanych przez dziecko umiejętności motorycznych. Warto również szerzej przyjrzeć się sprawności fizycznej, z uwzględnieniem jej różnych obszarów. Obniżona sprawność i aktywność

fizyczna jest czynnikiem predysponujących do rozwoju chorób cywilizacyjnych. Wprowadzone w odpowiednim czasie działania profilaktyczne przeciwdziałają temu zagrożeniu. Obecnie dostrzega się konieczność specjalistycznej opieki nad dziećmi urodzonymi przedwcześnie. Standardy takiej opieki wyznacza „Program zindywidualizowanej oceny rozwoju opieki nad noworodkiem” (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program NIDCAP). Ideą programu jest zapewnienie dziecku jak najbardziej komfortowych warunków podczas przeprowadzania procedur medycznych. Obserwacje przeprowadzone wśród dzieci objętych programem wskazują na ich lepsze funkcjonowanie (Popek 2009). Ujednolicenia wymaga jednak dalsze postępowanie terapeutyczne oraz monitorowanie rozwoju, którym powinny być objęte dzieci przedwcześnie urodzone. W zależności od potrzeb zespół terapeutyczny sprawujący opiekę nad dzieckiem przedwcześnie urodzonym samodzielnie opracowuje plan terapii. Zbyt mała ilość badań weryfikujących skuteczność takiego wsparcia uniemożliwia opracowanie najefektywniejszego modelu postępowania.

5. Literatura

- Chrzan - Dętko M (2012) Wcześnieiki - rozwój psychoruchowy w pierwszych latach życia, Wydawnictwo Harmonia, Gdańsk: 18.
- Czaja R (2007) Metody przewidywania i zapobiegania porodom przedwczesnym. Kliniczna Perinatologia i Ginekologia, tom 43, zeszyt 3: 15-18.
- Gruszfeld D, Pleskaczyńska A, Czech-Kowalska J (2014) Markery wzrastania i rozwoju niemowląt urodzonych przedwcześnie, Stan Med 11: 189-193.
- Helwich E (2002) Wcześnieik, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa :11-14.
- Helwich E, Borszewska - Kornacka M, Kozak M i in. (2013) Niezbędnik rodzica wcześniaka, Wydawnictwo Printfaktoria : 11
- Hemgren E, Persson K (2007) Associations of motor co-ordination and attention with motor-perceptual development in 3-year-old preterm and full-term children who needed neonatal intensive care: Child: motor, health and development. Volume33, Issue1: 11-21.
- Janiszewska R (2007) Ocena rozwoju motorycznego dzieci urodzonych przedwcześnie przez pierwsze osiemnaście miesięcy życia, Antropomotoryka 38: 71-77.
- Kornacka M (2003) Noworodek przedwcześnie urodzony – pierwsze lata życia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa: 10: 21-32.
- Morga J (2018) Narodziny współczesnej neonatologii. Wspomnienia lekarzy, Warszawa :3-9.
- Pankiewicz E, Konefał H (2006) Skrajne wcześniactwo widziane w aspekcie definicji, statystyki medycznej, problemów klinicznych i etycznych: Kliniczna Perinatologia i Ginekologia 42(2): 28 – 31.
- Popek L (2009) Współczesne tendencje w psychoterapii niemowląt i małych dzieci. Psychoterapia 4(151): 29-35.
- Kwinta P, Klimek M, Grudzień A i in. (2012) Rozwój poznawczy i motoryczny w 7 roku życia dzieci z ekstremalnie małą masą ciała- wieloośrodkowe badanie przekrojowe dzieci urodzonych w latach 2002-2004 w woj. Małopolskim, Medycyna Wieku Rozwojowego XVI, 2: 81-88.
- Robič Pikel T., Starc G., Strel J et al. (2017) Impact of prematurity on exercise capacity and agility of children and youth aged 8 to 18. Early Hum Dev., Jul;110:39-45.
- Rocznik Demograficzny 2018, Główny Urząd Statystyczny, Warszawa: 295.
- Rogers M, Fay T.B, Whitfield M.F, et al. (2005) Aerobic capacity, strength, flexibility, and activity level in unimpaired extremely low birth weight (<or=800 g) survivors at 17 years of age compared with term-born control subjects, Pediatrics, Jul;116(1): 58-65.
- Rutkowska M, Polak K, Seroczyńska M i in. (2010) Długofalowa ocena rozwoju noworodków przedwcześnie urodzonych: doświadczenia własne (badanie Prematuritas) na tle wybranych badań europejskich. Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia, tom 3, zeszyt 3: 175-180.
- Wechsler Linden D, Trenti Paroli E, Doron Wechsler M (2000) Wcześnieik. Pierwsze 6 lat życia, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa: 8-12.

14. Uwarunkowania rozwoju dzieci przedwcześnie urodzonych

Determinants of development of prematurely born children

Kosiecz Anna^(1,2), Chrościńska – Krawczyk Magdalena⁽¹⁾

⁽¹⁾ Klinika Neurologii Dziecięcej III Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁽²⁾ Zakład Fizjoterapii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Lublinie

Opiekun naukowy: Magdalena Chrościńska - Krawczyk

Anna Kosiecz: kosiecz.anna@gamil.com

Słowa kluczowe: wcześniak, rehabilitacja, czynniki ryzyka, mpd

Streszczenie

Obecnie w Polsce rodzi się 7% dzieci przez 37 t.c. W skali światowej liczebność grupy dzieci przedwcześnie urodzonych określa się na 14,9 miliona. Intensywny rozwój medycyny oraz zaawansowane procedury medyczne pozwalają na przeżycie dzieciom urodzonym nawet w 22 tygodniu ciąży. Porody przedwczesne oraz obciążony wywiad okołoporodowy stanowią grupę czynników predysponujących do powstawania zaburzeń rozwoju oraz niepełnosprawności.

Celem pracy było przeprowadzenie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego dzieci przedwcześnie urodzonych w zakresie rozpoznania czynników wpływających na ich rozwój, ze szczególnym uwzględnieniem okoliczności predysponujących do powstawania zaburzeń neurorozwojowych.

Przeprowadzono przegląd piśmiennictwa polskiego i anglojęzycznego, które dotyczyły uwarunkowań rozwoju psychomotorycznego, czynników wpływających na jego przebieg oraz metod oceny rozwoju. Analizowano prace badawcze i przeglądowe zamieszczone w bazach naukowych (Pub Med i stronach polskich wydawnictw naukowych). Prace wyszukiwano posługując się słowami kluczowymi: noworodek przedwcześnie urodzony, wcześniak, rozwój, czynniki ryzyka, uwarunkowania rozwoju, mózgowe porażenie dziecięce.

Badania obejmujące uwarunkowania rozwoju psychomotorycznego dzieci przedwcześnie urodzonych wskazują na niski wiek płodowy oraz niską wagę urodzeniową jako na czynniki, które w największym stopniu wpływają na występowanie zaburzeń neurorozwojowych wśród dzieci przedwcześnie urodzonych. Najczęstszymi z obserwowanych nieprawidłowości są: mózgowe porażenie dziecięce, zaburzenia ośrodkowej koordynacji ruchów, wady wzroku i słuchu. Zwraca się również uwagę na wolniejsze tempo rozwoju psychomotorycznego oraz niższy iloraz inteligencji.

1. Wstęp

Termin wcześniactwa dotyczy dzieci urodzonych przed 37 tygodniem ciąży(t.c.). Wcześniactwo stanowi problem interdyscyplinarny. Opiekę nad dzieckiem przedwcześnie urodzonym sprawuje szerokie grono specjalistów: lekarze, pielęgniarki, fizjoterapeuci, neurologopedzi. W zależności od stopnia dojrzałości organizmu noworodki przedwcześnie urodzone często wymagają pobytu na oddziale intensywnej opieki medycznej gdzie priorytetem jest ratowanie życia. W Polsce umieralność okołoporodowa dzieci urodzonych przedwcześnie wynosi 80% (Helwich 2002). W 2017 roku liczba dzieci urodzonych przedwcześnie wynosiła 29 tysięcy, co stanowiło ok 7% wszystkich porodów (Rocznik Demograficzny, 2018). W Stanach Zjednoczonych rocznie przychodzi na świat pół miliona wcześniaków. Jest to grupa dzieci narażonych na występowanie opóźnień rozwojowych oraz niepełnosprawności. Poród przedwczesny stwarza ośmiokrotnie większe ryzyko występowania mózgowego porażenia dziecięcego(mpd), a w grupie dzieci urodzonych przed 32 tygodniem ciąży ryzyko wzrasta trzydziestokrotnie. W 2010 roku opublikowano raport Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, oceniający rozwój dzieci urodzonych między 22 a 28 tygodniem ciąży. Dane w nim zgromadzone pokazały, że u 68% dzieci rozwija się dysplazja

oskrzelowo – płucna, u 50% retinopatia wcześniacza, u 12% występują krwawienia dokomorowe, a u 3% rozwija się leukomalacja okołokomorowa (Kuliński 2012).

Celem pracy było przeprowadzenie przeglądu piśmiennictwa dotyczącego dzieci przedwcześnie urodzonych w zakresie występowania zaburzeń rozwojowych, czynników predysponujących do ich powstawania oraz metod minimalizacji ryzyka ich rozwoju.

2. Opis zagadnienia

Stopień dojrzałości noworodka w momencie porodu w dużej mierze warunkuje jego szanse na przeżycie. Statystyki uwzględniające przeżywalność dzieci przedwcześnie urodzonych w odniesieniu do wieku płodowego pokazują, że czym dłuższy czas trwania ciąży tym szanse na przeżycie dziecka rosną. Wśród dzieci urodzonych w 23 t.c. przeżywalność wynosi 20%, urodzonych w 29 t.c. 85% a w 35 t.c. 95% (Wechsler i in. 2000). Drugim ważnym aspektem mającym wpływ na perspektywy rozwoju dziecka jest jego masa urodzeniowa. Oprócz dwóch wyżej wymienionych zmiennych na rozwój noworodka wpływają również: stopień dojrzałości ośrodków mózgowych regulujących czynności życiowe, stopień dojrzałości narządowej oraz występowanie uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego. Do najczęstszych powikłań medycznych występujących wśród dzieci przedwcześnie urodzonych zaliczamy: zaburzenia w funkcjonowaniu układu oddechowego, układu krwionośnego, układu nerwowego, układu pokarmowego oraz zmysłów wzroku i słuchu, termoregulacji.

Przyczyną najczęstszych zaburzeń oddychania u noworodków przedwcześnie urodzonych jest niedobór surfaktantu, który odpowiada za prawidłowe napowietrzenie pęcherzyków płucnych. U dziecka obserwujemy wówczas przyspieszone, nieregularne oddechy, duży wysiłek oddechowy, zmianę toru oddychania, nadmierną pracę skrzydełek nosa, stękanie wydechowe, bezdechy oraz nasilającą się sinicę. Obecnie jako profilaktykę zaburzeń zespołu oddychania stosuje się podawanie glikokortykosteroidów, kobiecie zagrożonej przedwczesnym porodem. Przyspieszają one dojrzewanie płuc i stymulują wytwarzanie surfaktantu. Równie często rozpoznaje się wrodzone zapalenie płuc, jako samodzielną jednostkę chorobową lub towarzyszącą uogólnionej infekcji bądź zespołowi zaburzeń oddychania. Wrodzone zapalenie płuc rozpoznaje się w pierwszych trzech dobach po porodzie. Objawy występujące po tym czasie diagnozowane są jako nabyte zapalenie płuc (Helwich 2002). W obydwu przypadkach jako metodę leczniczą stosuje się podawanie antybiotyków przez co najmniej 7 dni do nawet 2 -3 tygodni. Trzecią nieprawidłowością związaną z funkcjonowaniem układu oddechowego i zagrażającą życiu wcześniaków są bezdechy. Definiowane są jako przerwy w oddychaniu trwające od 5 do 20 sekund. Towarzyszyć im może bradykardia i sinica. Najczęściej przyczyną występowania bezdechów jest niedojrzałość ośrodka oddechowego. Jako profilaktykę stosuje się podawanie teofiliny i cytriananu kofeiny, substancji pobudzających czynności oddechowe. W sytuacji wystąpienia bezdechu priorytetem jest przerwanie epizodu, w celu zapobiegnięcia niedotlenieniu tkanek organizmu. Częstość występowania bezdechów zależy od stopnia dojrzałości noworodka. W grupie dzieci z masą urodzeniową poniżej 2500g występowanie bezdechów wynosi 25%, a u dzieci z masą urodzeniową < 1000g już 80% (Sawulicka-Oleszuk 2009). Jako konsekwencja przebytych problemów adaptacyjnych układu oddechowego może wystąpić dysplazja oskrzelowo – płucna. Najczęściej u dzieci urodzonych przed 28 tygodniem ciąży. Definiowana jest jako zaburzenia w tworzeniu pęcherzyków płucnych i występowanie zmian włóknistych w obrębie płuc dziecka. Jako długofalowy skutek dysplazji oskrzelowo – płucnej obserwujemy nawracające epizody obturacji oskrzeli i kaszlu oraz zwiększone ryzyko wystąpienia astmy oskrzelowej (Helwich 2013).

Poród oznacza też zmianę dla funkcjonowania układu krążenia. W czasie ciąży płód zaopatrywany jest w tlen przez łożysko z ominięciem płuc. W pierwszym miesiącu po porodzie powinno dochodzić do zamknięcia otworu owalnego tzw. przewodu Bottala i zmian hemodynamicznych związanych ze zmianą krążenia z płodowego na krążenie typu dorosłego. U 80% dzieci urodzonych przedwcześnie nie dochodzi do tego procesu. W konsekwencji może dojść do obrzęku płuc, sinicy, niewydolności krążenia i niedotlenienia ośrodkowego układu nerwowego. Jako postępowanie lecznicze wprowadza się farmakoterapię a w przypadku jej nieskuteczności niezbędne jest przeprowadzenie zabiegu kardiochirurgicznego. Sytuacją zagrażającą życiu noworodka

przedwcześnie urodzonego jest również utrzymujące się nadeśnienie płucne. W obrazie klinicznym obserwujemy wówczas sinicę oraz objawy niewydolności krążeniowo – oddechowej, a w badaniach stwierdza się kwasicę metaboliczną oraz nasiloną hipoksemię. W celu potwierdzenia rozpoznania niezbędne jest również wykonanie badania echokardiograficznego. Jako postępowanie lecznicze zaleca się stosowanie wentylacji mechanicznej i leczenie farmakologiczne (Helwich 2002).

Nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu oddechowego i krwionośnego są bezpośrednio powiązane z funkcjonowaniem układu nerwowego. Proces dojrzewania układu nerwowego jest najintensywniejszy w drugiej połowie życia płodowego. Warunki w jakich przebywają dzieci przedwcześnie urodzone nie sprzyjają jednak temu procesowi. Metody neuroobrazowania wskazują na specyficzne zmiany w budowie mózgu dzieci i nastolatków przedwcześnie urodzonych, takie jak: poszerzenie komór, atrofia ciała modzelowatego, mniejsza objętość hipokampa (Chrzan-Dętko 2016). Najgroźniejszymi powikłaniami są krwawienia śródczaszkowe i leukomalacje okołokomorowe. Krwawienia śródczaszkowe najczęściej występują u wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania, wymagających sztucznej wentylacji. Powodem krwawień są głównie zmiany ciśnienia krwi. Ich rozległość oceniana jest według cztero - stopniowej skali. Wylewy I i II stopnia skutkują łagodnymi zmianami neurologicznymi natomiast wylewy III i IV stopnia wiążą się z występowaniem poważnych zaburzeń neurologicznych, opóźnień rozwoju i występowaniem mózgowego porażenia dziecięcego. Termin leukomalacji okołokomorowej oznacza martwicę istoty białej mózgu. Przyczyną są zaburzenia metaboliczne i biochemiczne powstałe w wyniku np. niedotlenienia mózgu. W konsekwencji może dochodzić do zaburzeń neurologicznych, takich jak: opóźnienia rozwoju, zaburzenia wzroku i słuchu, mózgowie porażenie dziecięce.

Dzieci przedwcześnie urodzone narażone są również na występowanie zaburzeń związanych z funkcjonowaniem zmysłów wzroku i słuchu. Uszkodzenia narządu wzroku związane są z niedojrzałością unaczynienia siatkówki. W przypadku zaburzenia rozwoju naczyń krwionośnych powstają proliferacje włóknisto – naczyniowe, diagnozowana jest retinopatia. Jest ona obecnie najczęstszą przyczyną ślepoty i zaburzeń widzenia w Polsce. Wśród innych zaburzeń dotyczących zmysłu wzroku u dzieci przedwcześnie urodzonych wymienia się: krótkowzroczność, oczopłąs, zez, zaburzenia widzenia obuocznego, brak pełnej ostrości wzroku. U dzieci u których nie stwierdzono zmian anatomicznych w gałce ocznej zaburzenia widzenia mogą mieć przyczynę w uszkodzeniu centralnego układu nerwowego. Zaburzenia związane z funkcjonowaniem zmysłu słuchu u dzieci przedwcześnie urodzonych związane są najczęściej z podawaniem leków ototoksycznych, hiperbilirubinemią, zapaleniem opon mózgowo – rdzeniowych i uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego, zwłaszcza jądra ślimakowe (Helwich 2002).

Zaburzenia termoregulacyjne u dzieci przedwcześnie urodzonych związane są brakiem tkanki tłuszczowej, bogato unaczynionej i zaopatrzonej w sieć włókiem nerwowych, gwarantującej prawidłową termogenezę. Dochodzi wówczas do wzmózonej utraty ciepła przy ograniczonej możliwości jego wytwarzania. Nadmierne oziębienie organizmu może doprowadzać do skurczu naczyń krwionośnych, ograniczonej perfuzji krwi przez tkanki, kwasicy metabolicznej, hipoglikemii i hipoksji, co z kolei może zahamować wytwarzanie surfaktantu w płucach i negatywnie wpływać na funkcjonowanie innych narządów, w tym ośrodkowego układu nerwowego (Sawulicka-Oleszuk 2009).

Ważnym aspektem prawidłowego funkcjonowania organizmu jest również praca układu pokarmowego. Ze względu na swoją niedojrzałość dzieci przedwcześnie urodzone prezentują słabe odruchy ssania i polykania, perystaltyka jelit jest spowolniona, występuje gorsze wchłanianie i trawienie tłuszczów, witamin i soli mineralnych oraz niedobór laktazy, mniejsze zapasy wapnia, fosforu i żelaza. Często dochodzi również do martwiczego zapalenia jelit. Jest to najcięższe z powikłań związanych z układem pokarmowym, o zróżnicowanym przebiegu: od wyleczenia bez następstw, poprzez konieczność operacji chirurgicznej polegającej na częściowej resekcji jelita, aż po zgon z powodu wstrząsu septycznego (Helwich 2017).

3. Przegląd literatury

Jak wykazują liczne badania i obserwacje prowadzone wśród dzieci przedwcześnie urodzonych, wcześniactwo i obciążony wywiad okołoporodowy mają bezpośredni wpływ na przebieg

rozwoju motorycznego i poznawczego w dalszych latach życia. Dojrzałość dziecka w momencie przyjścia na świat i jego późniejsze funkcjonowanie są ze sobą bezpośrednio skorelowane, czym wcześniejszy czas porodu tym gorsze perspektywy rozwojowe. Pokazują to badania EPICure przeprowadzone w 2006 obejmujące dzieci ze skrajnie niską masą urodzeniową. Prawidłowy rozwój stwierdzono u 12% dzieci urodzonych 23 tygodniu ciąży, 14% urodzonych w 24 tygodniu ciąży i u 24% urodzonych w 25 tygodniu ciąży. Największe ryzyko rozwoju umiarkowanej i znacznej niepełnosprawności występowało wśród dzieci urodzonych w 23 i 24 tygodniu ciąży. Iloraz inteligencji dzieci z grupy badanej był niższy średnio o 22 punkty. Podobne zależności stwierdzono we francuskim badaniu EPIbell, dodatkowo stwierdzając, że różnica w poziomie IQ pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną jest tym większa im niższy wiek ciążowy (Rutkowska i in. 2010). Wśród dzieci przedwcześnie urodzonych o prawidłowym poziomie rozwoju intelektualnego obserwuje się jednak deficyty poznawcze, odgrywające dużą rolę w procesie nauki czytania i pisanie oraz przyswajania wiedzy (Chrzan – Dętko 2012). W badaniach przeprowadzonych przez Gehan Roberts (2011) wśród dzieci urodzonych przed 30 tygodniem ciąży lub z niską masą urodzeniową (< 1000 g) również stwierdzono problemy z nauką szkolną. 44% dzieci z grupy badanej osiągało niższe wyniki w badaniach gotowości szkolnej, dla porównania w grupie kontrolnej niskie wyniki osiągnęło 16% dzieci (Roberts et al. 2011). W badaniach przeprowadzonych w 2005, obejmujących dzieci przedwcześnie urodzone z masą urodzeniową 500 – 1000 g, trudności w nauce szkolnej stwierdzono u 57% dzieci (Lefebvre 2005).

W badaniach grupy Prematuritas częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego wśród dzieci urodzonych przedwcześnie wynosiła 9%. Odnotowano również odwrotnie proporcjonalną do wieku ciążowego częstotliwość jego występowania, 8 – 10% dla dzieci urodzonych przed 32 tygodniem ciąży i 17 – 18 % dla dzieci urodzonych przed 28 tygodniem ciąży. Również w badaniach EPICure przeprowadzonych we Francji odnotowano 9% częstość występowania mpd u dzieci urodzonych przed 32 tygodniem ciąży. W badaniach angielskich EPIbell oceniających rozwój dzieci urodzonych przed 26 tygodniem ciąży częstość występowania mpd wynosiła natomiast 20%. Różnica w liczbie występowania mózgowego porażenia dziecięcego w badaniach angielskich wynika z niższego wieku płodowego dzieci objętych badaniem. Jako główne przyczyny występowania mózgowego porażenia dziecięcego określono leukomalacje okołokomorowe oraz krwawienia śródczaszkowe. Krwawienia śródczaszkowe dotyczą 40% dzieci z wagą urodzeniową < 1500g oraz 60% dzieci z wagą urodzeniową < 1000g.

Zaburzenia związane ze zmysłem wzroku, w tym retinopatia dotyczy 6% dzieci urodzonych przedwcześnie. U 15% z nich postępuje i nieleczone może doprowadzać do ślepoty (Helwich 2002). W wyżej wymienionych badaniach określono również częstość występowania zaburzeń widzenia. W badaniach Prematuritas całkowita ślepota dotyczyła 1,4% dzieci, w badaniach EPICure 2%, a w badaniach EPIbell nie odnotowano żadnego przypadku. W badaniach EPICure u większości dzieci diagnozowano retinopatię wcześniaczą i stosowano zabieg fotokoagulacji laserowej, natomiast w populacji badania Prematuritas ślepota spowodowana była uszkodzeniem ośrodkowego układu nerwowego i nerwu wzrokowego (Rutkowska i in. 2010). Wśród dzieci przedwcześnie urodzonych odsetek problemów ze słuchem wynosi 10% i jest trzy razy wyższy niż w grupie dzieci urodzonych o czasie. We wspomnianych już badaniach odnotowano również rzadkie występowanie zaburzeń słuchu. W badaniu Prematuritas uszkodzenia słuchu dotyczyły 1% dzieci, w badaniach EPIbell 8%, w badaniach EPICure 24% badanych dzieci. Największą grupę ryzyka stanowiły dzieci urodzone 24 – 25 tygodniu ciąży.

Analiza dostępnych badań pozwala stwierdzić, że większość dzieci przedwcześnie urodzonych rozwija się prawidłowo. Diagnoza ciężkich zaburzeń rozwoju nie następuje wielu trudności, problem diagnozowany jest we wczesnym okresie życia dziecka i w odpowiednim czasie wprowadzana jest interwencja terapeutyczna. Dużo trudniej rozpoznać jest lekkie zaburzenia psychoruchowe, które również rzutują na późniejszy rozwój dzieci przedwcześnie urodzonych. Ważne jest monitorowanie rozwoju dzieci z grupy ryzyka zaburzeń nerorozwojowych w celu wczesnej diagnozy i możliwości wdrożenia w odpowiednim czasie działań minimalizujących ryzyko rozwinięcia się poważnych problemów.

4. Podsumowanie

Wraz ze wzrostem przeżywalności dzieci przedwcześnie urodzonych wzrasta również odsetek niepełnosprawności. Badania zespołu Charlesa H. Zeanaha(2000) pokazują, że każdy procentowy wzrost przeżywalności związany jest z dwuprocentowym wzrostem niepełnosprawnych dzieci w społeczeństwie. Badania prowadzone w Polsce w województwie mazowieckim, wykazują, że ok 30% dzieci przedwcześnie urodzonych obciążonych jest dodatkowymi problemami zdrowotnymi (Chrzan-Dętkoś 2016). Według badań francuskich 42% dzieci urodzonych między 24 a 28 tygodniem ciąży wymaga objęcia specjalistycznym wsparciem terapeutycznym, 31% dzieci urodzonych między 29 a 32 tygodniem ciąży i dla porównania 16% dzieci urodzonych o czasie (Rousseau 2013).

Obecnie wprowadzane są działania profilaktyczne mające na celu likwidację czynników ryzyka porodów przedwczesnych oraz monitorowanie przebiegu ciąży kobiet narażonych na wcześniejszy poród (Czaja 2007). Rozwój medycyny i techniki pozwala również na stosowanie coraz nowocześniejszych metod, które pozwalają na minimalizowanie niekorzystnych wcześniactwa. Najpowszechniej stosowanymi są m.in.: przedporodowe podawanie glikokortykosteroidów wpływa korzystnie na stan noworodka. Przede wszystkim przyspieszają dojrzewanie płuc, stymulują wytwarzanie surfaktantu oraz ograniczają częstość wystąpienia krwawień śródczaszkowych i przyspieszają dojrzewanie serca noworodka. Jest to powszechnie stosowane postępowanie, w krajach gdzie podawanie glikokortykosteroidów wynosi 80% znacząco zmniejszyła się liczba zgonów noworodków i powikłań ze strony układu oddechowego (Helwich 2002). W przypadku gdy dojdzie do niedotlenienia układu nerwowego noworodka, może być ono zakwalifikowane do leczenia za pomocą hipotermii. W 2010 roku opublikowano wyniki badań europejskich Neo. nEuro Network RTC. Badanie dotyczyło efektów hipotermii z utrzymaniem temperatury na poziomie 33,5 o C skojarzonej z podaniem morfiny. Zabieg stosowano przez 72 godziny. Przebadano 111 dzieci w wieku 18-21 miesięcy (53 w grupie z hipotermią i 58 z normotermią). Odsetek zgonów lub ciężkich uszkodzeń neurologicznych wynosił 51% w grupie z hipotermią i 83% w grupie z normotermią (Gulczyńska 2012). Standardy opieki nad noworodkiem przedwcześnie urodzonym wyznacza także „Program zindywidualizowanej oceny rozwoju opieki nad noworodkiem” (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program NIDCAP). Ideą programu jest zapewnienie dziecku jak najbardziej komfortowych warunków podczas przeprowadzania procedur medycznych, w celu minimalizowania stresu i stworzenia optymalnych warunków rozwojowych. Obserwacje przeprowadzone wśród dzieci objętych programem wskazują na ich lepsze funkcjonowanie (Raport, online).

Z każdym rokiem wzrasta liczba publikacji dotyczącej wcześniactwa oraz pojawiają się nowe wyniki badań i obserwacji. Wcześniactwo jest obszarem zainteresowania wielu dziedzin medycyny i technologii. Jest to również problem społeczny. Nieliczna ilość badań prowadzonych długofalowo utrudnia ocenę możliwości rozwojowych i określenie perspektyw na funkcjonowanie w życiu dorosłym dzieci przedwcześnie urodzonych.

5. Literatura

- Chrzan - Dętkoś M (2012) Wcześniaki- rozwój psychoruchowy w pierwszych latach życia. Wydawnictwo Harmonia. Gdańsk:102-104.
- Chrzan – Dętkoś M (2016) Rozwój dzieci urodzonych przedwcześnie w: Kaczorowska- Bray K, Milewski S: Wczesna interwencja logopedyczna, Wydawnictwo Harmonia. Gdańsk: 162-168.
- Czaja R (2007) Metody przewidywania i zapobiegania porodom przedwczesnym. Kliniczna Perinatologia i Ginekologia, tom 43, zeszyt 3: 15-18
- Edwards A.D, Brocklehurst P, Gunn A.J et al. (2010) Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. BMJ 340: c363.
- Gulczyńska E, Gadzinowski J (2012) Hipotermia lecznicza w encefalopatii niedokrwienno-niedotlenieniowej u noworodka. Ginekologia Polska 83: 214-218.
- Helwich E (2002) Wcześniak. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa: 11-14,161-170.

- Helwich E (2013) Dysplazja oskrzelowo- płucana. *Pediatrics po Dyplomie*, 17:13-18.
- Helwich E (2017) *Niezbędnik rodzica wcześniaka*. V, Printfaktoria, Warszawa: 207.
- Kuliński W, Zeman K (2012).: *Fizjoterapia w pediatrii*. PZWL, Warszawa: 5,46-53.
- Lefebvre F, Mazurier E, Tessier R (2005) Cognitive and educational outcomes in early adulthood for infants weighing 1000 grams or less at birth. *Acta Paediatrica* 94(6):733-40.
- Roberts G, Lim J, Doyle L.W at al. (2011) High Rates of School Readiness Difficulties at 5 Years of Age in Very Preterm Infants Compared with Term Controls., *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 32(2):117-124.
- Rocznik Demograficzny 2018*, Główny Urząd Statystyczny, Warszawa: 295.
- Rousseau F, Girard N (2013) À propos du développement cérébral des prématurés. *Med Sci.*, 10(29): 828-831.
- Rutkowska M, Polak K, Seroczyńska M, i in. (2010) Długofalowa ocena rozwoju noworodków przedwcześnie urodzonych: doświadczenia własne (badanie Prematuritas) na tle wybranych badań europejskich. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia*, tom 3, zeszyt 3: 175-180.
- Sawulicka – Oleszuk H (2009) *Klasyfikacja noworodków w: Bałanda Agnieszka Opieka nad noworodkiem*, PZWL, Warszawa: 19-29.
- Wechsler Linden D, Trenti Paroli E, Wechsler Doron M (2000) *Wcześniak. Pierwsze 6 lat życia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa: 8-12.

15. Overview on adverse reactions associated with CTLA-4/PD-1 blocking immunotherapy

Anna Krętowska, Cezary Adam Grunwald, Marlena Tynecka

Department of Regenerative Medicine and Immune Regulation, Medical University of Białystok

Anna Krętowska: annammkretowska@gmail.com

Keywords: ipilimumab, immunotherapy, nivolumab, pembrolizumab

Abstract:

Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and programmed cell death protein 1 (PD-1) are both immune checkpoint receptors, which are upregulated on T lymphocytes upon their activation, negatively regulating immune responses, and thus preventing hyperreactivity reactions. The use of blocking monoclonal antibodies, namely ipilimumab (anti-CTLA-4), nivolumab and pembrolizumab (anti-PD-1) greatly improved the survival rates of patients suffering from advanced melanoma and lung cancer. Despite beneficial improvement of the treatment efficacy, therapeutic approaches involving immune checkpoint inhibitors are often associated with occurrence of serious adverse reactions including colitis, hepatitis, neurological impairment, pneumonitis, dermatopathies and hypophysitis. These drugs potentially promote exacerbation of the immune system responses, leading to autoimmunological reactions, although the exact mechanism of this is still unknown. The treatment of side effects related to checkpoint inhibitors application usually involves corticosteroids administration. Although most adverse reactions are easily curable, some might require discontinuation of immunotherapy or even prove fatal.

1. Introduction

Cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) is an immune checkpoint receptor that is predominately expressed on T-cells. The receptor has an inhibitory function, negatively regulating immune responses (Hodi et al. 2010). Upregulation of the CTLA-4 receptor on T-cells generally occurs following activation of these cells. It contributes to gradual dampening of the T-cell function at the beginning of the immune response through multiple mechanisms to prevent hyperreactivity reactions (Postow et al. 2018). First of all, due to higher affinity CTLA-4 competes with stimulatory receptor CD28 in binding to their shared ligands CD80 and CD86 (B7 ligand family). Furthermore, it limits the function of helper T cells and enhances activity of regulatory T cells through mechanism that is still not fully understood (Pardoll 2012). Ipilimumab (Yervoy) is a monoclonal antibody that blocks CTLA-4 on activated T-cells, thus enhancing the anticancer activity (Kim et al. 2013), and is the first drug that was proven to improve survival of stage IV melanoma patients (Hodi et al. 2010). Ipilimumab was approved by the FDA for treatment of advanced metastatic melanoma in 2011 (Ramagopal 2017), becoming the first immune checkpoint molecule-based approach introduced to clinical use (Pardoll 2012).

Programmed cell death protein 1 (PD-1) is an immune checkpoint protein that is also expressed on T-cells as well as B lymphocytes. Similarly to CTLA-4, it is upregulated upon activation of T-cells (Pardoll 2012). However, contrary to CTLA-4, PD-1 inhibits the immune response in later stages, especially in the peripheral tissues. In 2015, two anti-PD1 drugs (nivolumab and pembrolizumab) were approved by the FDA as another option for treatment of metastatic melanoma (Kahler et al. 2016). Monoclonal antibodies directed against PD-1 have also been proven to be effective in therapy of non-small-cell lung cancer, renal-cell carcinoma and classic Hodgkin's lymphoma (Postow et al. 2018).

2. Pathophysiology of immune-related adverse events.

The immune-associated adverse reactions occur mainly due to impairment of T-cell inhibition causing their excessive activity, in both tumors and healthy tissues, however the exact

pathomechanism of that phenomenon is still unknown (Postow et al. 2018). The dysregulation of self-tolerance manifests as specific autoimmune diseases (Kim et al. 2013) and the increasing levels of preexisting autoantibodies. Additionally, it seems that some inflammatory cytokines such as IL-17 could play a role in the occurrence of immune checkpoint blockage-related side effects (Postow et al. 2018).

The two most common adverse reactions of CTLA-4 blockage include dermatopathies such as skin rash and pruritus (47-68% of patients) and colitis manifested by diarrhea (31-46% of patients). Hepatitis is the third major side effect of ipilimumab therapy, affecting 3-9% of the treated patients (Weber et al. 2012). Interestingly, study on knockout mice showed, that the lack of CTLA-4 caused significant uncontrolled lymphoproliferation, whereas lack of PD-1 resulted only in limited autoimmunity leading to arthritis or cardiomyopathy. Similar observations were reported in patients treated with ipilimumab who suffered from more severe adverse reactions than those patients, who were administered PD-1 inhibitors (Postow et al. 2018). In most cases any sign of severe side effects results in the discontinuation of therapy. However, one retrospective study showed that in melanoma patients treated with ipilimumab, in case of serious side effects, it can be safely replaced by anti-PD-1 inhibitors (Menzies et al. 2017). Although adverse reactions are usually manageable especially with corticosteroids, some side effects can prove fatal (Spain et al. 2016).

3. Literature overview on specific adverse reactions.

3.1 Gastrointestinal side effects.

Gastrointestinal (GI) toxicity is more common for ipilimumab (42%) than nivolumab (18%) (Hassel et al. 2017). Diarrhea, as a clinical manifestation of colitis, is the most common side effect associated with CTLA-4 inhibitor therapy (Kahler et al. 2016). The typical onset occurs usually after the first two cycles of treatment (Gupta et al. 2015). Other clinical symptoms include abdominal pain (20%), nausea or vomiting (15%), fever (12%) and blood in the stool (Beck et al. 2006). Flexible sigmoidoscopy and colonoscopy on a group of 40 patients, revealed that of 23 of patients had erythema or ulceration and 36 of the 40 individuals had histologically proven colitis (with neutrophilic inflammation only (46%), lymphocytic inflammation only (15%) or both (38%)) (Beck et al. 2006). Concomitant infections (Gupta et al. 2015) and drug-related colitis (Beck et al. 2006) should also be included in differential diagnosis. Treatment of grade 1 and 2 diarrhea involves fluid and electrolyte replenishment as well as the use of antidiarrheal drugs. However, recurrent grade 2 or higher diarrhea symptoms require therapy and immediate lower GI endoscopy. First-line therapy until stabilization of symptoms (3 days to 2 weeks) is intravenous methylprednisolone, followed by oral administration of prednisone over the course of 6 to 8 weeks. Some patients might not respond clinically to intravenous corticosteroids for up to 72h. In corticosteroid-resistant patients rapid improvement might be observed after anti-TNF-alpha application (infliximab) (Gupta et al. 2015; Beck et al. 2006). Apart from pharmacological approaches, surgical intervention is reserved for intestinal perforation and failed pharmaceutical treatment. Nearly 1% of patients have died as a result of bowel perforation in the course of therapy with ipilimumab (Spain et al. 2016), in some cases with fatal colitis occurring only after one dose of ipilimumab (Gupta et al. 2015).

3.2 Neurological Adverse Events

The incidence of immune checkpoint inhibitor-related neurological adverse reactions is quite rare - approximately 0.93% (Larkin et al. 2017), however, they can lead to serious life-threatening complications. Side effects include a wide range of symptoms: mild ones - like headache and dizziness, but also more serious and permanent - including paralysis, cognitive impairment, speech disorders, seizures, and even death. Neuropathies, such as cranial peripheral neuropathy, Tolosa-Hunt syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, are the most common adverse reactions associated with ipilimumab therapy (Kahler et al. 2016). The median onset time of any severe neurological adverse reaction is 45 days (Hassel et al. 2017). However, it is very important to note that many neurological side effects can occur quite late, unexpectedly even after completion of the treatment (Kahler et al. 2016). In an example of a melanoma patient case, paraplegia was observed five months after complete response to two cycles of ipilimumab, where application of steroids

resulted in radiological but not clinical improvement (O’Kane et al. 2014). Additionally, three cases of patients with Guillan-Barre-Syndrome following ipilimumab treatment have been noted, including one fatal. Lethal encephalitis case after use of nivolumab has also been reported. Noteworthy, before making diagnosis it is important to exclude brain metastasis by MRI scanning with contrast agent (Hassel et al. 2017). Meningitis and encephalitis of viral etiology should also be taken into consideration (Larkin et al. 2017). The occurrence of most serious immune checkpoint inhibitors-related neurological adverse events usually resulted in the immediate termination of treatment (Larkin et al. 2017). Adverse neurological reactions after ipilimumab are treated with steroids and can be intensified with early plasmapheresis and intravenous immunoglobulins (Hassel et al. 2017).

3.3 Hepatitis

Liver function should be evaluated in all patients treated with CTLA-4 blocking drugs. The onset of hepatitis associated with the treatment with anti-CTLA-4 antibodies usually occurs between 6th and 14th week of therapy (Spain et al. 2016). Early stages of ipilimumab-related liver disease usually manifest with weakness, fatigue, nausea, mild fever, increased levels of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALKP) and total bilirubin (Kim et al. 2013). The levels of transaminases and the severity of hepatitis are drug- and dose-dependent. Around 10-15% of patients treated with higher concentration of ipilimumab (10mg/kg) developed signs of liver inflammation, in comparison to only 2% of patients, who were administered a lower dose (3 mg/kg) (Winer et al. 2018). The exact mechanism and pathophysiology of ipilimumab-derived hepatic inflammation still remains unknown. The results of the histopathological analysis revealed findings similar to those observed in autoimmune hepatitis. The histological pattern resembled that of acute hepatitis injury: confluent and focal necrosis, mixed immune cell infiltration and cholestasis (Kim et al. 2013). It is important to recognize differential diagnosis, as patients treated with CTLA-4 blocking antibodies could easily develop diseases not strictly related to the drug itself, the most common being viral hepatitis: hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), cytomegalovirus (CMV) and Epstein–Barr virus (EBV). In addition, progressing liver metastases, extensive alcohol intake or drug-related hepatitis should also be taken into consideration (Hassel et al. 2017).

The treatment of ipilimumab-associated adverse reactions is based on the reduction of inflammation using steroids (Kim et al. 2013). The recommended drug is methylprednisolone (1-2 mg/kg), supplemented with mycophenolate mofetil if no improvement is observed (Eigentler et al. 2016). However, mild cases of hepatitis only require lifestyle change, including restriction of alcohol consumption (Spain et al. 2016). No treatment-related deaths due to hepatic malfunction have been reported in the course of immune checkpoint inhibitors use (Eigentler et al. 2016).

3.4 Pneumonitis

Immune checkpoint inhibitor therapy rarely causes adverse reactions within lungs, with the most common symptom being immune-mediated pneumonitis (Kahler et al. 2016). Other observed forms of pulmonary toxicity included sarcoid-like granulomatosis and severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) (Franzen et al., 2017). After therapy with nivolumab, pneumonitis was more frequent in patients treated from non-small lung cancer and renal cancer than melanoma. (Spain et al. 2016). Results from the study of 80 melanoma patients treated with ipilimumab showed that 10% of the subjects had a decline of $\geq 10\%$ in forced vital capacity (FEV), however, only 7% of patients expressed respiratory symptoms (Franzen et al. 2017). Clinical manifestation of pulmonary adverse reactions to immunotherapy includes dry cough, dyspnea, fever and overall malaise. The treatment of therapy-related pneumonitis is based on application of prednisolone (1-2 mg/kg) on outpatient basis and methylprednisolone (1-2 mg/kg) for inpatient care (Kahler et al. 2016).

3.5 Dermatopathies

Cutaneous immune checkpoint blockage-related adverse reactions occur within the first few weeks of therapy (Spain et al. 2016). Clinically, more than 15% of cancer patients treated with monoclonal antibodies against either CTLA-4 or PD-1 receptors develop a maculopapular rash (Kahler et al. 2016). This is the most common cutaneous side effect associated with immune

checkpoint inhibitors application. Pruritus occurs concomitantly with maculopapular rash and vitiligo was observed in 8% of patients receiving anti-PD-1 treatment (Sibaud 2017). Rare, but incredibly serious, skin toxicities include: Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and drug-related skin malformations. Upon making diagnoses it is worthy to consider contact dermatitis and rashes associated with viral infections (Spain et al. 2016). Occurrence of skin adverse reactions may be attributed to increased immune response to melanocytes (Kahler et al. 2016). Most cases of cutaneous adverse reactions do not require the discontinuation of the therapy. Their treatment involves systemic antihistamines, topical steroids and moisturizers. Only the most severe and persistent side effects might require involvement of systemic steroids (Sibaud 2017).

3.6 Hypophysitis

Pituitary inflammation with hypopituitarism is the most common endocrinopathy that is related to therapy with ipilimumab. Presence of anti-pituitary antibodies is potentially responsible for that checkpoint blocking-related adverse reaction, however, the mechanism of that phenomenon is yet to be confirmed (Mahzari et al. 2015). Hypophysitis is more likely to occur in patients treated with monoclonal antibodies against CTLA-4 (3-17% of patients) than these on the anti-PD-1 antibodies regime (less than 1% of patients). Usually the manifestation is noted between 6 and 13 weeks after beginning of treatment, but late-onset (after 19 months) has also been reported (Spain et al. 2016). Clinically, immune-mediated pituitary inflammation manifests as non-specific symptoms, which require extensive examination with the use of MRI scanning to establish correct diagnosis. Hypophysitis is characterized by fatigue, weight loss, headaches, confusion, hyponatremia (Kahler et al. 2016), as well as profound dizziness and nausea related to adrenocortical failure and loss of libido due to hormone insufficiency. TSH levels should be evaluated regularly as thyroid function dysfunction could be the first early sign prior to systemic symptoms of ipilimumab-related adverse reactions (Spain et al. 2016). It is noteworthy that adrenocortical failure may be potentially life-threatening and require permanent hormone replacement therapy (Kahler et al. 2016).

The anterior part of the pituitary is always affected by the ipilimumab-associated pituitary inflammation. This results in the impairment of the corticotropic and thyrotrophic axis. Only one case has been reported involving the posterior part. Men treated with anti-CTLA-4 drugs were more likely to develop hypophysitis than women (Mahzari et al. 2015).

3.7 Other side effects

Immune checkpoint inhibitors are also responsible for other adverse reactions. These include renal events (elevated creatine levels) (Hassel et al. 2017), arthralgia and myalgia (especially in response to anti-PD-1 treatment), ocular toxicity (conjunctivitis, Grave's ophthalmology, iritis). Cardiac events (myocarditis, pericarditis and a case of Takotsubo cardiomyopathy) have also been reported (Spain et al. 2016). Hematological abnormalities (hemolytic anemia, pancytopenia), hemophilia are rare but can have severe consequences as a result of immune checkpoint blocking drugs use (Kahler et al. 2016).

4. Summary

Role of immune checkpoint inhibitors in therapy of many malignancies is gradually increasing and are becoming more frequently used, predominantly due to improved survival rates of patients with advanced melanoma and small-cell lung cancer where these drugs were applied.

Although CTLA-4/PD-1 inhibitor-related adverse reactions occur quite rarely and are usually reversible, they can have serious implications if not diagnosed correctly at the right time. Gastrointestinal toxicity is the most common side effect, affecting nearly 40% of patients (treated especially with anti-CTLA-4). Ipilimumab is reported to be associated with the occurrence of more adverse events than nivolumab and pembrolizumab. Treatment with corticosteroids leads to improvement in majority of cases, but constant monitoring of patients is recommended in order to ensure early detection of possible side effects.

5. Literature

- Beck KE, Blansfield JA, Tran KQ, et al. (2006) Enterocolitis in patients with cancer after antibody blockade of cytotoxic T- lymphocyte-associated antigen 4. *J Clin Oncol* 24: 2283–9.
- Eigentler TK, Hassel JC, Berking C et al. (2016) Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 45:7-18.
- Franzen D, Schad K, Kowalski B. et al. (2018) Ipilimumab and early signs of pulmonary toxicity in patients with metastatic melanoma: a prospective observational study. *Cancer Immunol Immunother* 67(1): 127-134.
- Gupta A, DeFelice KM, Loftus EV et al. (2015) Systematic review: colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 42: 406–17.
- Hassel JC, Heinzerling L, Aberle J. et al. (2017) Combined immune checkpoint blockade (anti-PD-1/anti-CTLA-4): Evaluation and management of adverse drug reactions. *Cancer Treat Rev* 57: 36-49.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. (2010) Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363(8):711–723.
- Kahler KC, Hassel JC, Heinzerling L et al. (2016) Management of side effects of immune checkpoint blockade by anti-CTLA-4 and anti-PD-1 antibodies in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 14(7): 662-681.
- Kim, K.W, Ramaiya NH, Krajewski KM et al. (2013) Ipilimumab associated hepatitis: imaging and clinicopathologic findings. *Invest New Drugs* 31(4): 1071-1077.
- Larkin, J., Chmielowski B, Lao C et al. (2017) Neurologic Serious Adverse Events Associated with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone in Advanced Melanoma, Including a Case Series of Encephalitis. *Oncologist* 22(6): 709-718.
- Mahzari M., Liu D, Arnaout A et al. (2015) Immune Checkpoint inhibitor therapy associated hypophysitis. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*:8 21–2.
- Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. (2017) Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 28:368- 76.
- O’Kane GM, Lyons TG, Colleran GC et al. (2014) Late-onset paraplegia after complete response to two cycles of ipilimumab for metastatic melanoma. *Oncol Res Treat* 37: 757-60.
- Pardoll DM (2012) The blockade of immune checkpoints in cancer immuno- therapy. *Nat Rev Cancer* 12(4):252–264.
- Postow, M.A, Sidlow R. (2018) Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 378(2): 158-168.
- Ramagopal, U.A., Liu W, Garrett-Thomson Sarah C (2017). Structural basis for cancer immunotherapy by the first-in-class checkpoint inhibitor ipilimumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* 114(21): E4223-E4232.
- Sibaud, V (2018). Dermatologic Reactions to Immune Checkpoint Inhibitors : Skin Toxicities and Immunotherapy. *Am J Clin Dermatol* 19(3): 345-361.
- Spain, L. Diem S, Larkin J et al. (2016). Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 44: 51-60.
- Verschuren, E.C., van den Eertwegh AJ, Wonders J et al. (2016). Clinical, Endoscopic, and Histologic Characteristics of Ipilimumab-Associated Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 14(6): 836-842.
- Weber JS, Kahler KC, Hauschild A (2012) Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol* 30: 2691–2697.
- Winer, A, Bodor JN, Borghaei H et al. (2018). Identifying and managing the adverse effects of immune checkpoint blockade. *J Thorac Dis* 10(Suppl 3): S480-S489.

16. Mechanizmy przekazywania sygnału za pośrednictwem receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej

Mechanisms of signal transduction from receptors with tyrosine kinase activity

Małgorzata Lasota⁽¹⁾, Sonia Trojan⁽²⁾, Paula Chlebanowska⁽¹⁾, Marcin Majka⁽¹⁾

⁽¹⁾ Zakład Transplantologii, Instytut Pediatrii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

⁽²⁾ Katedra Biochemii Lekarskiej, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Lasota Małgorzata: malgorzata.lasota@uj.edu.pl

Słowa kluczowe: transdukcja sygnału, fosforylacja, kinazy tyrozynowe, receptory

Streszczenie

Bardzo ważną funkcję w regulacji wielu procesów biologicznych pełni odwracalna fosforylacja reszt tyrozyny. Proces ten bierze udział w kaskadach transdukcji sygnałów umożliwiając m.in. kontrolę wzrostu i różnicowania się komórek w odpowiedzi na działanie wielu różnych cytokin, czynników wzrostu oraz hormonów.

W artykule przedstawiono budowę receptorowych kinaz tyrozynowych, a także omówiono mechanizmy przekazywania sygnału za pośrednictwem receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej.

1. Wstęp

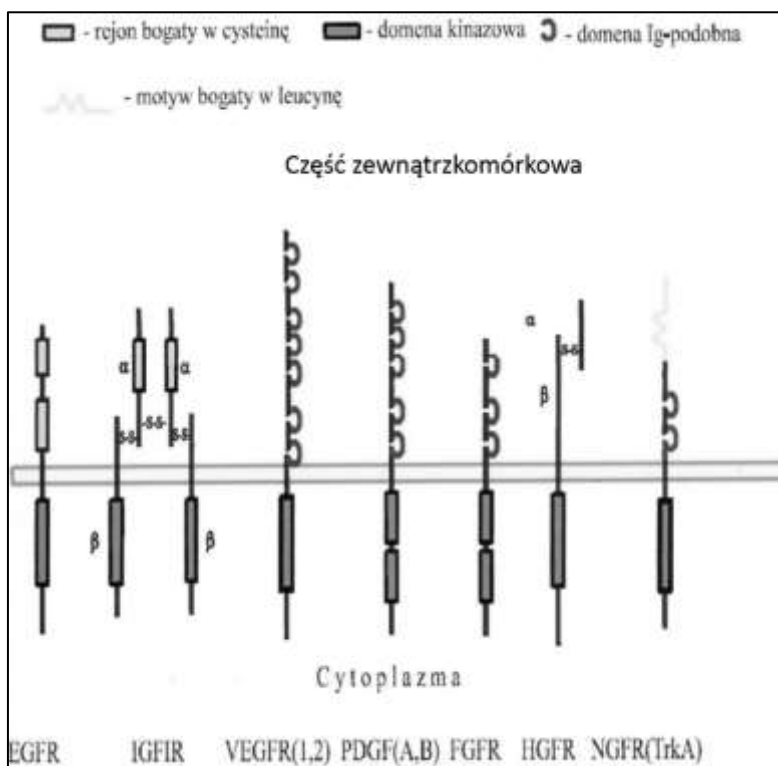
Około 20% genów człowieka koduje produkty, które biorą udział w przesyłaniu sygnałów w komórkach. Głównymi modulatorami tych procesów są reakcje fosforylacji, w których grupa fosforanowa ulega przeniesieniu enzymatycznemu z ATP na resztę aminokwasową białka. Fosforylacja jest prowadzona przez kinazy, a defosforylacja przez fosfatazy. Dotychczas opisanych jest ponad 500 kinaz i 150 fosfataz białkowych, wśród których jedną z klas stanowią kinazy tyrozynowe (PTK, ang. *protein tyrosine kinases*), fosforylujące tyrozynę białka docelowego (Majsterek i in. 2005).

2. Budowa receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej

Białkowe kinazy tyrozynowe (PTK) są enzymami selektywnie fosforylującymi tyrozynę w cząsteczkach białek. Typowe receptorowe kinazy tyrozynowe to białka błonowe. Można w nich wyróżnić następujące elementy strukturalne: domenę zewnątrzkomórkową, domenę transbłonową, domenę łącznikową, cytoplazmatyczną domenę odpowiedzialną za aktywność kinazy tyrozynowej oraz fragment C-końcowy.

Istnieje wiele klas receptorowych kinaz tyrozynowych, które różnią się składem aminokwasowym i budową części akceptorowej, która rozpoznaje swoiście ligand. W obrębie tej części można wyróżnić domeny charakterystyczne dla innych białek mozaikowych, np. rejony bogate w cysteinę, rejony bogate w izoleucynę, powtórzenia fibronektyny III, domeny immunoglobulino-podobne itp. (Bafico i Aaronson. 2003). Natomiast budowa części wewnątrzkomórkowej wszystkich receptorów czynników wzrostowych jest podobna - wszystkie zawierają sekwencję kinazy tyrozynowej (Rys.1.).

Wyróżnia się 20 podrodzin receptorowych kinaz tyrozynowych, z których najliczniejszą stanowią receptory czynników wzrostowych (FGF, EGF, NGF, HGF, PDGF, VEGF, MCSF) i insuliny. Pozostałe to receptory: efryn (EPH), angiopoetyn (TIE), białka Gas6 (AXL) oraz receptory sieroce (Klein, 2002)



Rys. 1. Schemat budowy receptorów czynników wzrostowych (EGFR, IGFR, VEGFR, PDGFR, FGFR, HGFR, NGFR), insuliny (InsR). **EGFR** – receptor epidermalnego czynnika wzrostu, **FGFR** – receptor fibroblatycznego czynnika wzrostu, **HGFR** – receptor czynnika wzrostowego hepatocytów, **IGF1R** – receptor insulino-podobnego czynnika wzrostu typu I, **NGFR** – receptor czynnika wzrostu nerwu, **PDGFR** – receptor płytko-pochodnego czynnika wzrostu, VEGFR – receptor wzrostowego czynnika naczyńiowych komórek endotelialnych [wg Klein, 2002, zm.].

3. Mechanizmy transdukcji sygnałów za pośrednictwem receptorowych kinaz tyrozynowych

Istnieją dwa rodzaje ligandów receptorowych kinaz tyrozynowych: monomeryczne (np. naskórkowy czynnik wzrostu – EGF) oraz bivalentne (pośredniczą w dimeryzacji leżących obok siebie receptorów, tak jak w przypadku czynnika wzrostu PDGF i jego receptora PDGFR) (Deborah i in. 1992).

Przyłączenie liganda do zewnątrzkomórkowej części receptora indukuje dimeryzację receptorów. Dimeryzacja receptorów jest mechanizmem pozwalającym na przeniesienie sygnału i doprowadza do zmiany konformacyjnej domeny cytoplazmatycznej bez zmian w strukturze domeny transbłonowej (Ullrich i in. 1990). Następnie w katalitycznych domenach cytoplazmatycznych receptorów dochodzi do autofosforylacji jednej lub kilku reszt tyrozynowych, które po dimeryzacji znajdują się blisko siebie. Mechanizm aktywacji receptora poprzez jego dimeryzację ma charakter uniwersalny i cechuje wszystkie klasy receptorów czynników wzrostu (Klein, 2002).

Dane doświadczalne wskazują na ważną rolę receptorowych kinaz tyrozynowych w przekazywaniu informacji w komórce. Substancje sygnałowe (hormony peptydowe i czynniki wzrostu) łącząc się ze swoistymi receptorami na komórkach docelowych aktywują kinazy tyrozynowe będące integralną częścią receptorów.

Zasadniczą rolą większości receptorowych kinaz tyrozynowych jest rozpoznawanie i wiązanie czynników wzrostu.

W procesie aktywacji wyróżnić można dwa podstawowe etapy, z których pierwszy polega na dimeryzacji receptorów, a w konsekwencji zmianie ich konformacji, natomiast w drugim enzym

ulega autofosforylacji. Procesy te zapoczątkowują kaskadę reakcji, dzięki którym aktywowane są kolejne białka do momentu, aż sygnał zostanie przekazany do jądra, gdzie spowoduje ekspresję określonych genów docelowych.

Białka odbierające sygnał od receptorowych kinaz tyrozynowych można podzielić na 5 grup (Rys.2.). Do pierwszej zalicza się enzymy aktywowane na drodze fosforylacji lub translokacji do błony komórkowej (fosfolipazę C γ , czynniki regulujące aktywność białek Ras – GAP i GEF, większość kinaz tyrozynowych niereceptorowych – KTN, 3-kinazę fosfatydyloinozytoli – PI3K). Do drugiej białka adaptorowe (BA), takie jak: SHC, Grb2, Grb7, Crk, Nck, IRS, a do trzeciej białka odpowiedzialne za reorganizację cytoszkieletu i/lub za oddziaływania międzykomórkowe i zewnątrzkomórkowe (aleksynę, talinę, tensynę, paksylinę, kadherynę, koneksynę, winkulinę.). Czwartą grupę stanowią białka o różnej funkcji biologicznej, m.in.: niektóre czynniki transkrypcyjne. Wszystkie te białka z kolei aktywują odrębne szlaki metaboliczne, których wypadkową jest biologiczna odpowiedź komórki na działanie czynników wzrostowych. Do ostatniej zalicza się jedno białko (Cbl), odpowiedzialne za ubikwitynację receptora, która prowadzi do jego internalizacji i degradacji wewnątrzkomórkowej (Horne i in., 2005; Klein, 2002). Wymienione czynniki przekazują sygnały do jądra komórkowego, indukują ekspresję określonych genów i w konsekwencji określoną odpowiedź biologiczną komórki.

Wiązanie się czynnika wzrostu, na przykład PDGF z receptorem i aktywacja kinazy tyrozynowej indukuje wiele zmian w metabolizmie komórek docelowych. Najważniejsze z nich to: reorganizacja cytoszkieletu, hydroliza fosfatydyloinozytoli, zmiany pH, podwyższenie poziomu jonów wapnia i cAMP w cytosolu, indukcja ekspresji grupy genów kodujących czynniki transkrypcyjne: c-myc, rodziny Fos i Jun, które regulują ekspresję innych genów (Klein, 2002). Wszystkie te zmiany prowadzą do syntezy DNA i podziału komórek. Poznanie mechanizmów, poprzez które kinazy tyrozynowe wywołują tak istotne i różnorodne zmiany w metabolizmie komórek, wiąże się z koniecznością poznania białek fosforylowanych przez te kinazy.

PLC γ jest jedną z izoform fosfolipazy C, która rozszczepia fosfatydyloinozylo-(4,5)bisfosforan tworząc 1,2-diacylglicerol (DAG) i inozytolo(1,4,5)trifosforan (IP3), substancje będące wtórnymi przekazywaczami informacji i uczestniczące odpowiednio w aktywacji kinazy białkowej C i podwyższeniu poziomu jonów wapniowych w cytoplazmie. PI3K fosforyluje pierścień inozytoloowy w pozycji D-3 i uczestniczy w przemianach fosfatydyloinozytoli. Raf jest jedną z kinaz uruchamiających kaskadę kinaz MAP (ang. *mitogen activated protein kinase*). Kaskada kinaz MAP to grupa hierarchicznie działających kinaz aktywujących za pośrednictwem fosforylacji kolejne białka (Klein 2002; Szöör i in. 2016).

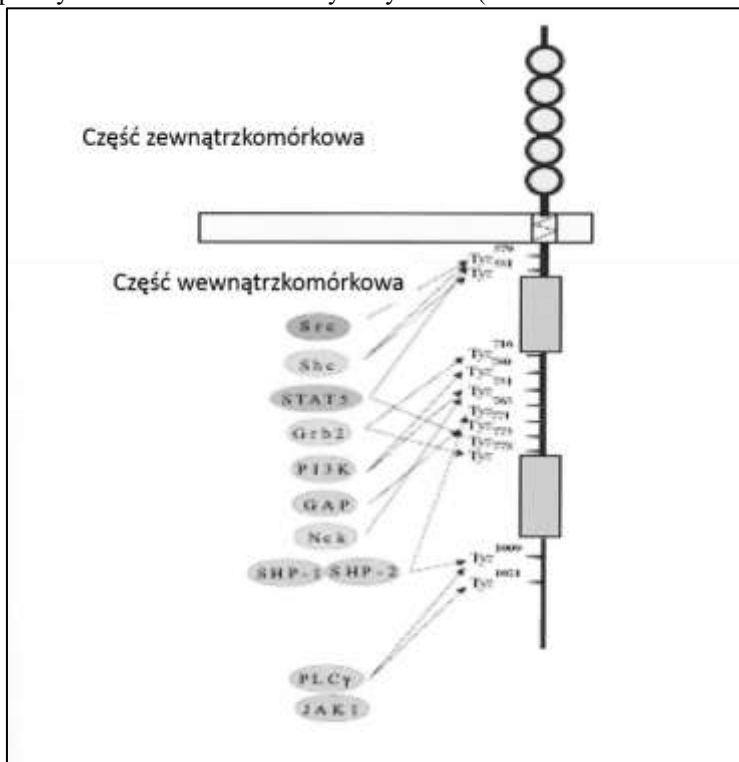
Można wyróżnić wiele mechanizmów aktywacji białek sygnałowych przez receptorowe kinazy tyrozynowe.

Dobrym przykładem aktywacji białka przez fosforylację reszt tyrozynowych jest aktywacja PLC- γ . Po stymulacji komórek przez czynnik wzrostu fosfolipaza C- γ za pośrednictwem domen SH2 wiąże się z ufosforylowaną tyrozyną w C-końcowej części receptora. Wiązanie się PLC- γ z receptorem ułatwia wydajną fosforylację fosfolipazy i powoduje jej aktywację.

Wiele danych wskazuje, że wiązanie się białek sygnałowych za pośrednictwem ich domen SH2 do aktywowanych receptorów indukuje zmiany konformacyjne tych białek prowadząc do ich aktywacji. Na przykład, wiązanie się regulatorowej podjednostki PI3K białka p85, do fosfotyrozyny w receptorze powoduje zmianę konformacyjną podjednostki katalitycznej p110 prowadzącą do wzrostu aktywności kinazy. Ponadto dochodzi do przemieszczenia się kinazy PI3K do błony komórkowej, gdzie znajduje się jej substrat PIP2 (bifosforan 4,5-fosfatydyloinozytoli) (Schlessinger i Lemmon, 2003).

Kolejnym mechanizmem, w którym fosforylacja tyrozyny odrywa ważną, choć pośrednią rolę, jest aktywacja białek przez translokację do błony komórkowej. W wyniku aktywacji PI3K, indukowanej przez receptor, dochodzi do tworzenia fosfatydyloinozylo(3,4,5)trifosforanu (PIP3), który pośredniczy w aktywacji kinazy fosfatydyloinozytoli (PDK-1) i kinazy białkowej B (PKB). Kinaza PDK-1 wiąże się do PIP3 za pośrednictwem domeny PH zlokalizowanej w C-końcowej części białka i ulega aktywacji. PKB, znana również jako Akt, również przemieszcza się do błony komórkowej wiążąc się z PIP3 za pośrednictwem domeny PH zlokalizowanej w N-końcowej części

białka i jest fosforylowana przez aktywną PDK-1. Kinazy PDK-1 i PKB aktywowane w wyniku tej translokacji, fosforylują liczne białka komórkowe zaangażowane w regulację proliferacji i procesy determinujące przeżywalność komórek oraz syntezy białek (Koroniak i Barciszewski, 1999).



Rys. 2. Zdolność wiązania różnych białek sygnałowych przez PDGFR [wg Klein, 2002, zm.].

Kinazy tyrozynowe receptorów czynników wzrostu aktywują białka Ras za pośrednictwem białka adaptorowego Grb2 lub jego homologów, które łączą się z aktywatorem wymiany nukleotydów guaninowych – białkiem Sos. Po translokacji do błony komórkowej białko Sos stymuluje wymianę GDP na GTP w białku Ras powodując jego aktywację. Aktywne białko Ras aktywuje kinazę Raf, która z kolei uruchamia kaskadę kinaz MAP (Rys. 3).

Wyróżnia się trzy szeregi kinaz MAP: ERK1/2 – kinazy aktywowane przez sygnały zewnątrzkomórkowe (ang. *extracellular regulated kinases*), JNK – kinazy fosforylujące N-końcową domeną białka c-Jun (ang. *c-Jun N-terminal protein kinases*) i p38 MAP.

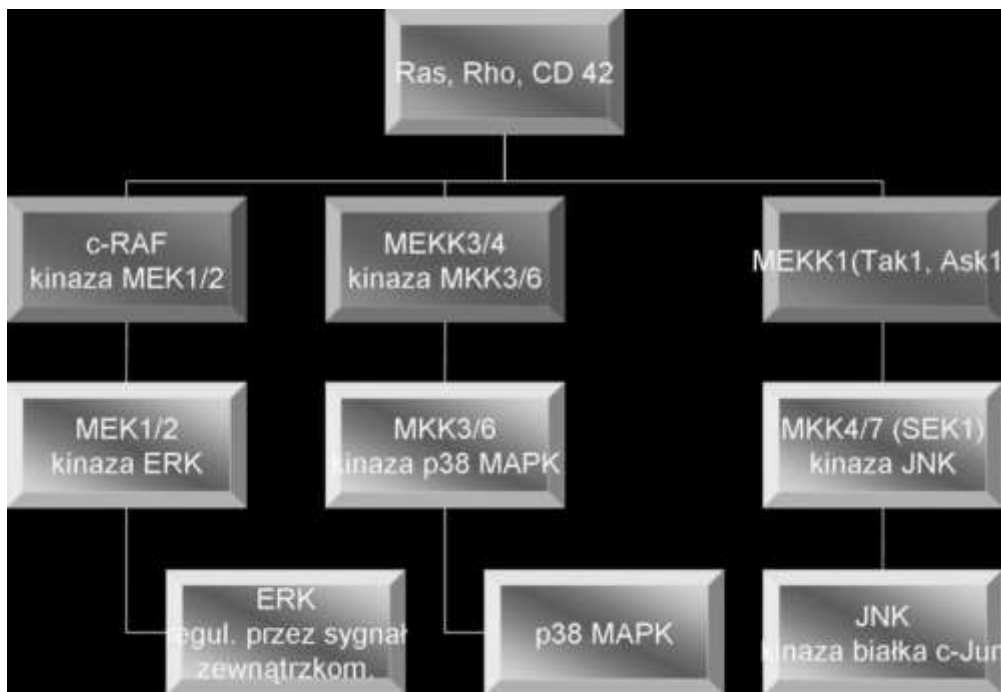
W przeciwieństwie do kinaz tyrozynowych lub kinazy białkowej C, kinazy MAP nie działają wyłącznie w sąsiedztwie błony komórkowej, ale przemieszczają się do jądra komórkowego. Aktywacja kinaz MAP prowadzi do pobudzenia ekspresji wielu genów, w tym genów kodujących czynniki transkrypcyjne: AP-1, c-Myc, STAT (ang. *signal transducers and activators of transcription*). Te z kolei regulują ekspresję innych genów, uruchamiając często złożone programy genetyczne.

Aktywacja czynnika AP-1 jest dobrym przykładem konwergencji dwóch szlaków przekazywania sygnału z udziałem kinaz MAP. Czynniki te funkcjonują jako dimer białek z rodziny Fos i Jun. Białka Fos i Jun mają domeny strukturalne umożliwiające im wzajemne wiązanie i tworzenie struktury „suwaka leucynowego” (ang. „*leucine zipper*”). Aktywność każdego ze składników czynnika AP-1 reguluje odrębne kinazy MAP. Kinazy ERK1/2 przemieszczają się z cytoplazmy do jądra komórkowego. Tam fosforylują grupę czynników tworzących tzw. kompleks potrójny. Aktywny kompleks potrójny aktywuje ekspresję genu c-fos. Równolegle kinazy JNK fosforylują kompleks związany z promotorem c-jun. Zsyntetyzowane w cytoplazmie białko c-Fos i c-Jun przemieszczają się z powrotem do jądra komórkowego, gdzie tworzą dimer i już jako kompleks

z AP-1 wiążą się z DNA. Aby kompleks AP-1 mógł wydajnie aktywować transkrypcję wielu genów, zarówno białko c-Fos, jak i c-Jun jest fosforylowane przez swoiste kinazy, odpowiednio FRK (ang. *Fos regulating kinase*) i JNK. Ta wielostopniowa regulacja wynika z tego, że czynnik AP-1 jest uniwersalnym jądrowym przekaźnikiem informacji (Whitmarsh i Davis 1996). Aby doszło do jego aktywacji, musi nastąpić równoległe pobudzenie kilku kaskad następujących po sobie reakcji.

Wyłączanie sygnału inicjowanego przez receptorowe kinazy tyrozynowe może się też odbywać poprzez interakcje z innymi szlakami przekazywania. Aktywacja kinazy białkowej C przez receptory związane z białkami G lub przez receptory dla PDGF powoduje fosforylację licznych reszt serynowych i treoninowych w receptorze EGF, w tym treoniny w pozycji 654 w rejonie między częścią zewnątrzkomórkową i cytoplazmatyczną receptora. Fosforylacja indukowana przez kinazę C powoduje zahamowanie aktywności kinazy tyrozynowej i zmniejszenie wiązania EGF przez receptor (Van der Geer i in. 1995).

Jednym z białek przyłączających się do ufosforylowanej tyrozyny w cząsteczce receptora dla PDGF lub EGF jest fosfataza tyrozynowa Shp2 (Van der Geer i in. 1995). Fosfatazy tyrozynowe defosforylując tyrozynę w cząsteczce receptora i białkach adaptorowych eliminują miejsca rozpoznawane przez domeny SH2 i PTB oraz powodują zahamowanie rekrutacji i stymulacji białek sygnałowych. Celowana mutacja w genie kodującym fosfatazę tyrozynową 1B (PT1B) eliminująca aktywność tej fosfatazy u myszy powoduje zwiększoną fosforylację receptora insuliny i wzmoczoną odpowiedź komórkową na insulinę zarówno „*in vitro*”, jak i „*in vivo*” (Van der Geer i in. 1995).



Rys.3. Kaskada kinaz MAP pozwalająca na aktywowanie przez fosforylację kolejnych kinaz białkowych z rodziny kinaz MAP. Kinazy MAP są kinazami serynowo-treoninowymi i do tej rodziny należą: ERK1/2, JNK i p38 MAPK. Ulegają one podwójnej fosforylacji w motywie Tre-X-Tyr przez kinazy kinaz MAP (MAPKK), które są aktywowane przez kinazy wyższego rzędu [wg Klein, 2002, zm.].

4. Podsumowanie

Podsumowując, fosforylacja reszt tyrozyny spełnia wiele funkcji fizjologicznych, uczestnicząc w regulacji procesów wzrostu, rozwoju i różnicowania komórek.

Ze względu na udział kinaz tyrozynowych w bardzo ważnych procesach fizjologicznych, a także w procesach transformacji nowotworowej wydaje się być pożądanym poszukiwanie innych, specyficznych enzymów o znaczeniu klinicznym, a także dalsze poznawanie budowy i funkcji enzymów odpowiedzialnych za proces fosforylacji białek.

5. Literatura

- Bafico A, Aaronson SA (2003) Growth Factor Receptors with Tyrosine Kinase Activity. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker.
- Deborah L, Cadena and Gordon N Gill (1992) Receptor tyrosine kinase. *FASEB* 6: 2332 – 2337.
- Horne WC, Sanjay A, Bruzzaniti A, et al. (2005) The role(s) of Src kinase and Cbl proteins in the regulation of osteoclast differentiation and function. *Immunol Rev*. 208: 106-25
- Klein A (2002) Molekularne podstawy regulacji hormonalnej. *Sygnalizacja międzykomórkowa i wewnątrzkomórkowa*. Seria Wydawnicza Wydziału Biotechnologii Uniwersytetu Jagiellońskiego: 43 -50, 70- 76.
- Koroniak H, Barciszewski J (1999) Na pograniczu chemii i biologii. Wydawnictwo Naukowe Uniwersytetu im. A. Mickiewicza, Poznań: 203 – 220.
- Majsterek I, Pytel D, Błasiak J (2005) Kinazy tyrozynowe. Nowy cel terapii przeciwnowotworowej. *Post. Biochem*. 51 (3): 251 – 260.
- Schlessinger J, Lemmon MA (2003) SH2 and PTB domains in tyrosine kinase signaling. *Sci STKE*.
- Szőör Á, Ujlaky-Nagy L, Tóth G, et al. (2016) Cell confluence induces switching from proliferation to migratory signaling by site-selective phosphorylation of PDGF receptors on lipid raft platforms. *Cell Signal*. 28(2):81-93.
- Ullrich A, Schlessinger J (1990) Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203 – 212.
- Van der Geer P, Hunter T, Lindberg RA (1994) Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. *Annu. Rev. Cell Biol*. 10: 251 – 337.
- Whitmarsh AJ, Davis RJ (1996) Transcription factor AP-1 regulation by mitogen activated protein kinase signal transduction pathways. *J. Mol. Med*. 74: 589 – 607.

17. Skład ciała pływaków wysokiej klasy sportowej - dane referencyjne

A body composition of profile high level swimmers - the reference data

Rudnik Daria ^(1,2), Joao Paulo Vilas-Boas ⁽²⁾, Marek Rejman ⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra Pływania, Wydział Wychowania Fizycznego, Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

⁽²⁾Katedra Pływania, Wydział Nauk o Sporcie, Uniwersytet w Porto

Opiekun naukowy: Marek Rejman, Joao Paulo Vilas-Boas

Daria Rudnik: daria.rudnik@awf.wroc.pl

Słowa Kluczowe: budowa somatyczna, bioimpedancja elektryczna

Streszczenie

Ze względu na specyficzne właściwości środowiska wodnego, zdolność człowieka do przemieszczania się w nim - pływania - jest uwarunkowana w pierwszej kolejności relacją, w której gęstość ciała jest mniejsza od gęstości wody. Przy braku możliwości ingerowania w właściwości wody, parametry opisujące skład ciała pływaków mogą służyć ocenie predyspozycji do: realizacji obciążeń treningowych, gotowości startowej oraz prognozowaniu predyspozycji do osiągnięcia sukcesów w przyszłości. Celem pracy było określenie wartości wybranych parametrów opisujących skład ciała pływaków reprezentujących międzynarodowy poziom sportowy. W badaniu wzięło udział 27 mężczyzn oraz 26 kobiet. Do pomiaru składu ciała wykorzystano urządzenia InBody 230. Kobiety charakteryzowały się: niższymi wartościami wysokości ciała ($168,2 \pm 4,3$ cm) oraz masy ciała ($59,6 \pm 4,6$ kg), większą ogólną oraz procentową zawartością tkanki tłuszczowej ($9 \pm 3,4$ kg; $15,1 \pm 5,1$ %), mniejszą ogólną oraz procentową zawartością masy mięśniowej ($27,9 \pm 2,2$ kg; $46,8 \pm 2,4$ %) oraz wody w organizmie ($36,7 \pm 2,7$ kg; $61,8 \pm 3,1$ %) w porównaniu z mężczyznami (kolejno $179,1 \pm 7,1$ cm; $72,3 \pm 7,6$ kg; $5,3 \pm 1,9$ kg; $7,4 \pm 2,6$ %; $37,1 \pm 5,8$ kg; $51,2 \pm 4,9$ %; $48,8 \pm 5,1$ kg; $67,6 \pm 2,3$ %). W wymiarze poznawczym niniejsza praca dostarcza unikalnych danych referencyjnych, które w praktyce mogą służyć jako narzędzie do identyfikacji potencjału somatycznego oraz określenia kierunku zmian wybranych cech somatycznych pod wpływem treningu pływackiego.

1. Wstęp

Przepisy pływania szczegółowo regulują wymagania odnoszące się do strojów pływackich, zapewniając w ten sposób równorzędne warunki rywalizacji. W związku z tym na wyporność ciała pływaka i jego kształt nie może wpływać sprzęt, czy strój pływacki. W pływaniu sportowym brak jest także kryteriów wagowych - jak ma to miejsce na przykład w sportach walki. Tak więc, poza klasyfikacją ze względu na płeć oraz klasyfikacją w obrębie grup wiekowych pływanie umożliwia konkurowanie w jednym wyścigu zawodnikom o zróżnicowanym profilu cech morfologicznych. Zatem zakładając, że uzyskanie mistrzostwa sportowego jest efektem wielu czynników - jak i relacji między nimi, za Sozańskim (1999) można przyjąć, że w pływaniu jednym z nich jest budowa somatyczna. Istotny wpływ tego czynnika na sukces w pływaniu ujawnia się, zarówno w wymiarze każdorazowego startu, jak i długoletniej kariery.

Potencjał somatyczny pływaka przejawia się w najbardziej fundamentalnym wymiarze w postaci parametrów opisujących skład ciała oraz jego wymiary. Skład ciała pozostaje w bezpośrednim związku z pływalnością, czyli zdolnością do utrzymania się na powierzchni wody tylko dzięki wykorzystaniu siły wyporu (Czabański i in. 2003). Optymalne wymiary ciała oraz jego ułożenie zapewniają z jednej strony unikanie oporów hamujących, a z drugiej stwarzają możliwość generowania efektywnego napędu (Ciosek i in. 2015). Na bazie wysokiej pływalności i opływowości ciała pływaka oraz długości segmentów ciała i proporcji między nimi budowana jest technika - struktura przestrzenno-czasowa pływackich ruchów napędowych.

Skład ciała oraz profil antropometryczny są w dużym stopniu uwarunkowane genetycznie. Dlatego identyfikacja wrodzonych predyspozycji do uprawiania pływania może się przyczynić do

racjonalizacji procesu naboru i selekcji do sportu pływackiego (Rakowski 2010). W trakcie doboru do sportu pływackiego i na pierwszych etapach selekcji powszechnie wykorzystywane są wskaźniki cech somatycznych o udowodnionym wpływie na efektywność pływania. Trening sportowy poprzez zwiększone obciążenie aparatu ruchu prowadzi w konsekwencji do określonych zmian w układzie kostnym (Drozdowski 1984). Jednakże w kolejnych etapach treningu dynamika zmian w obrębie wymiarów i proporcji szkieletowych staje się coraz mniejsza, tworząc coraz węższy margines ich kształtowania. Ten margines jest zdecydowanie większy w przypadku parametrów opisujących skład ciała, na które można oddziaływać poprzez racjonalny trening i jego wspomaganie np. poprzez dietę czy organizację trybu życia (Rakowski 2010; Nowosielska-Swadźba i in. 2016).

Proporcje wagowo wzrostowe, udział beztłuszczowej masy ciała, czy procentowa zawartość tkanki tłuszczowej są powszechnie wykorzystywane do oceny stanu odżywienia u osób z problemami odżywiania, przy zmianach ilościowych w procesie redukcji masy ciała jak i w celach diagnostycznych w odniesieniu do stanu zdrowia (Nowosielska-Swadźba i in. 2016). Odpowiedni poziom nawodnienia jest ważny dla każdego organizmu. Natomiast w przypadku sportowców nabiera priorytetowego znaczenia, gdyż odwodnienie na poziomie 2-3% może wpłynąć negatywnie na efektywność działań zawodnika podczas startu w zawodach (Casa i in. 2000). Odwodnienie po realizacji przez pływaka intensywnej jednostki treningowej, obejmującej dystans 5000 metrów, może skutkować redukcją masy ciała o 1 kg (Rakowski 2010). Pomimo tej wiedzy, przy znacznie mniejszej utracie płynów w środowisku wodnym, zachowanie bilansu nawodnienia organizmu w czasie treningów i pomiędzy nimi bywa często zaniedbywane (Rakowski 2010). Dlatego świadome kształtowanie funkcji i umiejętności oraz systematyczne monitorowanie parametrów składu ciała to kluczowe elementy w kontroli treningu sportowego zmierzające ku zwiększeniu jego efektywności i prowadzące do progresji wyników (Ciosek i in. 2017). W związku z tym, przedmiotem badań w niniejszej pracy będą standardowe parametry opisujące skład ciała pływaków reprezentujących najwyższy poziom sportowy. Dane uzyskane od pływaków najwyższej klasy sportowej mają największą wartość poznawczą, ponieważ uzyskiwane przez nich rekordowe wyniki potwierdzają efektywność działań – stając się jednocześnie wzorcem realizacji tych działań.

Rozwój technologii, wpłynął na dynamiczny wzrost dostępności specjalistycznych urządzeń pomiarowych, pozwalających na rzetelny pomiar komponentów składu ciała w warunkach poza laboratoryjnych. Dzięki temu prosty, precyzyjny, niedrogi i nieinwazyjny pomiar parametrów opisujących skład ciała rozpowszechnił się także w treningu sportowym. Istnieje wiele metod umożliwiających wykonanie analizy komponentów składu ciała. Analizatory wykorzystują do pomiaru prąd elektryczny o stałej częstotliwości (SF-BIA), bądź o zmiennych częstotliwościach (MF-BIA) (Całtyniuk i in. 2018). Analiza składu ciała przy wykorzystaniu bioimpedancji elektrycznej (BIA) została szeroko opisana tworząc metodologiczną ścieżkę pomiarową pozwalającą na uzyskanie rzetelnych wyników (Lewitt i in. 2007; Pietraszewska i Jakubowski 2013). Badanie przy użyciu tej metody polega na pomiarze impedancji tkanek poddanych działaniu prądu. Opór elektryczny (impedancja), składa się z rezystancji (opór właściwy tkanek) oraz reaktancji (pojemność elektryczna błon komórkowych) (Lewitt i in. 2007). Dla przykładu, tkanka tłuszczowa i woda zewnątrzkomórkowa posiadają rezystencję, nie wykazując jednocześnie reaktancji (Dźygadło i in. 2012). Metoda oceny składu ciała za pomocą BIA wymaga właściwego przygotowania osoby badanej do pomiaru (m. in. odpowiednie nawodnienie, odpowiedni poziom rezerw glikogenu i odżywienia). Prawidłowe przygotowanie sportowca do pomiaru stanowi gwarancję wartości diagnostycznej pomiaru i analizy (Ciosek i in. 2015; Pietraszewska i Jakubowski 2013). Niepożądane zjawiska mogą zachodzić między innymi na skutek zmęczenia wywołanego realizacją znacznego obciążenia treningowego.

Celem badań jest analiza standardowych parametrów opisujących skład ciała dorosłych pływaków i pływaków reprezentujących mistrzowski poziom sportowy oraz stworzenie na tej podstawie wzorców stanowiących źródło danych referencyjnych. Interpretacja wyników w kontekście porównania płci stworzy podstawy do dyskusji nad wykorzystaniem wzorców jako narzędzi do identyfikacji specyficznych cech potencjału somatycznego pływaków. Cechy te odniesione do hydrodynamicznych warunków pływania mogą być źródłem informacji na temat

morfolożicznych przesłanek sprzyjających osiągnięciu sukcesów w sporcie pływackim i w konsekwencji brane pod uwagę jako kryteria naboru i selekcji.

2. Materiał i Metody

W badaniu wzięło udział pięćdziesięciu trzech członków Kadry Narodowej Portugalii w pływaniu.

Tab. 1. Biometryczna charakterystyka opisowa badawczej.

| Płeć | n | wiek [lata] | wysokość ciała [cm] | masa ciała [kg] |
|-----------|----|-------------|---------------------|-----------------|
| KOBIETY | 26 | 18,0 ± 2,7 | 168,4 ± 4,2 | 59,3 ± 4,7 |
| MĘŻCZYŹNI | 27 | 20,9 ± 3,9 | 180,9 ± 5 | 74,5 ± 4,9 |

Przed przystąpieniem do badań, wszyscy uczestnicy zostali poinformowani o celu badań, oraz o ich przebiegu. Po uzyskaniu informacji zwrotnej, potwierdzającej zrozumienie postawionych przed nimi zadań, uczestnicy udzielili informacji niezbędnych do stworzenia ich charakterystyk sportowych oraz potwierdzili iż przestrzegali wytycznych zapewniających standaryzację badań. Projekt badań był zgodny z Helsińską Kartą Praw Człowieka oraz został pozytywnie oceniony przez Uczelnianą Komisję ds. etyki badań naukowych.

W celu standaryzacji badań, spełniono wytyczne opisujące procedury obowiązujące w metodologii pomiaru składu ciała u sportowców: w trakcie pomiaru osoby badane znajdowały się w pozycji pionowej; zapewniono warunki termo neutralne; badani zadeklarowali, że na 12 godzin przed pomiarem nie podejmowali aktywności fizycznej, nie zmieniali dotychczasowego spożycia żywności oraz nie przyjmowali alkoholu i kofeiny.

Wysokość ciała została zmierzona przy pomocy antropometru. Do pomiaru składu ciała wykorzystano certyfikowane urządzenie InBody 230. Jest to specjalistyczny analizator składu ciała, pozwalający na rzeczywisty pomiar składu ciała osoby badanej, bez uwzględnienia czynników empirycznych - wpisywanych przed przystąpieniem do badania. Analizator składu ciała wykorzystuje metodę impedancji, pozwalając jednocześnie na impedancję segmentową (aplikacja modelu 5-cylindrowego) przy wykorzystaniu różnych częstotliwości (20Hz, 100 Hz). Użyte narzędzie badawcze posiada 8-punktowy tetrapolarny system elektrod dotykowych (MEDfitness).

Dane referencyjne dotyczące składu ciała pływaków reprezentujących najwyższy poziom sportowy uzyskano na podstawie pomiarów oraz wskaźników wyliczonych na ich podstawie:

- Wysokość Ciała – body high – BH (cm)
- Masa Ciała - weight/ body mass – BM (kg)
- Masa Mięśni Szkieletowych - muscle mass – MM (kg)
- Masa Tkanki Tłuszczowej – fat mass – FM (kg)
- Beztłuszczowa Masa Ciała – free fat mass – FFM (kg)
- Całkowita Zawartość Wody w Organizmie – total body water- TBW (l)
- Wskaźnik masy ciała - body mass index- BMI (kg/m²)
- Procentowa Zawartość Mięśni Szkieletowych - PMM (%)
- Procentowa Zawartość Tkanki Tłuszczowej - PFM (%)
- Procentowa Zawartość Wody w Organizmie – PTBW (%)
- Procentowa Beztłuszczowa Masa Ciała – PFFM (%)

Do oceny normalności rozkładu badanych zmiennych wykorzystano statystyki opisowe oraz test Shapiro-Wilka. W celu określenia istnienia statystycznych różnic między grupami (płci żeńskiej a płci męskiej), wykonano test t-Studenta względem grup oraz test U Manna-Whitneya (dla zmiennych, które nie spełniały założeń testu parametrycznego). Analizę statystyczną przeprowadzono w programie Statistica 13 (StatSoft Polska). Za istotne statystycznie określono wartości prawdopodobieństwa testowego (p) przy założeniu, że $\alpha = 0.05$.

3. Wyniki

Wyniki prezentowane w tabeli 2 wskazują, że kobiety charakteryzowały się: niższymi wartościami BH oraz BM, większą FM oraz PFM, mniejszą MM, PMM oraz TBW w porównaniu z mężczyznami. Wartości omawianych wskaźników różniły się istotnie statystycznie ze względu na płeć.

Istotne statystycznie różnice wynikające z płci zaobserwowano również w wartościach badanych parametrów w obrębie poszczególnych segmentów ciała (Tab.3). Mężczyźni posiadali zdecydowanie większą ilość FFM we wszystkich segmentach ciała niż kobiety. W obu grupach wartości FFM w obrębie kończyn górnych były niższe w porównaniu z wartościami zmierzonymi w obrębie kończyn dolnych. Warto zauważyć, że prawie połowa ogólnej FFM znajdowała się w tułowiu.

Znacznie wyższe wartości FM zanotowano u kobiet. Mężczyźni w porównaniu z kobietami charakteryzowali się trzy razy mniejszą FM w obrębie kończyn górnych, około 65% mniejszą FM w obrębie kończyn dolnych oraz o połowę mniejszą FM na tułowiu (Tab.4).

Tab. 2. Średnie oraz odchylenia standardowe wartości referencyjnych wybranych parametrów składu ciała pływaków wysokiej klasy sportowej z rozróżnieniem na płeć.

| WSKAŹNIKI | KOBIETY | MĘŻCZYŹNI | p |
|---|------------|------------|---|
| Masa Ciała | 59,3 ± 4,7 | 74,5 ± 4,9 | * |
| Masa Mięśni Szkieletowych | 27,8 ± 2,2 | 39,2 ± 2,9 | * |
| Masa Tkanki Tłuszczowej | 9,3 ± 2,9 | 5,6 ± 1,9 | * |
| Całkowita Objętość Wody | 36,7 ± 2,7 | 50,2 ± 3,5 | * |
| BMI | 20,9 ± 1,5 | 22,7 ± 1,2 | * |
| Procentowa Zawartość Mięśni Szkieletowych | 46,9 ± 2,4 | 52,7 ± 2,0 | * |
| Procentowa Zawartość Tkanki Tłuszczowej | 15,5 ± 4,2 | 7,6 ± 2,7 | * |
| Procentowa Objętość Wody | 61,9 ± 3,1 | 67,5 ± 2,4 | * |

* $p \leq 0.05$

Tab. 3. Średnie oraz odchylenia standardowe wartości referencyjnych segmentowej beztłuszczowej masy ciała pływaków wysokiej klasy sportowej z rozróżnieniem na płeć.

| WSKAŹNIKI | KOBIETY | MĘŻCZYŹNI | p |
|----------------------|-------------|-------------|---|
| Kończyna górna lewa | 2,69 ± 0,3 | 4,04 ± 0,3 | * |
| Kończyna górna prawa | 2,70 ± 0,3 | 4,06 ± 0,3 | * |
| Kończyna dolna lewa | 7,48 ± 0,6 | 10,63 ± 0,9 | * |
| Kończyna dolna prawa | 7,51 ± 0,7 | 10,73 ± 0,9 | * |
| Tułów | 22,46 ± 1,7 | 30,50 ± 1,9 | * |

* $p \leq 0.05$

Tab. 4. Średnie oraz odchylenia standardowe wartości referencyjnych segmentowej tkanki tłuszczowej pływaków wysokiej klasy sportowej z rozróżnieniem na płeć żeńską i męską.

| WSKAŹNIKI | KOBIETY | MĘŻCZYŹNI | p |
|----------------------|-------------|-------------|---|
| Kończyna górna lewa | 0,45 ± 0,19 | 0,14 ± 0,06 | * |
| Kończyna górna prawa | 0,44 ± 0,19 | 0,12 ± 0,05 | * |
| Kończyna dolna lewa | 1,50 ± 0,37 | 0,97 ± 0,27 | * |
| Kończyna dolna prawa | 1,51 ± 0,38 | 0,99 ± 0,27 | * |
| Tułów | 4,33 ± 1,77 | 2,33 ± 1,34 | * |

* $p \leq 0.05$

W trakcie pomiaru dokonano z rozróżnieniem na poszczególne segmenty ciała, kobiety uzyskały zdecydowanie wyższe wartości PFM w porównaniu z mężczyznami (Tab.5).

Wartości pomiaru wybranych wskaźników u sportowców obu płci charakteryzują się taką samą specyfiką, przy interpretacji w oparciu o normy przyjęte dla osób zdrowych. Wyniki uzyskane przez pływaków obu płci wpisują się w części w profil populacji osób zdrowych w wieku 20 – 39 lat. Powyżej tych norm znalazły się wartości MM oraz PTBW, zaś poniżej - wartości PFM (Tab. 6).

Tab. 5. Średnie oraz odchylenia standardowe wartości referencyjnych procentowej zawartości segmentowej tkanki tłuszczowej pływaków wysokiej klasy sportowej z rozróżnieniem na płęć żeńską i męską.

| WSKAŹNIKI | KOBIETY | MĘŻCZYŹNI | P |
|----------------------|-------------|------------|---|
| Kończyna górna lewa | 13,50 ± 5,5 | 3,66 ± 1,1 | * |
| Kończyna górna prawa | 13,40 ± 5,4 | 3,41 ± 0,9 | * |
| Kończyna dolna lewa | 15,81 ± 3,4 | 8,00 ± 2,4 | * |
| Kończyna dolna prawa | 15,82 ± 3,3 | 8,06 ± 2,4 | * |
| Tułów | 15,08 ± 5,2 | 7,01 ± 3,3 | * |

* $p \leq 0.05$

Tab. 6. Interpretacja wyników pomiarów w oparciu o dostępne normy dla osób zdrowych w wieku 20-39 lat (Całyniuk i in. 2018; normy wg. TANITA).

| WSKAŹNIKI | KOBIETY | MĘŻCZYŹNI |
|---|--------------------|------------|
| Masa Ciała | prawidłowa | prawidłowa |
| BMI | prawidłowa | prawidłowa |
| Masa Mięśni Szkieletowych | prawidłowa/ wysoka | wysoka |
| Procentowa Zawartość Tkanki Tłuszczowej | niska | niska |
| Procentowa Objętość Wody | wysoka | wysoka |

4. Dyskusja

Celem badań była analiza standardowych parametrów opisujących skład ciała dorosłych pływaków i pływaków reprezentujących mistrzowski poziom sportowy oraz stworzenie na tej podstawie wzorców stanowiących źródło danych referencyjnych.

Pomimo dostępności wielu artykułów naukowych podejmujących tematykę związaną z oceną cech somatycznych sportowców, wciąż dostrzega się potrzebę badań, które pozwolą na stworzenie optymalnego profilu cech somatycznych umożliwiających osiągnięcie sukcesu w pływaniu. Cechy te odniesione do hydrodynamicznych warunków pływania mogą być źródłem informacji na temat morfologicznych przesłanek sprzyjających osiąganiu sukcesów w sporcie pływackim i w konsekwencji brane pod uwagę jako kryteria naboru i selekcji. Uzyskane wyniki badań (Tab.2) wskazują, że kobiety charakteryzowały się: niższymi wartościami BH, BM, MM, PMM i TBW oraz większą FM i PFM w porównaniu z mężczyznami. Wszystkie wartości badanych wskaźników różniły się istotnie statystycznie ze względu na płęć. Także wartości wskaźnika BMI w badanej grupie pływaków różniły się ze względu na płęć. Badania dynamiki zmian tego wskaźnika przeprowadzone przez Ciosek i in. (2017) nie wykazały takich różnic. Źródłem rozbieżności może być fakt, że badanie przeprowadzono na nieco młodszej grupie zawodników kadry polskich pływaków (juniorów). Wiele wątpliwość budzi także wykorzystywanie wskaźnika BMI do oceny zmian w obrębie parametrów somatycznych zachodzących pod wpływem treningu sportowego. Wątpliwości te wynikają z ograniczonej wartości diagnostycznej proporcji wagowo-wzrostowych u osób wysoce zaadaptowanych do wysiłku fizycznego np. pod względem rozwoju masy mięśniowej.

Pomimo, że pływacy charakteryzowali się niższymi wartościami PFM w stosunku do norm przyjętych dla populacji osób zdrowych, to uzyskane wyniki nie odbiegały znacząco od norm (Tab.6). Trening pływacki odbywa się dwa razy dziennie (po co najmniej 1,5-2 godziny – w zależności od stopnia wytrenowania). Ciało sportowców trenujących pływanie zaadaptowało się do specyfiki panujących tam warunków poprzez zwiększenie ilości podskórnej tkanki tłuszczowej (Czabański i in. 2003). Takie rozwiązanie pozwala na utrzymanie wyższej temperatury ciała przez dłuższy czas, jednocześnie nie wymagając wydatkowania tak dużej wartości energii na samo utrzymanie jej na odpowiednim poziomie.

Mężczyźni w porównaniu z kobietami posiadali zdecydowanie większą ilość FFM we wszystkich segmentach ciała (Tab.3). Natomiast wartości FM osiągały znacznie wyższe wartości u kobiet (Tab.4). Proporcje pomiędzy zawartością FFM a zawartością FM mogą ulec zmianie pod wpływem zmian intensywności lub częstotliwości treningu (Gutin i Barbeau 2000). Nie dziwi zatem fakt, że powyższe proporcje są odmienne w różnych dyscyplinach sportu (Nowosielska-Swadźba i in. 2016). Mogą one także ulec zmianie w trakcie trwania cyklu treningowego lub jego części (Meleski i Malina 1985). Nie mniej jednak Klusiewicz i in. (2002) podkreślił, że utrzymanie stałego optymalnego poziomu zawartości komponentów ciała stanowi bardzo ważny czynnik pozwalający na uzyskanie wysokiego wyniku sportowego. W dążeniu do wysokiego poziomu motorycznego sportowca, za korzystne zjawisko uważa się możliwość zmian zawartości wyselekcjonowanych komponentów ciała. Według Cieślickiej i in. (2013) możliwe jest obniżenie zawartości FM przy jednoczesnym zachowaniu stałej zawartości FFM. Takie działanie mające na celu uzyskanie optymalnego składu ciała pływaków pozwala na zachowanie wysokiej wydolności fizycznej.

Ciało pływaka w trakcie przemieszczania się w wodzie znajduje się w pozycji horyzontalnej, a jego głowa skierowana jest ku przodowi. Położenie płuc o niewielkim ciężarze właściwym w górnej części tułowia oraz proporcje w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej o mniejszym ciężarze właściwym niż woda podnoszą poziom pływalności ciała. Rozmieszczenie mięśni o większym ciężarze właściwym niż woda obniża pływalność. W konsekwencji podczas pływania statycznego, punkt przyłożenia środka ciężkości ciała nie pokrywa się z punktem przyłożenia środka wyporu i dolna część ciała opada w dół. Taki układ wspomagany działaniem siły nośnej zostaje zachowany także podczas pływania dynamicznego, decydując o wielkości kąta natarcia (kąta zawarty między osią długą ciała pływaka a lustrem wody) i relatywnie o prędkości pływania. Im większy bowiem kąt natarcia tym większa powierzchnia ciała, na której powstają opory hamujące. Toussaint i in. (1990) wskazują na istnienie ujemnej korelacji BH pływaków z wielkością oporu falowego. Opory te zależą także od prędkości pływania, więc nawet najmniejsza zmiana ułożenia poszczególnych części ciała względem siebie, czy też położenia ciała względem kierunku pływania skutkuje znacznymi różnicami w wielkości oporu generowanego przez wodę (Czabański i in. 2003; Ciosek i in. 2015), co niewątpliwie przekłada się na niepożądany wzrost wydatku energetycznego podczas pływania.

W przedstawionym kontekście zasadne wydaje się określenie optymalnych proporcji komponentów ciała pływaka, pozwalających na wykorzystanie zarówno potencjału motorycznego, energetycznego, jak i możliwości jakie niesie ze sobą odpowiednie ułożenie ciała względem powierzchni wody. Zarówno BM i BH sportowca, jak i kształt i skład ciała będą miały istotny wpływ na kąt natarcia, pływalność, opływowość, a w efekcie również na opory hamujące towarzyszące pływaniu - skutkując na efektywność ruchów pod względem biomechanicznym i fizjologicznym. Opisany aspekt nabiera więc priorytetowego znaczenia w rywalizacji osób reprezentujących wysoki poziom sportowy, gdzie o mistrzostwie decydują setne części sekundy. W tym kontekście niedostateczna ilość badań opartych na bardzo ograniczonej populacji jaką tworzą pływacy reprezentujący mistrzowski poziom sportowy oraz obiektywne trudności z pozyskiwaniem materiału badawczego w tej grupie zawodników (różne narodowości, częste wyjazdy) nadaje wysoką wartość poznawczą danym referencyjnym prezentowanym w niniejszej pracy.

5. Wnioski

Uzyskane wyniki pozwoliły wyłonić charakterystyczne cechy składu ciała pływaków reprezentujących najwyższy poziom sportowy. Na ich podstawie można konstruować obiektywne

profil tych cech z rozróżnieniem na płęć żeńską i męską. W konsekwencji, w wymiarze poznawczym, niniejsza praca dostarcza unikalnych danych referencyjnych, które w praktyce mogą służyć jako narzędzie do identyfikacji potencjału somatycznego oraz określenia kierunku zmian wybranych cech somatycznych pod wpływem treningu pływackiego. Cechy te odniesione do hydrodynamicznych warunków pływania mogą być źródłem informacji na temat morfologicznych przesłanek sprzyjających osiągnięciu sukcesów w sporcie pływackim i w konsekwencji mogą być brane pod uwagę jako kryteria naboru i selekcji.

6. Literatura

- Całyniuk Z, Sadek A, Zołoteńka-Synowiec M i in. (2018) Analiza składu ciała młodych mężczyzn, *Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce*, Nauki medyczne i nauki o zdrowiu 7(1): 20-26.
- Casa DJ, Armstrong LE, Hillman SK I in. (2000) National Athletic Trainers' Association Position Statement: Fluid Replacement for Athletes, *Journal of Athletic Training* 35: 212-224.
- Cieślicka M, Osińska N, Zukow W. (2013) Impact of specialized kayaking training for the body construction and composition of kayakers. *Journal of Health Science* 3(6): 7-18.
- Ciosek Ź, Drozd A, Lubkowska, A (2015). Dynamika zmian składu ciała zawodników kadry polskich pływaków w okresie miesięcznego zgrupowania poprzedzającego Mistrzostwa świata juniorów w Dubaju w 2013 roku. *Pomeranian Journal of Life Science*, 61(2): 232-236.
- Ciosek Ź, Ptak M, Szylińska A i in. (2017). Analiza składu ciała zawodników w trakcie bezpośredniego przygotowania startowego do Głównych Mistrzostw Polski w Pływaniu w 2016 roku. *Pomeranian Journal of Life Sciences* 63(1): 54-59.
- Czabański B, Fiłon M, Zatoń K. (2003) Elementy teorii pływania. Wydawnictwa Akademii Wychowania Fizycznego we Wrocławiu. Wrocław.
- Drozdowski Z. (1984) Antropologia sportowa. AWF. PWN. Poznań.
- Dzygądo B, Łepecka-Klusek C, Pilewski B (2012) Wykorzystanie analizy impedancji bioelektrycznej w profilaktyce i leczeniu nadwagi i otyłości. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 93(2): 274 – 280.
- Gutin B, Barbeau P (2000): Physical Activity and Body Composition in Children and Adolescents, Physical Activity and Obesity, Champaign IL, Human Kinetics: 213–245.
- Klusiewicz A, Broniec J, Szczepańska B i in. (2002) Wydolność fizyczna i skład ciała mistrzów olimpijskich w wioślarstwie (dwójka podwójna wagi lekkiej) w 6-letnim okresie szkolenia. *Sport Wyczynowy* 5–6: 449–467.
- Lewitt A, Mądro E, Krupienicz A (2007) Podstawy teoretyczne i zastosowania analizy impedancji bioelektrycznej (BIA), *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 3(4): 79-84.
- MEDfitness (2018) <http://www.medfitness.pl/produkty/analizatory-skladu-ciala/>.
- Meleski, BW, Malina RM (1985) Changes in body composition and physique of elite university-level female swimmers during a competitive season. *Journal of Sports Science* 3: 33–40.
- Nowosielska-Swadzba D, Kunicki M, Zwolinska D (2016). Ocena składu ciała u osób trenujących pływanie i hokej na lodzie. *Aktywność ruchowa ludzi w różnym wieku* 30(2): 45-54.
- Pietraszewska J, Jakubowski W (2013) Use of different methods for testing morphological characteristics and evaluation of body tissue composition of swimmers. *Central European Journal of Sport Science and Medicine* 3 (3): 33–41.
- Rakowski M (2010). Sportowy trening pływacki. Londyn.
- Sozański H (1999). Podstawy teorii treningu sportowego. COS, Biblioteka Trenera. Warszawa.
- TANITA Odczyt parametrów pomiarowych dla całego ciała ://www.tanitapolska.pl/tanita-analizatory-skladu-ciala/profesjonalne-analizatory/tanitawaga-analizator-segmentowy-mc-980-ma.html.
- Toussaint HM, de Looze M, van Rossem BI in. (1990) The effect of growth on drag in young swimmers. *International Journal of Sport Biomechanics* 6(1), 18-28.

18. Nerwoból trójdzielny – etiologia, rozpoznanie i leczenie

Trigeminal neuralgia – etiology, diagnosis and treatment

Katarzyna Stelmasiak⁽¹⁾, Ewelina Szwedo-Brzozowska⁽¹⁾, Magdalena Ogórek⁽¹⁾, Adriana Zasybska⁽¹⁾, Magdalena Borówka⁽¹⁾, Anna Szkatuła-Lupina⁽²⁾, Paweł Halczuk⁽¹⁾

⁽¹⁾Katedra i Klinika Neurologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽²⁾Katedra i Klinika Otolaryngologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Nr 4 w Lublinie, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Agnieszka Korchut

Słowa klucze: ból, nerw trójdzielny, neuralgia

Streszczenie

Nerwoból trójdzielny jest przewlekłą i wyczerpującą chorobą. Obraz kliniczny choroby polega na występowaniu napadów gwałtownego, przeszywającego, jednostronnego bólu twarzy w obrębie unerwianym przez nerw trójdzielny. W diagnostyce różnicowej samoistnej neuralgii nerwu trójdzielnego należy wykonać badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI – magnetic resonance imaging), aby wykluczyć schorzenia okolicy kątów mostowo-mózdkowych. Leczeniem pierwszego rzutu jest farmakoterapia, a przy braku poprawy stosuje się metody chirurgiczne. Należą do nich przez skórna ablacja termiczna, mechaniczne uszkodzenie nerwu cewnikiem z balonem pod ciśnieniem, stosowanie noża gamma oraz gliceroliza. Za złoty standard leczenia uznawana jest mikronaczyniowa dekompresja nerwu trójdzielnego, która pozwala wyeliminować najczęstszą przyczynę neuralgii trójdzielnej, czyli konflikt naczyniowo-nerwowy wywołany przez tętnicę mózdkową górną.

1. Wstęp

Nerwoból trójdzielny, czy neuralgia nerwu trójdzielnego należy do najczęstszych zaburzeń bólowych w obrębie twarzy. Jest to choroba przewlekła i postępująca. Częstość występowania szacowana jest na 3-6 przypadków /100 tys. osób i zauważalna jest tendencja wzrostowa wraz z wiekiem. Nowe przypadki zachorowań są oceniane na 4-5 chorych/100 tys. osób / rok. Obserwuje się szczyt zachorowań w piątej i szóstej dekadzie życia oraz częstsze występowanie u kobiet – proporcji 2:1.

Znamiennym objawem neuralgii trójdzielnej jest nagły napad silnego, przeszywającego bólu o charakterze jednostronnym. Ból jest krótkotrwały, zazwyczaj kilkusekundowy, nawracający i obejmuje obszar unerwienia jednej lub więcej gałęzi nerwu trójdzielnego.

2. Opis zagadnienia

Nerw trójdzielny (ang. trigeminal nerve) jest to największy nerw czaszkowy. Jest on nerwem mieszanym, czuciowo-ruchowym, w skład którego wchodzi większa część czuciowa i mała część ruchowa. Część ruchowa posiada swoje jądro w moście, do przodu od jądra nerwu twarzowego i unerwia głównie mięśnie żucia, a więc żwacz, mięsień skroniowy i mięsień skrzydłowe, mięsień napinacz błony bębenkowej i mięsień napinacz podniebienia miękkiego.

Natomiast główne jądro czuciowe nerwu trójdzielnego znajduje się w moście do tyłu i niżej w stosunku do części ruchowej. W dalszym swoim przebiegu z mostu nerw trójdzielny kieruje się do kąta mostowo-mózdkowego i wchodzi do jamy Meckela. Pierwszy neuron czuciowy złożony jest z komórek dwubiegunowych znajdujących się w zwoju Gassera. Z tego zwoju odchodzą trzy duże gałęzie omawianego nerwu. Stosowanie do obszaru twarzy, jaki każda z tych gałęzi unerwia, a mianowicie oko, szczęka górna i żuchwa, nazywamy gałąź V1 nerwem ocznym, gałąź V2 nerwem szczękowym i gałąź V3 nerwem żuchwowym. Gałąź oczna wychodzi z jamy czaszki przez szczelinę oczodołową górną, gałąź szczękowa przez otwór okrągły, a część ruchowa nerwu i gałąź żuchwowa przez otwór owalny. Ból i czucie ciepła z obszaru twarzy i ust trafiają do jądra nerwu trójdzielnego

w pniu mózgu. Dalej impulsy docierają do wzgórza przez drogę trójdzielno-wzgórzową osiągając jądro brzuszno-tylno-przyśrodkowe, brzuszno-przyśrodkowe i przyśrodkowo-grzbietowe wzgórza. Natomiast czucie dotyku i ułożenia droga nerwu trójdzielnego dociera do głównego jądra nerwu trójdzielnego, a później pęczkiem nerwu trójdzielnego do przeciwstronnego jądra brzuszno-tylno-przyśrodkowego wzgórza. Stąd ból, czucie ciepła i dotyku przechodzą do kory somatosensorycznej drogą wzgórzowo-korową (M. FitzGerald i in. 2007).

Ból w neuralgii nerwu trójdzielnego określanany jest jako bardzo silny, rwący, przeszywający, pulsujący, promieniujący wzdłuż przebiegu nerwu i zazwyczaj jego intensywność jest na tyle wysoka, że powoduje on wykrzywienie lub pojawienie się grymasu twarzy określanego w literaturze jako „tic douloureux”. Pacjent w trakcie napadu nie jest w stanie normalnie mówić, jeść, pić, myć twarzy. Ból jest zlokalizowany jednostronnie, nie przekracza linii pośrodkowej twarzy i występuje w seriach napadów. Pojawia się gwałtownie i po kilku sekundach znika. Na początku ból może pojawiać się 2-3 razy na dobę, ale z czasem częstość występowania napadów wzrasta, czas trwania napadu wydłuża się, a pacjent zaczyna określać ból jako ciągły. Rozwija się stan neuralgiczny. W przebiegu choroby charakterystyczna jest obecność tzw. stref lub punktów spustowych, czyli okolic na twarzy, których dotknięcie implikuje wyzwolenie napadu nerwobólu trójdzielnego. Stymulacja poprzez np. poprzez jedzenie, żucie, dotknięcie warg, dziąseł, mycie zębów, a nawet powiew powietrza wywołuje napad bólu. Taki stan rzeczy często prowadzi u pacjentów do zaniechania spożywania pokarmów i mycia zębów, chudnięcia, a nawet depresji reaktywnej. Neuralgia nerwu trójdzielnego może trwać od kilku tygodni, do wielu miesięcy i lat. Okresy pomiędzy napadami są dla pacjentów czasem zupełnie bezobjawowym i nie obserwuje się objawów ubytkowych (Tab. 1). Jeżeli jest inaczej, to w rozpoznaniu różnicowym należy wziąć pod uwagę organiczną przyczynę dolegliwości. Z upływem czasu trwania choroby okresy beznapadowe są coraz krótsze, a z kolei intensywność napadów jest coraz silniejsza. Charakter bólu również może zmienić się na bardziej ciągły i tępy. Zmiana częstości napadów jest znamieną dla neuralgii nerwu trójdzielnego (Stępień A. 2017).

Tab. 1 Kryteria rozpoznawania samoistnej neuralgii nerwu trójdzielnego.

| |
|--|
| Napady bólu trwające od ułamka sekundy do 2 min, obejmujące jedną lub więcej gałęzi nerwu trójdzielnego i spełniające kryteria B i C |
| Ból wykazuje co najmniej jedną z następujących cech: silny, ostry, powierzchowny lub kłujący wyzwalany z obszarów wyzwalających lub czynnikami wyzwalającymi |
| Napady są stereotypowe u danego pacjenta |
| W badaniu klinicznym nie stwierdza się ubytków neurologicznych |
| Nie można go przypisać innemu zaburzeniu |

Etiologia powstawania neuralgii trójdzielnej nie jest do końca poznana. W piśmiennictwie można odnaleźć kilka teorii na temat powstawania tej choroby. Najbardziej akceptowana to ta zasugerowana przez Rappaporta i Devora, zgodnie z którą istotą napadu bólu jest ucisk korzenia nerwu trójdzielnego prowadzący do nadmiernej pobudliwości komórek nerwowych znajdujących się w zwoju nerwu trójdzielnego. Nerw trójdzielny na swoim anatomicznym przebiegu przekraczając mózdkowo-mostowy zbiornik płynu mózgowo-rdzeniowego, krzyżuje się naczyniami. Najczęstszą przyczyną kompresji przedwzwojowego fragmentu tego nerwu jest tętnica mózdkowa górna, która naciska okolice grzbietową nerwu – miejsce przejścia mieliny centralnej w obwodową. Poprzez pulsujący charakter kompresji naczynia na nerw, pacjenci doświadczają gwałtownego, przeszywającego doznania bólu. Pozostałe tętnice, które również mogą być przyczyną ucisku to tętnica przednia dolna mózdku, gałęzie mostowe tętnicy podstawnej i tętnica podstawna. W rzadkich przypadkach żyły mogą być przyczyną ucisku i najczęściej jest nią żyła skalista górna (PJ. Jannetta i in. 2005).

W badaniu przedmiotowym i podmiotowym chorego nie stwierdza się zmian. W 10-15% przypadków można zaobserwować osłabienie czucia w miejscu zlokalizowanego bólu. W samoistnej neuralgii trójdzielnej przeprowadzone badania neuroobrazujące metodą rezonansu magnetycznego

(MR – magnetic resonance) w warstwach co 1mm z kontrastem i bez niego nie wykazują nieprawidłowości. Rozpoznanie jest stawiane na podstawie objawów klinicznych i wykluczeniu objawowego tła choroby.

Objawowa neuralgia trójdzielna dotyczy 15% pacjentów. Najczęściej występuje u pacjentów z stwardnieniem rozsianym, guzami kąta mostowo-mózdzkowego lub piramidy kości skroniowej, tętniakami, procesem zapalnym zatok obocznych nosa albo zapaleniem tkanek okołozębowych, a także oponiakami, nerwiakami, naczyniakami czy torbielą naskórkową. Innymi przyczynami są również zmiany niedokrwienne mostu i anomalie naczyniowe tej części mózgowia. Często spotykaną przyczyną, zwłaszcza w zakresie gałęzi ocznej nerwu trójdzielnego jest półpasiec. W rozpoznaniu objawowej neuralgii trójdzielnej przydatne są również badania dodatkowe z zakresu elektrofizjologii, a zwłaszcza badanie odruchów przewodzonych drogą nerwu trójdzielnego. Pod uwagę bierze się latencję i amplitudę skurczu mięśni twarzy po stronie bólu i przeciwnej. Nieprawidłowości rejestrowane w odpowiedzi potencjałów wywołanych odczytujemy jako zaburzenia w przewodnictwie czuciowym. Jednak czułość potencjałów wywołanych jest dwa razy niższa niż badanie odruchów. Objawy kliniczne wskazujące na objawowy charakter nerwobólu to przede wszystkim niedoczulica w obrębie miejsca bólu na twarzy, brak efektu leczenia farmakologicznego, zachorowanie w młodym wieku, ból w obrębie gałęzi ocznej nerwu trójdzielnego, obustronna neuralgia (S. Love i in. 2001).

3. Przegląd literatury

Neuralgia nerwu trójdzielnego może być leczona farmakologicznie lub chirurgicznie. W terapii najskuteczniejszymi lekami są leki przeciwpadaczkowe. Lekiem pierwszego rzutu stosowanym w neuralgii trójdzielnej jest karbamazepina. Farmakoterapia karbamazepiną daje efekt całkowitego zniesienia dolegliwości u 58-80% pacjentów. Dawka początkowa to 100mg i jest stopniowo zwiększana do dawki całkowitej 1200-1600 mg na dobę. Efekt stosowania leku obserwowany jest u pacjentów w ciągu 24-48 godzin. Karbamazepina powoduje spadek częstości napadów bólu i ich natężenia w odniesieniu zarówno do napadów spontanicznych, jak i wywołanych. Uważa się, że 1 na 10 pacjentów nie toleruje karbamazepiny. Do działań niepożądanych tego leku należą senność, podwyższenie enzymów wątrobowych, leukopenia, wysypka, zmniejszenie gęstości kości. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych, złej tolerancji leku lub braku skuteczności rekomendowane jest stosowanie fenytoiny. Lek ten ma bardzo dobrą przyswajalność w przewodzie pokarmowym, przez co osiągnięcie stężenia leczniczego jest szybsze i łatwiejsze. Do innych zalecanych leków w farmakoterapii neuralgii nerwu trójdzielnego należą okskarmazepina, gabapentyna, pregabalina, lamotrygina i klonazepam. Klonazepam można stosować w dawce do 6 mg dziennie. W badaniu kontrolowanym klasy II lamotrygina wykazała skuteczność również jako lek dodany w terapii w dawce 400 mg na dobę. W badaniach mniejszą skutecznością okazał się baklofen, który był stosowany w dawce 10-50 mg/24h. Co ciekawe w jednym badaniu klasy II pimozyd w dawce 4-12 mg na dobę był skuteczniejszym lekiem od karbamazepiny (BW. Rockcliff i in. 1996). Również leki przeciwpadaczkowe drugiej generacji są skuteczne w terapii nerwobólu trójdzielne, a szczególnie stosowane tu są gabapentyna, pregabalina i lamotygina. Gabapentyna i pregabalina wpływają na podjednostkę $\alpha_2\delta$ białka G napięciowego kanału wapniowego, implikując hyperpolaryzację błony komórkowej. Wiele badań randomizowanych z placebo wykazują skuteczność tych leków w farmakoterapii różnych typów bólu neuropatycznego (również w przebiegu cukrzycy), neuralgii, bólu pourazowego, bólu fantomowego, zespołu Guilliana-Barrégo oraz bólu ośrodkowego. Skuteczność leków przeciwpadaczkowych drugiej generacji przewyższa wartość placebo o 20-33%. Część badań klinicznych porównujących gabapentynę w dawce 1800 mg z amitryptyliną w dawce 75 mg wykazuje, że gabapentyna ma porównywalną skuteczność i podobną częstość wystąpienia działań niepożądanych z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi (TLPD). Całkowita dobowo dawka gabapentyny jest dobierana indywidualnie do pacjenta i zasadniczo wynosi od 900 mg do 3600 mg/24h. To dawkowanie zapewnia zmniejszenie dolegliwości bólowych o 50% u jednego na trzech pacjentów (MM Backonja i in. 2003). Pregabalina, która jest analogiem gabapentyny i ma podobny mechanizm działania, również ma udowodnioną skuteczność w badaniach klinicznych z użyciem placebo, w których brało udział ponad 6000 chorych. Pregabalina

w porównaniu do gabapentyny odznacza się mniejszą ilością działań niepożądanych i jej stosowanie przynosi większą skuteczność analgetyczną. Stosowana w neuralgii popółpaścowej i neuropatii cukrzycowej oprócz efektu przeciwbólowego, obserwowano zmniejszenie problemów z snem i poprawiała nastrój pacjentów. Badania kliniczne nad pregabaliną wykazały, że odsetek chorych, u których obserwowano zmniejszenie bólu o więcej niż 30% i 50% był ponad dwukrotnie większy w stosunku do placebo – 68% vs 25% i 50% vs 20%; $p=0,001$ (R. Freynhagen i in. 2005).

U pacjentów z nasiloną postacią neuralgii nerwu trójdzielnego, zarówno w początkowym i przewlekłym okresie choroby, rekomendowane jest dodatkowo stosowanie plastrów z 5% lidokainą. Najnowsze randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne z stosowaniem toksyny botulinowej typu A wykazały większą skuteczność leczenia toksyną botulinową typu A (68,18%) w porównaniu do chorych otrzymujących placebo (15%). Poprawa była obserwowana przez cały okres trwania badania, a same iniekcje toksyną botulinową były dobrze tolerowane. Badanie to udowodniło, że leczenie toksyną botulinową neuralgii nerwu trójdzielnego jest skuteczną metodą (CJ Wu i in. 2012).

Przebieg neuralgii trójdzielnej charakteryzuje się okresami progresji i spontanicznych remisji. Możliwe jest zmniejszanie dawki stosowanego leku wtedy, gdy osiągnięta została dobra kontrola epizodów bólowych przez minimum jeden miesiąc. W przypadku nasilenia dolegliwości bólowych rozpoczynamy ponownie farmakoterapię. Przed jednoznacznym stwierdzeniem braku efektu farmakoterapii, należy zastosować przynajmniej dwie próby leczenia jednym lekiem i jedną z zastosowaniem politerapii. Dopiero w przypadkach opornych należy rozważyć decyzję o leczeniu operacyjnym.

Zabiegi neurochirurgiczne stosowane w leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego można podzielić na dwa typy. Pierwszy jest to procedura uszkodzająca nerw trójdzielny, czyli ablacja, a drugi to nieuszkodzająca nerw, czyli dekompensacja mikronaczyniowa (MVD – microvascular decompression). Zabieg ablacji uszkodza włókna czuciowe i bólowe nerwu trójdzielnego z następczym efektem zmniejszenia lub likwidacji bólu. Neurektomia z podaniem alkoholu do otworu podoczodołowego V2 lub otworu bródkowego V3 musi być powtarzana co 30 dni. Długotrwałe efekty ablacji są uzyskiwane poprzez uszkodzenie zwoju nerwu trójdzielnego lub korzeni przedzwojowych falami o częstotliwości radiowej (RFR – radiofrequency rhizotomy) oraz przez podanie glicerolu i wykonanie rizotomii balonem. Chirurgiczne zastosowanie w uszkodzeniu nerwu trójdzielnego posiada również nóż gamma (gamma knife). W przypadku zastosowania metody rizotomii przezskórnej niezbędna jest współpraca z anesteziologiem monitorującym parametry życiowe pacjenta. W trakcie tego zabiegu przez policzek pacjenta igła jest wprowadzana do otworu owalnego pod kontrolą fluoroskopii. Procedura ta niesie ryzyko wystąpienia bradykardii w trakcie zabiegu, dlatego konieczna jest obecność anesteziologa i podanie atropiny w celu leczenia zagrażającego powikłania. Rizotomia falami o częstotliwości radiowej w pierwszym etapie polega na znalezieniu włókien czuciowych i bólowych nerwu trójdzielnego, a w drugim etapie na termicznym zniszczeniu ich. Igła, która jest jednocześnie elektrodą w tym zabiegu posiada temperaturę 55-85 stopni Celcjusza. Zmniejszenie dolegliwości bólowych po zabiegu sięga 97% po 5 latach, a całkowite zniwelowanie bólu wynosi 57,7%, a po 15 latach 42,2%. Zabieg ten w razie potrzeby może być powtarzalny. Procedura ta niesie ze sobą ryzyko owrzodzenia rogówki u ok. 10% pacjentów. Zastosowanie fal o częstotliwości radiowej pozwala na wydłużenie okresu bez bólu w porównaniu do glicerolizy i jest to zabieg bardziej wybiórczy niż użycie balonu (A. Elawamy i in. 2017).

Gliceroliza zmniejsza lub całkowicie niweluje ból u 50% pacjentów w ciągu pierwszych 24 godzin. Z nawrotem choroby po roku od zabiegu ma do czynienia 10-50% pacjentów. U pacjentów z stwardnieniem rozsianym jest to zabieg bardziej skuteczniejszy niż u pozostałych chorych. Jest ona również chętniej stosowana u pacjentów z neuralgią gałęzi ocznej VI, ponieważ w porównaniu do rizotomii falami częstotliwości radiowej ma mniej powikłań w postaci owrzodzenia rogówki oka.

Rizotomia mechaniczna polega na zastosowaniu cewnika z balonem, który jest umieszczany poprzez otwór owalny w jamie Meckela, po czym balon jest wypełniany do ciśnienia 1,065 – 1,215 mm Hg na czas 1-1,5 minuty. Zaraz po zabiegu 90% pacjentów relacjonuje zmniejszenie bólu. Z nawrotem epizodów bólu boryka się 17% pacjentów w okresie 17 miesięcy po zabiegu.

Zaobserwowanym powikłaniem tej metody jest uszkodzenie mięśni żwacza, które wycofuje się do 12 miesięcy od zabiegu (JS Cheng i in. 2014).

Stosowanie noża gamma w radiochirurgicznym leczeniu neuralgii nerwu trójdzielnego polega na naświetleniu nerwu dawką 70-90 Gy 3-8 mm do przodu od mostu. Regresja intensywności bólu następuje u 76% pacjentów po roku od leczenia, u 41% po 5 latach i u 26% po 10 latach. Koszty tej metody są dużo mniejsze porównując do dekompensacji mikronaczyniowej (D. Kondziolka i in. 2010).

Mikronaczyniowa dekompensacja nerwu trójdzielnego (MVD) polega na wykonaniu kraniotomii z uzyskaniem dostępu do tylnego dołu czaszki. Pozwala to na identyfikację naczynia uciskającego nerw i odseparowaniu ich od siebie w tzw. strefie przejścia (REZ – root entry zone). Pomiędzy nerw a naczynie umieszczany jest filc teflonowy, najczęściej kilka jego elementów, aby odseparować nerw we wszystkich możliwych miejscach konfliktu naczyniowo-nerwowego. Ta metoda niesie ze sobą powikłania t. j. utrata słuchu po stronie operowanej. Dekompensacja naczyniowa jest metoda najskuteczniejszą i najtrwalszą. W ciągu 4 lat od dekompensacji mikronaczyniowej ustąpienie objawów obserwowano u 69%, a zmniejszenie dolegliwości bólowych u 23% (PJ Jannetta i in. 2005). U pacjentów, u których metoda dekompensacji mikronaczyniowej jest przeciwwskazana należy rozważyć użycie metod przezskórnych lub radiochirurgii. Zmniejszenie lub nawet całkowita likwidacja dolegliwości bólowych po zabiegach neurodestrukcyjnych pozwala zmniejszyć dawkę lub całkowicie odstawić leczenie farmakologiczne, co jest niezwykle korzystne u pacjentów, u których stosowanie farmakoterapii wiąże się ze złą tolerancją leku, lub nasileniem działań niepożądanych.

4. Podsumowanie

Neuralgie nerwu trójdzielnego można podzielić na dwa typy. Pierwszy charakteryzuje się gwałtownym, przesywającym bólem i okresami bez bólu, natomiast drugi jest mniej typowy i objawia się uczuciem pulsowania i pieczenia. W typie pierwszym naczyniowa dekompensacja nerwu trójdzielnego jest skuteczniejszą metodą i przynosi długotrwałe efekty.

5. Literatura

- Backonja MM, Glanzman RL (2003) Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence for randomized, placebo controlled clinical trials. *Clinical Therapeutics* 25: 81-104.
- Cheng JS, Lim DA, Chang EF et al. (2014) A review of percutaneous treatments for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery* 10 (Suppl. 1): 25-33.
- Elawamy A, Abdalla EEM, Shehata GA (2017) Effects of Pulsed Versus Conventional Versus Combined Radiofrequency for the Treatment of Trigeminal Neuralgia: A Prospective Study. *Pain Physician* 20(6): E873-81.
- FitzGerald MJ, Gruener G, Mtui E (2007) *Neuroanatomia*: 251-257.
- Freyhagen R, Strojek K, Griesing T et al. (2005) Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-weeks, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 115: 254-63.
- Jannetta PJ, McLaughlin MR, Casey KF (2005) Technique of microvascular decompression. Technical Note. *Neurosurg Focus* 18(5) E5.
- Kondziolka D, Zorro O, Lobato-Polo J et al. (2010) Gamma Knife stereotactic radiosurgery for idiopathic trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 112(4): 758-65.
- Love S, Coakham HB (2001) Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 124: 2347-60.
- Rockcliff BW, Davis EH (1996) Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 15: 129-36.
- Stępień A (2017) Bóle głowy. *Patofizjologia, diagnostyka, leczenie*: 211-217.
- Stępień A (2014) *Neurologia tom III*: 349-359.
- Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK et al. (2012) Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 32: 443-50.

19. Skok w dal jako przykład konkurencji lekkoatletycznej, wyniki skoku w dal senierek i seniorów na Mistrzostwach Polski w latach 1994-2010

Long jump as an example of athletic competition in long-distance jump seniors at the Polish Championships in 1994-2010

Ewelina Surdacka⁽¹⁾, Marcin Natoniewski⁽²⁾, Agata Kobyłka⁽¹⁾, Klaudia Kałwa⁽³⁾

⁽¹⁾ Katedra Turystyki i Rekreacji, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

⁽²⁾ Katedra Inżynierii i Maszyn Spożywczych, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

⁽³⁾ Katedra Analizy i Oceny Jakości Żywności, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie

Streszczenie

Skok w dal to konkurencja szybkościowo-siłowa, która należy do najbardziej popularnych konkurencji lekkoatletycznych, znana już od czasów starożytnych. Cechuje ją naturalność i prostota. Charakteryzowana jako dynamiczne zadanie ruchowe o strukturze mieszanej gdzie istotna jest rola czucia proprioceptywnego. Wyróżniamy trzy podstawowe elementy skoku w dal tj. rozbieg, przygotowanie do odbicia i odbicie, bez względu na rodzaj stosowanej techniki.

Opracowanie stanowi artykuł przeglądowy, zawarte są tu informacje dotyczące historii i technik skoku w dal. Celem pracy jest dokonanie przeglądu wiedzy w tym zakresie jak również przedstawienie, wyników uzyskanych na Mistrzostwach Polski senierek i seniorów w konkurencji lekkoatletycznej - skoku w dal w latach 1994 – 2010.

Abstract

Long jump to the speed-strength competition, which is one of the most popular athletics competition, known since ancient times. It is characterized by naturalness and simplicity. Compare what is the role of proprioceptive feeling. We distinguish three basic elements of long jump, i.e. Runaway, preparation for reflection, without using the technique used. The article is an article of the review, which is information about the history and techniques of the long jump. The aim of the work is to review knowledge in this field, as well as view, results obtained at the Polish Senior Championships and seniors in athletics competition - long jump in 1994 - 2010.

1. Wstęp

Lekkoatletyka to jedna z najstarszych dyscyplin sportowych, która została wprowadzona do szkół w XIX wieku, dzięki naturalnym wymogom ruchu jak i dostępności zdobyła ogromną popularność. Uważana za sport podstawowy i niezwykle wszechstronny. Jest to dziedzina sportu, w skład której wchodzi ponad 40 konkurencji, uprawiają ją kobiety i mężczyźni, indywidualnie jak również zespołowo. Na olimpiadach konkurencje lekkoatletyczne cieszą się ogromnym powodzeniem, nierzadko stanowiąc gwóźdź programu całego wydarzenia. Dzięki prostym lecz bardzo precyzyjnym przepisom eliminowane są wszelkie niesprawiedliwości i dowolność w ocenie wyników poszczególnych zawodników. Dla „królowej sportu” charakterystyczne są (z wyłączeniem biegów długodystansowych) krótkie lecz intensywne wysiłki, które wpływają na fizyczny lecz także psychiczny rozwój człowieka.

2. Historia skoku w dal

Skok w dal uprawiany był już podczas starożytnych igrzysk olimpijskich, wchodził w skład pentatlonu rozgrywanego w starożytnej Grecji, nie są nam znane jednak dokładniejsze informacje dotyczące sposobu wykonywania tego skoku. Prawdopodobnie zawodnicy używali ciężarków zwanych „halterami”, trzymali je w obu rękach, co w efekcie miało przekładać się na osiągnięcie lepszy wyników (Stawczyk 1999). Starożytny sposób wykonywania skoku w dal utrzymywał się przez dłuższy czas. W kolejnych latach wprowadzono linię, stanowiła ona granicę, której nie wolno było przekroczyć w czasie wykonywania odbicia (Zaborniak 2004). W 1850 roku opracowano zestaw pierwszych przepisów rozgrywania tej konkurencji, co stanowi kolejny etap rozwoju tego sportu. Zgodnie z ustalonymi przepisami skoki miały odbywać się na specjalnych skoczniach, według

określonego sposobu pomiaru odległości, który był zbliżony do aktualnie obowiązujących zasad (Stawczyk 1999).

Skok w dal był konkurencją rozgrywaną na lekkoatletycznych zawodach angielskich uniwersytetów. W 1866 F.G. Groch (Anglia) wygrał skok w dal na I mistrzostwach Anglii z wynikiem 5,99 m. Już kilka lat później zanotowano wynik ponad 7 m. Pierwszym skoczkiem, któremu udało się go osiągnąć był Irlandczyk J. Lane, który w 1875 rok uzyskał odległość 7,045m. Receptą i taktyką tego sukcesu było przyjmowanie po odbiciu pozycji kucznej, stąd pierwszą technikę nazwano naturalną lub kuczną. Tą techniką posługiwał się Peter O. Connor (Irlandia), który w 1905 roku uzyskał wynik 7,65 m, co było rekordem świata przez 16 lat.

Technikę piersiową zapoczątkował Anglik E.J. Dawien, który w 1874 roku pierwszą część lotu pokonał przy pionowym ułożeniu tułowia uzyskując wynik 6.99 m. Pozostali skoczkowie posługiwali się tak zwaną techniką piersiowo-kuczną, w locie pozycję kuczną poprzedzało pionowe ułożenie tułowia. Nowoczesna konkurencja zwana skokiem w dal rozwijała się także w USA. W 1886 roku wprowadzono tam deskę do odbicia o szerokości równej 22 cm. W 1935 roku wynik wynoszący 8,13m uzyskał czarnoskóry Amerykanin Jasse Owens, wynik ten stał się rekordem świata aż do 1960 roku. Zastosował on technikę biegową, w locie zmianę nóg łączył ze stopniowo niskim przenoszeniem nóg do przysiadu. Rekord świata przy zastosowaniu wspomnianej techniki biegowej Owensowi odebrali Amerykanin Ralph Boston i skoczek radziecki Igor Ter-Owanesian. Technika piersiowa została zmodyfikowana w Niemczech, dzięki czemu możliwe było dłuższe utrzymanie się skoczka w locie, zawieszenie odbywało się w pozycji klęcznej przy wyraźnie widocznym przeniesieniu ku tyłowi nóg, a także barków. Doskonalenie fazy rozbiegu i odbicia miało ważny wpływ na systematyczny rozwój wyników w skoku w dal. Wzrost prędkości rozbiegu, przy pełniejszej kontroli długości i rytmu kroków był możliwy dzięki wydłużaniu rozbiegu z 30m do około 45m. Istotne było wprowadzanie specyficznego rytmu 2-4 ostatnich kroków rozbiegu, co dawało większe możliwości przygotowania się skoczka do odbicia.

Willie Stalle (USA) to kolejny wybitny zawodnik, który posługiwał się techniką biegową również z odmianą hitch-kick. W 1947 roku uzyskał wynik równy 8,07 m. Stosując powyższą technikę swoje sukcesy osiągnął także Ralph Boston (USA) tj. 8,21m w 1960 roku i 8,35 m w 1967 roku. Na Igrzyskach Olimpijskich w 1968 roku, które miały miejsce w Meksyku, Robert Beamon (USA) osiągnął odległość 8,90 m, skoczek ze Stanów Zjednoczonych połączył w locie elementy trzech technik piersiowej, biegowej i kucznej. Utrzymujący się przez dwadzieścia trzy lata rekord R. Beamona na Mistrzostwach Świata w Tokio w 1991 roku pobił Mike Powel (USA), osiągając wynik 8,95 m. Jeszcze w okresie międzywojennym granica 6 m została pokonana przez kobiety: C. Shulz (Niemcy) tj. 6,12 m w 1939 roku, Stanisławę Walasiewiczównę (Polska) tj. 6,04 m w 1938 roku. Wielką chlubą dla Polski była Polka Elżbieta Duńska – Krzesińska: mistrzyni olimpijska w 1956 roku i rekordzistka świata. Uzyskała wówczas wynik równy 6,35 m. Jako pierwsza granicę 7 m pokonała Wilma Baudasklene (ZSRR) tj. 7,08 m na zawodach rozgrywanych w Kiszyniowie w 1978 roku (Zaborniak 2004).

Podstawowe techniki skoku w dal takie jak naturalna czy biegowa często są nazywane stylami, nie należy mylić tych pojęć, gdyż technik w skoku w dal mamy kilka, natomiast stylów tyle, ilu ją uprawia zawodników.

3. Techniki skoku w dal

Skok w dal to konkurencja lekkoatletyczna, w której zawodnicy wykonują rozbieg, odbijają się z jednej nogi z belki i lądują na piaszczystej części skoczni, na krawędzi belki znajduje się listwa z plasteliną. Należy podkreślić, że w sytuacji w której zawodnik podczas odbicia dotknie butem plasteliny, skok jest nieważny, decydujący staje się zatem ślad na plastelinie. Wynik skoku jest mierzony od linii między plasteliną a belką do ostatniego (najbliższego belce) śladu pozostawionego na piasku pod kątem prostym. Najmniejszy nawet szczegół może wpłynąć na przedłużenie odległości skoku, tak więc aby uzyskać dobry wynik w skoku w dal należy wykonać szybki rozbieg, szybkie i pewne odbicie pod odpowiednim kątem (18°-22°) jak i ekonomiczne lądowanie. Faza lotu to tylko pochodna rozbiegu i odbicia, ale mimo to ma duży wpływ na skuteczność lądowania. Efektywność technik skoku charakteryzują:

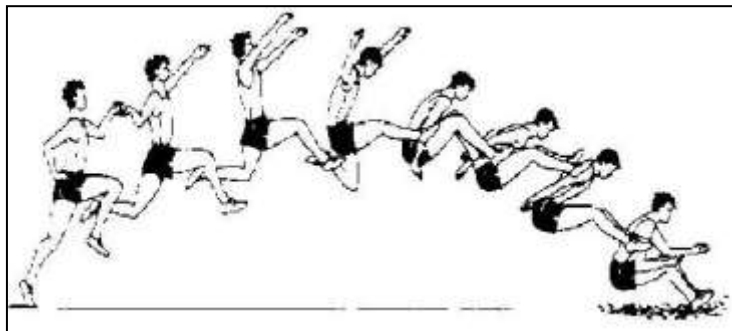
- rozbieg – osiągnięcie największej prędkości w ostatnich 2-4 krokach rozbiegu i utrzymanie jej do momentu odbicia,
- odbicie – zdolność do zmiany kierunku ruchu ciała wyznaczonego kątem wzlotu (18° - 22°) z prędkością bliską prędkości rozbiegu,
- lot – polega na utrzymaniu równowagi w locie i przygotowaniu się do lądowania,
- lądowanie – to umiejętne wyprowadzenie jak najdalej możliwie stóp w momencie lądowania.

Skok uznaje się za nieważny w poniższych przypadkach:

- a) Zawodnik podczas odbicia przekracza (dotykając podłoża) krawędź belki/strefy bliżej zeskocznia lub dotknie podłoża pomiędzy strefą/belką a zeskocznia (np. przebiegnie bez oddania skoku). W przypadku odbicia z belki sprawdza się ślad pozostawiony na listwie z plasteliną.
- b) Zawodnik odbija się całkowicie na zewnątrz linii bocznych ograniczających rozbieg lub z boku belki/strefy (choć ma prawo wcześniej biec na zewnątrz tych linii).
- c) Zawodnik podczas lądowania dotknie podłoża poza linią boczną zeskocznia bliżej miejsca odbicia niż najbliższy pozostawiony w zeskocznia ślad.
- d) Podczas opuszczania zeskocznia pierwszy kontakt z podłożem na zewnątrz będzie bliżej miejsca odbicia niż najbliższy pozostawiony w zeskocznia ślad. Tego typu błąd często popełniają dzieci, które po skoku wracają na rozbieżnię idąc przez zeskocznia i tworząc dodatkowe ślady w piasku pomiędzy strefą a miejscem lądowania.
- e) Zawodnik przekracza czas przeznaczony na wykonanie próby lub celowo opóźnia skok.
- f) Zawodnik wykonuje salto w czasie rozbiegu lub skoku. Przepis ten ogranicza stosowanie technik „akrobatycznych”, odbiegających charakterem od lekkiej atletyki (Zaborniak i in. 2006).

3.1 Technika naturalna

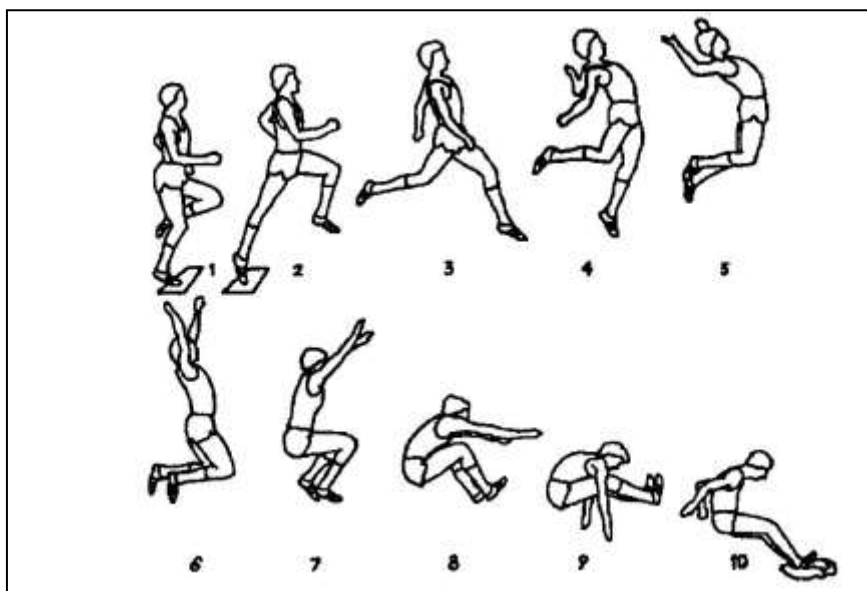
Technika naturalna polega na wytrzymaniu fazy lotu w pozycji wykroczonej, noga odbijająca zostaje podciągnięta do wymachowej przyjmując pozycje kuczną, z której przed lądowaniem następuje dalsze wysunięcie nóg. Tułów jest pochylony w przód, natomiast ręce są przenoszone dołem w tył, amortyzując lądowanie następuje ugięcie nóg z jednoczesnym przeniesieniem ramion w przód (Cieszkowski i Zaborniak 1999).



Rys. 1 Technika naturalna skoku w dal (Długosielska 2006).

3.2 Technika piersiowa

Charakterystyczna w fazie wzlotu jest pozycja wykroczonej, skoczek opuszcza i prostuje nogę wymachową, przenosząc ją lekko w tył i uginając w kolanie z jednoczesnym wznosem ramion w górę na zewnątrz. Gdy skaczący wykona te ruchy, jego pozycja charakteryzuje się wysuniętą klatką piersiową w przód, a ramiona i nogi cofnięte są lekko do tyłu. Z tej pozycji skaczący wykonuje silny skłon tułowia w przód z jednoczesnym przeniesieniem ramion łukiem w przód, w dół, do tyłu, wysuwając przy tym obie nogi daleko w przód (Zaborniak i in. 2006).

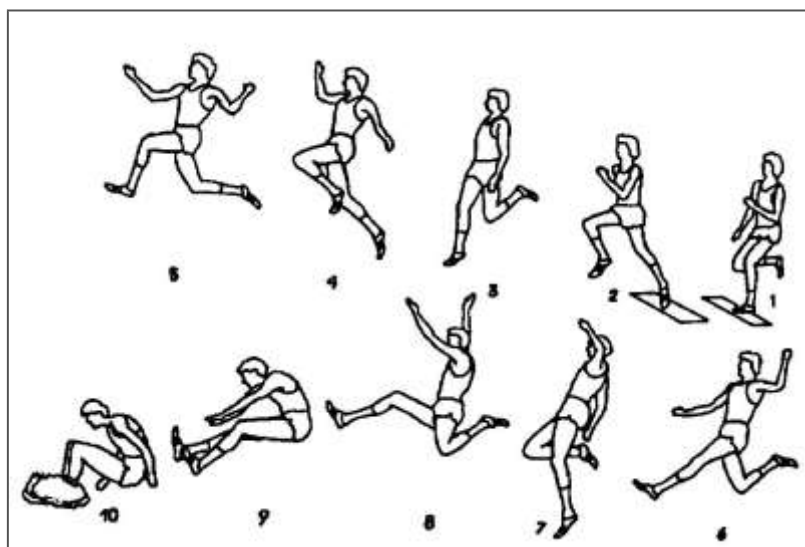


Rys. 2 Technika piersiowa skoku w dal (Stawczyk 1999).

3.3 Technika biegowa

Polega na kontynuacji w locie naprzemianstronnych ruchów rąk i nóg z fazy rozbiegu.

Kobiety po odbiciu wykonują co najmniej dwa kroki biegowe, natomiast mężczyźni posługują się trzema krokami biegowymi. W obu wymienionych przypadkach zmiana nóg następuje w połączeniu z obszernym, naprzemiennym krążeniem rąk (rysunek 3). Tułów znajduje się w pozycji pionowej, a ręce przy krążeniu prostowane są powyżej głowy. W końcowej części lotu po przyjęciu przez skaczącego symetrycznej pozycji lądowania dochodzi do zakończenia tych ruchów (Bryka 1993).



Rys. 3 Technika biegowa skoku w dal – o 2 krokach (Stawczyk 1999).

3.4 Hitch-kick

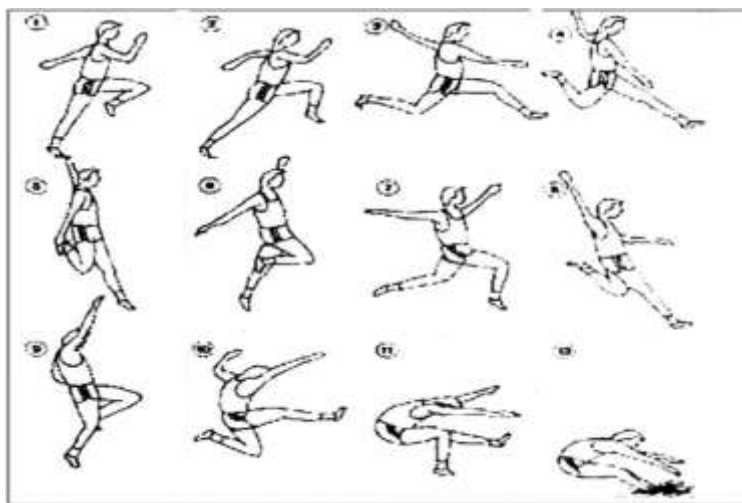
Odmianą techniki biegowej jest tak zwana technika hitch-kick, polega ona na tym, iż krok biegowy, zwłaszcza pierwszy, wykonuje się poprzez energiczny wyprost podudzia w przód.



Rys. 4 Technika biegowa skoku w dal – „hitch-kick” (Zieniewicz 1993).

3.5 Techniki kombinowane

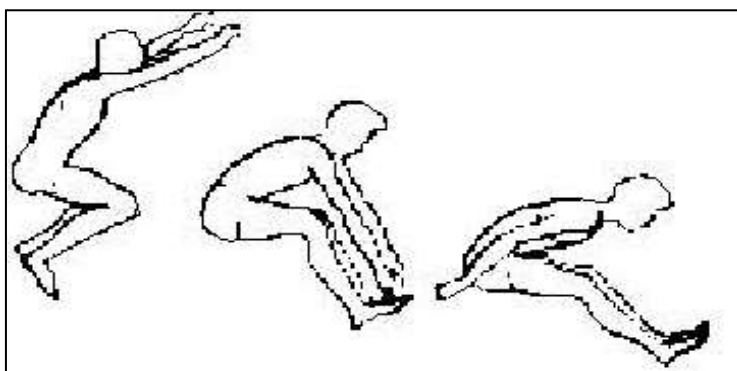
Technika biegowo-piersiowa polega na tym, iż przejście jak i utrzymanie pozycji klęcznej poprzedza wykonanie dwóch kroków biegowych, jest to tak zwana jedna zmiana nóg, dochodzi do tego równo stronna, okrężna praca rąk. Kolejne ruchy są takie same jak w technice piersiowej jak również i biegowej (rysunek 5). Technika biegowo-kuczna polega na wykonaniu dwóch kroków biegowych, następnie przejściu do pozycji kucznej i utrzymaniu jej aż do momentu lądowania (rysunek 6).



Rys. 5 Technika kombinowana skoku w dal – biegowo-piersiowa (<http://www.brianmac.co.uk/longjump>).

Kolejną istotną kwestią, którą warto omówić w skoku w dal jest lądowanie. Polega na przyjęciu odpowiedniej pozycji ciała w momencie zetknięcia się z podłożem, dzięki której możliwe będzie uzyskanie jak najdłuższego skoku przy równoczesnym zabezpieczeniu się przed upadkiem w tył. Od chwili kontaktu stóp z piaskownicą doprowadzenie ciała do śladu odbywa się następującymi sposobami:

- 1) przez pełny przysiad i powstanie,
- 2) poprzez wślizg w ślady stóp, a następnie wyrzut podudzi w przód,
- 3) poprzez skręt z lądowaniem obok śladu (Kalinowski i Strzyżewski 1976).



Rys. 7 Lądowanie w skoku w dal (Zaborniak i in. 2006).

4. Rekordy w skoku w dal

Najdłuższy skok w historii świata oddał w 1991 roku zawodnik pochodzący ze Stanów Zjednoczonych Mike Powell. Rekord Polski wśród mężczyzn został pobity przez Grzegorza Marcinişzyna, natomiast w przypadku kobiet najlepszy wynik osiągnęła w 1988 roku w Lublinie Agata Karczmarek.

Tab.1. Rekordy mężczyzn i kobiet w skoku w dal (www.google.pl).

| Rekordy mężczyzn | | | | | |
|------------------|--------|----------------------|-------------------|------------------|------------|
| | wyniki | Zawodnik | państwo | data | miejsce |
| Świat | 8,95 m | Mike Powell | Stany Zjednoczone | 30 sierpnia 1991 | Tokio |
| Europa | 8,86 m | Robert Emmijan | ZSRR | 22 maja 1987 | Cachkadzor |
| Polska | 8,28 m | Grzegorz Marcinişzyn | Polska | 14 lipca 2001 | Malles |
| Rekordy kobiet | | | | | |
| Świat | 7,52 m | Galina Czistiakowa | ZSRR | 11 czerwca 1988 | Leningrad |
| Europa | 7,52 m | Galina Czistiakowa | ZSRR | 11 czerwca 1988 | Leningrad |
| Polska | 6,97 m | Agata Karczmarek | Polska | 6 sierpnia 1988 | Lublin |

4.1 Rekordy Polski senierek w skoku w dal

Analizując rozwój rekordów Polski w skoku w dal senierek (Tabela 1.) możemy zauważyć iż kilkakrotnie rekordy były poprawiane przez te same zawodniczki. W 1938 roku Stanisława Walasiewicz uzyskała wynik 6,04 m , który został uznany za rekord Polski, lecz nie uznano go za rekord świata, mimo iż był to rezultat najlepszy na świecie. W 1956 roku Elżbieta Duńska – Krzeşińska zdobyła rekord Polski jak i świata z wynikiem 6.35 m. Irena Kirszenstein – Szewińska w roku 1968 uzyskała wynik 6,67 m który był nie do pobicia aż przez 12 lat, udało się to dopiero Annie Włodarczyk w 1980 roku z wynikiem 6,68m, w tym samym roku Anna ustanowiła dwa kolejne rekordy Polski, najlepszy wynik jaki osiągnęła to 6,96m w 1984 roku. Ostatnim rekordem Polski, który nie został pokonany aż do dziś jest wynik 6,97m Agaty Jaroszek-Karczmarek z 1988 roku.

Tab.2. Rekordy Polski w skoku w dal senierek (Osmólski 1989).

| Imię i nazwisko | Wynik | Rok | Miejsce |
|-----------------------------------|-------|------|------------|
| Bronisława Szmendziuk | 4,05 | 1922 | Lwów |
| Irmína Rzeźnicka | 4,35 | 1923 | Warszawa |
| Wacława Sadowska | 4,73 | 1925 | Warszawa |
| Wacława Sadowska | 4,77 | 1926 | Goeteborg |
| Halina Konopacka | 4,81 | 1926 | Kraków |
| Hanna Jabłczyńska | 4,82 | 1927 | Poznań |
| Halina Konopacka | 4,885 | 1927 | Poznań |
| Anna Breuer | 5,25 | 1928 | Szopienice |
| Stanisława Walasiewicz | 5,50 | 1929 | Kr. Huta |
| Stanisława Walasiewicz | 5,71 | 1932 | Chicago |
| Stanisława Walasiewicz | 5,84 | 1933 | Lwów |
| Stanisława Walasiewicz | 6,025 | 1937 | Drohobyn |
| Stanisława Walasiewicz | 6,04 | 1938 | Łódź |
| Elżbieta Duńska | 6,12 | 1954 | Budapeszt |
| Elżbieta Duńska-Krzesińska | 6,22 | 1956 | Poznań |
| Elżbieta Krzesińska | 6,35 | 1956 | Budapeszt |
| Elżbieta Krzesińska | 6,35 | 1956 | Melbourne |
| Maria Kusion - Bibro | 6,38 | 1961 | Łódź |
| Irena Kirszenstein | 6,39 | 1964 | Budapeszt |
| Irena Kirszenstein | 6,39 | 1964 | Łódź |
| Irena Kirszenstein | 6,43 | 1964 | Tokyo |
| Irena Kirszenstein | 6,60 | 1964 | Tokio |
| Irena Kirszenstein | 6,62 | 1967 | Sofia |
| Irena Kirszenstein - Szewińska | 6,67 | 1968 | Warszawa |
| Anna Włodarczyk | 6,68 | 1980 | Furth |
| Anna Włodarczyk | 6,90 | 1980 | Warszawa |
| Anna Włodarczyk | 6,95 | 1980 | Moskwa |
| Anna Włodarczyk | 6,96 | 1984 | Lublin |
| Agata Jaroszek-Karczmarek | 6,97 | 1988 | Lublin |

4.2 Rekordy Polski seniorów w skoku w dal

Analizując rozwój rekordów Polski w skoku w dal seniorów (tab. 2.) możemy zauważyć iż tak jak u senierek rekordy były poprawiane przez tych samych zawodników, na przykład Henryk Grabowski poprawiał rekord Polski osiem razy. Pierwszym Polakiem, który pokonał granice ośmiu metrów był Stalmach Andrzej, który w roku 1968 uzyskał wynik 8,11 metra. Kolejnym bardzo dobrym rezultatem był wynik Cybulskiego Grzegorza, uzyskał on w 1975 roku odległość 8,27 metra, rekord ten utrzymywał się aż do roku 2001, Marciniszyn Grzegorz w 2001 roku poprawił o 1 cm liczący ponad 26 lat rekord Grzegorza Cybulskiego, wynik ten jest najlepszy w Polsce do chwili obecnej. Analiza przeprowadzonych wyników badań dotyczy skoków w dal utrwała w przekonaniu że w miarę upływu czasu od chwili kiedy to wyniki zaczęto rejestrować tj. od 1920 roku w sposób ciągły zawsze uzyskiwano lepsze rezultaty. Do wybuchu II wojny światowej od 1920 roku wynik uległ zmianie na korzyść z 6,39 m Stanisława Sośnickiego do 7,38m Zdzisława Nowaka w 1934 roku, niewątpliwie wpływ na to miała ewaluacja technik oraz wzmożony trening zawodników. W początkowym okresie większość zawodników tworzyli amatorzy, zatem później następowała

profesjonalizacja sportu. Natomiast w czasach PRL, to jest od lat 50 XX w. nadal wyniki uzyskiwane były statystycznie wyższe w kolejnych latach. Należy stwierdzić że w dobie PRL duży nacisk stawano na sport, były dość duże nakłady finansowe co powodowało wzrost wyników sportowych.

Tab.3. Rekordy Polski w skoku w dal seniorów (Osmólski 1989).

| Imię i nazwisko | Wynik | Rok | Miejsce |
|------------------------|--------|---------|-----------|
| Stanisław Sośnicki | 6.39m | 1920r. | Warszawa |
| Stanisław Sośnicki | 6.45m | 1921r. | Warszawa |
| Stanisław Sośnicki | 6.62m | 1924r. | Warszawa |
| Władysław Dobrowolski | 6.63m | 1925r. | Kraków |
| Stefan Sikorski | 6.76m | 1926r. | Warszawa |
| Stefan Sikorski | 6.85m | 1927r. | Poznań |
| Zdzisław Nowak | 6.925m | 1928r. | Warszawa |
| Zdzisław Nowak | 6.985m | 1928r. | Warszawa |
| Stefan Sikorski | 7.03m | 1928r. | Warszawa |
| Stefan Sikorski | 7.12m | 1929r. | Wilno |
| Zdzisław Nowak | 7.18m | 1929r. | Poznań |
| Stefan Sikorski | 7.26m | 1929r. | Warszawa |
| Zdzisław Nowak | 7.29m | 1929r. | Budapeszt |
| Stefan Sikorski | 7.32m | 1931r. | Wilno |
| Zdzisław Nowak | 7.38m | 1934r. | Florencja |
| Edward Adamczyk | 7.44m | 1949 r. | Poznań |
| Henryk Grabowski | 7.51m | 1952r. | Lipsk |
| Henryk Grabowski | 7.55m | 1955r. | Budapeszt |
| Henryk Grabowski | 7.55m | 1956r. | Czeladź |
| Henryk Grabowski | 7.67m | 1956r. | Budapeszt |
| Henryk Grabowski | 7.68m | 1956r. | Bukareszt |
| Kazimierz Kropidłowski | 7.70m | 1956r. | Zagrzeb |
| Henryk Grabowski | 7.72m | 1957r. | Budapeszt |
| Henryk Grabowski | 7.80m | 1957r. | Chorzów |
| Henryk Grabowski | 7.81m | 1958r. | Budapeszt |
| Kazimierz Kropidłowski | 7.82m | 1959r. | Gdańsk |
| Józef Schmidt | 7.84m | 1963r. | Spała |
| Andrzej Stalmach | 7.96m | 1964r. | Poznań |
| Andrzej Stalmach | 8.11m | 1968r. | Chorzów |
| Waldemar Stępień | 8.21m | 1969r. | Chorzów |
| Grzegorz Cybulski | 8.24m | 1975r. | Paryż |
| Grzegorz Cybulski | 8.27m | 1975r. | Warszawa |
| Grzegorz Cybulski | 8.27m | 1975r. | Rzym |
| Grzegorz Marciniszyn | 8.28m | 2001r. | Malles |

5. Podsumowanie

W konkurencji lekkoatletycznej jaką jest skok w dal, było wiele utalentowanych zawodniczek i zawodników, którzy mogli osiągać bardzo dobre wyniki, jednak z różnych przyczyn nie rozwijali swojego talentu. Zauważa się, iż do osiągnięcia bardzo dobrych wyników dochodzą zawodnicy wytrwali, którzy muszą ponieść ogromny trud aby uzyskać liczący się rezultat. Dokonując podsumowania najlepszych wyników uzyskiwanych przez seniorki i seniorów w skoku w dal można stwierdzić, iż wiele rzeczy ulega zmianie na lepsze. Wydaje się, że postęp wyników warunkowany jest bezpośrednio modyfikacją i poprawą jakości pracy treningowej. Dzięki różnym dziedzinom wiedzy takim jak np.: antropomotoryka, biomechanika, fizjologia, psychologia, możliwy jest postęp i rozwój tej myśli szkoleniowej, a co za tym idzie poszczególnych dyscyplin sportowych w tym omawianej tutaj konkurencji lekkoatletycznej. Większa wiedza trenerów, którzy są głównymi twórcami procesu treningowego umożliwia efektywne przygotowania fizyczne i psychiczne do zawodów swoich podopiecznych. Zmieniła się również nawierzchnia po jakiej biegają zawodnicy, na krawędziach belki wprowadzono listwy z plasteliny, które decydują o ważności lub nieważności skoku. Unowocześnia się sprzęt lekkoatletyczny oraz przepisy rozgrywania zawodów. Również kibice oczekują od zawodników uzyskiwania jak najlepszych skoków, które chcieliby oglądać na naszych stadionach.

6. Literatura

- Bryka T (1993) Technika, metodyka ćwiczenia specjalne, AWF, Warszawa, s. 163
Cieszkowski S, Zaborniak S (1999) Podstawy Lekkoatletyki, Rzeszów, s. 58-59
Długosielska M (2006) Lekkoatletyka w szkole, AWF, Warszawa, s. 63
Kalinowski A, Strzyżewski S (1976) Lekkoatletyka: biegi, skoki, rzuty, SiT, Warszawa, s. 129
Osmólski P (1989) Kalejdoskop rekordów i rekordzistów, SiT, Warszawa,
Socha S (1997) Lekkoatletyka, technika, metodyka nauczania podstawy treningu, AWF, Warszawa,
Stawczyk Z (1999) Zarys lekkoatletyki, AWF, Poznań, s. 166, 168, 212 – 213
Zaborniak S, Obodyński K, Tittinger K, Tittinger M (2006) Metodyka nauczania ćwiczeń lekkoatletycznych, Uniwersytet Rzeszowski, s. 52
Zaborniak S (2004) Lekkoatletyka na ziemiach polskich w latach 1867-1918, Uniwersytet Rzeszowski, s. 3, 6, 7, 31, 50
Zieniewicz W (1993) Technika, metodyka, ćwiczenia specjalne, AWF Warszawa, s. 83
<http://www.brianmac.co.uk/longjump/>
www.google.pl

20. Urazy w sporcie osób z dysfunkcją wzroku

Injuries in the sport of visually impaired athletes – review

Roksana Matuszek⁽¹⁾, Barbara Rosołek⁽²⁾, Martyna Wójcik⁽¹⁾, Anna Zwierzchowska⁽²⁾

⁽¹⁾ Koło Naukowe Adaptowanej Aktywności Fizycznej, Katedra Teorii i Metodyki Wychowania Fizycznego, Wydział Wychowania Fizycznego, Akademia Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach

⁽²⁾ Zakład Adaptowanej Aktywności Fizycznej, Katedra Teorii i Metodyki Wychowania Fizycznego, Wydział Wychowania Fizycznego, Akademia Wychowania Fizycznego im. Jerzego Kukuczki w Katowicach

Opiekun naukowy: Anna Zwierzchowska

Roksana Matuszek: roksana.matuszek@wp.pl

Słowa kluczowe: sport, niewidomi, urazy

Streszczenie

Sport osób z niepełnosprawnościami, w tym także niewidomych, jest współcześnie integralną częścią kultury fizycznej. Podejmowanie aktywności fizycznej niesie za sobą wiele korzyści zdrowotnych i społecznych. Dla osób z dysfunkcją wzroku aktywność wspomaga proces rehabilitacji, szczególnie w zakresie treningu orientacji i poruszania się w przestrzeni. Umiejętności te są niezbędne do samodzielnego życia. Uczestniczenie w sporcie kwalifikowanym także niesie ze sobą wiele korzyści, szczególnie w zakresie realizacji potrzeby współzawodnictwa oraz kształtowania pewności siebie i samooceny. Rywalizacja na najwyższym poziomie może także prowadzić do urazów. Monitorowanie częstości ich występowania jest istotne przede wszystkim ze względu na aspekt zdrowotny, a także ze względu na możliwość zaplanowania działań prewencyjnych, ewaluacji dotychczasowych obciążeń treningowych oraz modyfikacji przepisów tak, by zapewniały zawodnikom bezpieczeństwo. Przegląd piśmiennictwa wykazał, iż urazowość w sporcie osób z dysfunkcją wzroku jest słabo rozpoznany zagadnieniem. Niedostatek jest badań w tym zakresie, a opublikowane prace dotyczące niewidomych, wskazują na stosunkowo wysoką liczbę kontuzji, które w zależności od uprawianej dyscypliny sportu różnią się lokalizacją oraz mechanizmem powstawania.

1. Wstęp

Sport osób z niepełnosprawnościami jest współcześnie integralną częścią kultury fizycznej. Pełni w życiu osób niewidomych, niesłyszących, z niepełnosprawnością intelektualną, fizyczną lub sprzężoną wiele istotnych funkcji. Przede wszystkim jest elementem wspierającym proces rehabilitacji (Tasiemski 1999). Wspomaga uzyskanie względnej niezależności w życiu codziennym. Ponadto, uczestniczenie w sporcie jest czynnikiem integrującym nie tylko środowisko osób z niepełnosprawnościami wewnątrz, ale także z osobami w pełni sprawnymi (Sobiecka 2000). Przykładem owej integracji są sporty zunifikowane, w których jedną drużynę współtworzą zawodnicy z niepełnosprawnościami oraz pełni sprawni. Aktywność sportowa wspomaga także kształtowanie pewności siebie oraz samooceny, które wśród osób z niepełnosprawnościami mogą być zaniżone. Sukces sportowy pozwala uwierzyć we własne siły, a sam proces treningowy buduje wytrwałość oraz uczy przekraczania własnych możliwości, co jest niezwykle istotne w procesie adaptacji do funkcjonowania w warunkach niepełnosprawności. W życiu osób z dysfunkcją wzroku, których dotyczy niniejsza praca sport wpływa na kształtowanie zdolności motorycznych: orientacji przestrzennej i równowagi, które są ściśle związane z możliwością bezpiecznego poruszania się w przestrzeni publicznej (Skelton i in. 2013). Mobilność osób z dysfunkcją wzroku pozwala na samodzielne wykonywanie czynności samoobsługowych, organizację życia domowego, podjęcie nauki oraz pracy zawodowej, realizowanie pasji, utrzymywanie kontaktów społecznych, te wszystkie zaś wpływają na jakość życia. W związku z powyższym, aktywność fizyczna winna być nieodłącznym elementem rehabilitacji niewidomych i słabowidzących. Jak wskazano, niepodważalna

jest społeczna i zdrowotna funkcja sportu dla osób z dysfunkcją wzroku, jak zarówno z niepełnosprawnościami. Na przestrzeni lat, kiedy sport osób z niepełnosprawnościami się rozwijał, ewoluowała także jego funkcja. Coraz częściej aktywność fizyczna była formą realizacji ambicji oraz potrzeby współzawodnictwa. Potwierdzają to obserwacje Bolacha i in. (2007), którzy wyodrębnili przyczyny podejmowania aktywności sportowej osób z niepełnosprawnościami. Wśród 60 zawodników większość wskazała, iż głównym motywem działalności sportowej była chęć współzawodnictwa oraz uzyskanie jak najlepszego wyniku. Molik i in. (2010) również zaobserwowali, iż wśród koszykarzy na wózkach oraz rugbistów na wózkach przeważały motywy sportowe tj. emocje, współdziałanie w grze, rozwijanie zdolności i umiejętności. Autorzy wskazali także, że zawodnicy z niepełnosprawnościami nie chcą być postrzegani przez pryzmat swoich dysfunkcji tylko być traktowani jak zawodnicy w pełni sprawni sportu kwalifikowanego (Molik i in.2010). Motywy zawodników z niepełnosprawnościami stały się zatem motorem napędowym dla rozwoju sporu paraolimpijskiego, między innymi w zakresie: metod treningowych, zaplecza treningowego, dostosowania zasad współzawodnictwa. Niepodważalnym dowodem na dużą popularność sportu wśród osób z niepełnosprawnościami są Igrzyska Paraolimpijskie zarówno letnie jak i zimowe. Według danych Polskiego Komitetu Paraolimpijskiego w ostatniej dekadzie liczba zawodników z całego świata biorących udział w Letnich Igrzyskach Paraolimpijskich stale wzrastała, a podczas zawodów w Rio de Janeiro w 2016 roku wyniosła 4328. Polacy zdobyli wówczas 39 medali między innymi w lekkoatletyce, kajakarstwie, tenisie stołowym, kolarstwie, podnoszeniu ciężarów, szermierce i łucznictwie (Polski Komitet Paraolimpijski 2018). Na przestrzeni lat wzrastało również zainteresowanie Igrzyskami Paraolimpijskimi w mediach. W 2016 roku transmisje telewizyjne z Rio prowadzono w 154 krajach, a informacje o tym wielkim wydarzeniu sportowym docierały do szerokiego grona odbiorców. Tak duży rozgłos Igrzysk Paraolimpijskich mógł być zachętą dla osób z niepełnosprawnościami do uprawiania aktywności fizycznej, ale także społeczeństwo pełnosprawnych mogło z podziwem obserwować zawodników pokonujących kolejne bariery i osiągających sukcesy.

Rozwój sportu wśród osób niewidomych i słabowidzących zaowocował powstaniem w 1991 roku Stowarzyszenia Kultury Fizycznej Sportu i Turystyki Niewidomych i Słabowidzących CROSS, który obecnie zrzesza 4000 osób. W ramach działalności Stowarzyszenie kształci trenerów oraz instruktorów sportu niewidomych i słabowidzących. Do dyscyplin sportowych, w których rywalizują osoby z dysfunkcją wzroku należą między innymi: lekkoatletyka, sporty wodne, narciarstwo, wioślarstwo, taniec sportowy, bowling, showdown, piłka nożna, goalball.

2. Opis zagadnienia

Profesjonalizacja sportu osób z niepełnosprawnościami, w tym także niewidomych wiąże się z kontuzjami. Ich przyczyną mogą być nieprawidłowe obciążenia treningowe, przetrenowanie, ale także kontakt z przeciwnikiem. Wydaje się, iż ze względu na specyfikę niepełnosprawności, niewidomi mogą częściej ulegać urazom. Brak bodźców wzrokowych, które dostarczają najwięcej informacji o otaczającym świecie, może powodować sytuacje zagrożenia, szczególnie w dyscyplinach kontaktowych i dynamicznych. Monitorowanie częstości występowania urazów jest istotne przede wszystkim ze względu na aspekt zdrowotny, a także ze względu na możliwość zaplanowania działań prewencyjnych, ewaluacji dotychczasowych obciążeń treningowych oraz modyfikacji przepisów tak, by zapewniały bezpieczeństwo, szczególnie w grach zespołowych, w których wykorzystuje się dodatkowe sprzętowanie zawodników.

3. Przegląd literatury

Celem pracy była ocena częstości występowania urazów w sporcie osób z dysfunkcją wzroku na podstawie badań epidemiologicznych w tym zakresie. Dokonano przeglądu dostępnych artykułów naukowych. W tym celu eksploracji poddano bazy: Google Scholar i Ebsco. Wpisano słowa kluczowe w języku polskim i angielskim: urazy (injuries), sport (sport), dysfunkcja wzroku (visual impairment). Wprowadzono ograniczenie w zakresie daty publikacji. Analizie poddano artykuły od roku 2000, z dostępem do pełnego tekstu. Zgromadzono cztery publikacje autorstwa

Magno e Silva i współautorów dotyczące epidemiologii urazów wśród brazylijskich zawodników paraolimpijskich z dysfunkcją wzroku (piłkarzy, lekkoatletów, pływaków) oraz trzy artykuły w zakresie urazów wśród paraolimpijczyków ogółem, w tym niewidomych. Analizę zgromadzonych publikacji przedstawiono w podrozdziałach uwzględniając zagadnienia opisywane przez autorów.

3.1 Definicja urazu

Zdefiniowanie pojęcia urazu sportowego jest istotnym elementem metodologii badań. Ujednoczenie pojęciowe pozwala na prawidłowe klasyfikowanie problemów zdrowotnych zaistniałych wśród sportowców z dysfunkcją wzroku, a także umożliwia porównywanie wyników uzyskanych w badaniach epidemiologicznych przez różnych autorów. Należy zauważyć, iż definicja urazu sportowego ewoluowała. Dawniej dotyczyła sytuacji generującej u zawodnika ból, wymagającej ingerencji medycznej oraz wykluczającej lub ograniczającej działalność sportową. Współcześnie, za Ferrara i Peterson (2000), „uraz sportowy” w literaturze naukowej definiuje się jako schorzenie wymuszające wykluczenie, ograniczenie lub modyfikację aktywności sportowej na jeden lub więcej dni. Ponadto, dla ujednoczenia klasyfikacji w zakresie lokalizacji urazu przyjęto podział ciała na następujące segmenty: głowa (głowa i twarz), kończyna górna (bark, ramię, łokieć, przedramię, nadgarstek, ręka, palce), kończyna dolna (biodra, uda, kolano, podudzie, kostka, stopy), tułów (kręgosłup, brzuch, klatka piersiowa) (Fuller i in. 2006). Magno e Silva i in. (2011) dodatkowo uwzględnili w klasyfikacji szyję oraz kręgosłup z podziałem na odcinek szyjny piersiowy i lędźwiowy, a także w obszarze kończyny dolnej – pośladki i palce. Wprowadzono także rozróżnienie urazów ze względu na mechanizm ich powstawania. Wyróżniono urazy ostre, następujące w wyniku nagłego zdarzenia w grze, treningu (ang. traumatic) oraz będące skutkiem przeciążenia (ang. overuse) (Fuller i in. 2006).

3.2 Narzędzia badawcze

Do najczęściej stosowanych narzędzi badawczych w ocenie częstości występowania urazów sportowych wśród osób z dysfunkcją wzroku należały ankiety wykorzystywane przez narodowe federacje sportowe. Gromadzono informacje w zakresie wieku, płci, klasy sportowej, kwalifikacji medycznej, stażu sportowego, liczby treningów w tygodniu. Druga część ankiet dotyczyła częstości, lokalizacji i rodzaju urazów. Należy odnotować, iż w dostępnych publikacjach ocena częstości występowania urazów obejmowała różne przedziały czasowe. Obserwacje Magno e Silva i in. (2013) obejmowały jedynie okres zawodów. Urazów które nastąpiły poza turniejami nie wzięto pod uwagę. Nieco odmienną metodologię zastosował Li i in. (2015), który wziął pod uwagę urazy następujące w ostatnich 12 miesiącach podczas treningów lub zawodów. Natomiast praca Stopforth (2017) z założenia dotyczy okresu Igrzysk Paraolimpijskich w 2012 roku, wyłączone jest zatem okres przygotowawczy. We wszystkich dostępnych badaniach przyjęto, iż nawrót kontuzji, nie był liczony jako kolejny uraz. Dodatkowo, w części analizowanych prac uwzględniono trzy wskaźniki: rozpowszechnienie urazów (ang. prevalence), które jest procentem zawodników, u których odnotowano urazy, częstość urazów (ang. clinical incidence), która jest ilością urazów przypadającą na zawodnika oraz współczynnik urazowości (ang. incidence rate), który jest liczbą urazów na zawodnika w określonej jednostce pomiaru (Magno e Silva i in. 2013). Zróżnicowana metodologia stosowana przez autorów publikacji przysparza wiele trudności w analizie porównawczej oraz wnioskowaniu.

3.3 Występowanie urazów

Jak wspomniano, w części analizowanych publikacji częstość występowania urazów charakteryzowana była z wykorzystaniem trzech wskaźników. Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli 1.

Jak pokazują badania epidemiologiczne, lokalizacja urazu jest ściśle związana z uprawianą dyscypliną sportu. Te z konkurencji, które wymagają zaangażowania dolnych partii ciała generują najczęściej urazy kończyn dolnych. Wśród niewidomych uprawiających pływanie najczęściej urazy dotyczyły tułowia (46% wszystkich urazów), a w tym obszarze klatki piersiowej oraz odcinka lędźwiowego kręgosłupa. Drugim segmentem najbardziej kontuzjogennym były kończyny górne (34% wszystkich urazów), a w tym barki (Magno e Silva i in. 2013a). U niewidomych lekkoatletów

kontuzje dotyczyły przede wszystkim kończyn dolnych (87%), w tym ud, podudzi i kolan oraz kręgosłupa (12%) (Magno e Silva i in. 2013b). Wśród niewidomych trenujących piłkę nożną pięciosobową segmentami ciała najczęściej objętymi kontuzjami były także kończyny dolne (80%), w tym kolana, stopy, kostki oraz głowa (9%) (Magno e Silva i in. 2013c). W innych badaniach Magno e Silva i in. (2011) zliczono i opisano urazy niewidomych sportowców bez uwzględnienia dyscypliny sportowej. Kontuzje najczęściej dotyczyły kolejno kończyn dolnych, kończyn górnych, kręgosłupa i głowy. Li i in. (2015) ocenili częstość występowania urazów u paraolimpijczyków, wśród których byli zawodnicy z dysfunkcją wzroku. W analizie nie wyodrębnili jednak grup sportowców z poszczególnymi rodzajami niepełnosprawnościami, nie możemy zatem stwierdzić ilu urazów i w jakich segmentach ciała doznawali niewidomi. Spośród wszystkich paraolimpijczyków, uczestników badania Li i in. (2015), występowanie urazów zgłosiło 51%, a najczęściej (77%) dotyczyły kończyn dolnych. W obserwacja Cherri i in. (2016) spośród 203 zawodników z dysfunkcją wzroku, urazy odnotowano 51 razy. Natomiast Caudel i in. (2017) odnotowali, że spośród 210 paraolimpijczyków, grupą, u której najczęściej występowały urazy byli niewidomi.

Tab.1. Częstość występowania urazów wg wskaźników.

| Autor (rok publikacji) | Wskaźnik rozpowszechnienia | Wskaźnik częstości | Współczynnik urazowości |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Magno e Silva i in. (2013) | 64% | 1,5 | 0,3 |
| Magno e Silva i in. (2013) | 78% | 1,94 | 0,39 |
| Magno e Silva i in. (2013) | 84,6% | 2,7 | 0,85 |
| Li i in. (2015) | 51% | - | - |
| Caudel i in. (2017) | 42,5% | - | - |

W prezentowanych publikacjach nie odnotowano istotnego statystycznie zróżnicowania częstości występowania urazów sportowych względem płci. Natomiast biorąc pod uwagę stopień niepełnosprawności wzrokowej Magno e Silva i in. (2011) zaobserwowali istotne zróżnicowanie w częstości urazów między zawodnikami kategorii sportowej B1 i B3.

W analizowanych pracach urazy klasyfikowano także ze względu na mechanizm ich powstawania. Wśród niewidomych piłkarzy w zdecydowanej przewadze (80%) występowały urazy ostre związane z kontaktem z przeciwnikiem podczas gry (ang. traumatic) (Magno e Silva i in. 2013c). Odwrotny stosunek odnotowano wśród niewidomych pływaków i lekkoatletów u których odpowiednio 80% i 82% kontuzji to urazy przeciążeniowe (Magno e Silva i in. 2013a; Magno e Silva i in. 2013b). Wśród najczęściej diagnozowanych urazów były: skurcze, zwichnięcia i tendinopatia.

Li i in. (2015) poszerzył badania epidemiologiczne o rozpoznanie przyczyn występowania urazów wśród paraolimpijczyków, nie tylko niewidomych. Możliwe czynniki zwiększające ryzyko urazu pogrupował w sześć kategorii: funkcjonowanie ciała, czynniki fizyczne, czynniki psychiczne, czynniki środowiskowe, trening, czynniki osobowościowe. W grupie badanej przez Li i in (2015) najistotniejszym czynnikiem było zmęczenie (funkcjonowanie ciała). Spośród pozostałych kategorii badań najczęściej wskazywali: spadek koordynacji mięśniowej (czynnik fizyczny), przeciążenia treningowe, niepokój lub nadmierne podekscytowanie (czynnik psychiczny), pogodę oraz niską umiejętność radzenia sobie w trudnych sytuacjach. Rozpoznanie czynników zwiększających ryzyko występowania urazów jest istotne w kontekście planowania działań prewencyjnych. Wiedza ta pozwoli na efektywniejsze planowanie procesu treningowego, lepsze zaopatrzenie zawodników w pomoc psychologiczną, co będzie się przekładać nie tylko na zmniejszenie liczby urazów, ale także wpływać na poprawę wyników sportowych.

4. Wnioski

Niewiele publikacji podejmowało tą tematykę, mimo iż problem wydaje się być istotny z punktu widzenia przede wszystkim zdrowotnego. Brak wzroku wpływa na kontrolę motoryczną, propriocepcję i zdolność równowagi zaburzając tym samym biomechanikę ruchu i zwiększając ryzyko urazów ostrych raz przeciążeniowych (Soares i in. 2011). Wydaje się zatem, iż zawodnicy niewidomy mogą być częściej narażeni na występowanie urazów. W dostępnych publikacjach odnotowano relatywnie wysoki wskaźnik rozpowszechnienia kontuzji w tej grupie. Jednak uogólnianie wyników i ich porównywanie przysparza wiele trudności, gdyż obserwowano zawodników różnych dyscyplin sportowych, o różnym stopniu dysfunkcji wzroku, z zastosowaniem różniących się nieco metodologii badawczych. Jednoznacznie można wskazać, iż zagadnienie częstości występowania urazów wśród niewidomych i słabowidzących wymaga dalszej eksploracji. Autorzy dostępnych publikacji zalecają zgłębienie tej tematyki z uwzględnieniem rozpoznania czynników ryzyka wewnętrznych i zewnętrznych w celu optymalizacji proces treningowego i adekwatnego planowania strategii prewencyjnych.

5. Literatura

- Bolach E, Bolach B, Trzonkowski J (2007) Motywacja osób niepełnosprawnych do uprawiania sportu. *Молода спортивна наука України : зб. наук. пр. з галузі фіз. культури та спорту.* - Львів, - Вип 11(2): 29–33.
- Caudel L, Cugy E, Delpouve C, Druvert J, Ferring V, Dominique H, Rusakiewicz F (2018) Epidemiology of para-athletic injuries: A cohort study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 61.
- Fagher K, Lexell J (2014) Sports-related injuries in athletes with disabilities. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 24(5): 320-331.
- Ferrara MS, Peterson CL (2000) Injuries to athletes with disabilities: identifying injury patterns. *Sport medicine* 30(2): 137-143.
- Fuller CW, Ekstrand J, Junge A, Andersen TE, Bahr R, Dvorak J, Hägglund M, McCrory P, Meeuwisse WH (2006) Consensus statement on injury definitions and data collection procedures in studies of football (soccer) injuries. *British Journal of Sports Medicine* 40(3): 193–201.
- Li C, Lam LT, Wu Y (2015) Sports related injuries in chinese paralympic athletes. *European Journal of Adapted Physical Activity* 8(2): 1-12.
- Magno e Silva M, Bilzon J, Duarte E, Gorla J, Vital R (2013) Sport Injuries in Elite Paralympic Swimmers With Visual Impairment. *Journal of Athletic Training* 48(4): 493-498.
- Magno e Silva M, Duarte E, Costa e Silva AA, Vital da Silva HG, Vital R (2011) Aspects of sports injuries in athletes with visual impairment. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* 17(5): 319-323.
- Magno E Silva M, Winckler C, Costa E Silva AA, Bilzon J, Duarte E (2013) Sports injuries in paralympic track and field athletes with visual impairment. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 45(5): 908-913.
- Molik B, Zubala T, Słyk K, Bigas G, Gryglewicz A, Kucharczyk B (2010) Motywacja osób niepełnosprawnych do uprawiania wybranych dyscyplin paraolimpijskich (koszykówki na wózkach, rugby na wózkach i boccii). *Fizjoterapia* 18(1): 42-51.
- Skelton DA, Howe TE, Ballinger C, Neil F, Palmer S, Gray L (2013) Environmental and behavioural interventions for reducing physical activity limitation in community-dwelling visually impaired older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 5(6).
- Soares AV, De Oliveira CSR, Knabben RJ, Domenech SC, Borges Junior NG (2011) Postural control in blind subjects. *Einstein* 9(4): 470-476.
- Sobiecka J (2000) Rola sportu w procesie kompleksowej rehabilitacji polskich uczestników igrzysk paraolimpijskich. *Studia i Monografie AWF Kraków* 9.
- Tasiemski T (1999) Sport w życiu osób z para- i tertraptegią. *Medycyna Sportowa* 12(101): 9-14.

21. Wpływ dodatkowego obciążenia na postawę ciała i równowagę

The impact of additional load on body posture and balance

Zawadka Magdalena⁽¹⁾, Wolska Joanna⁽²⁾, Kochman Maciej⁽³⁾, Gawda Piotr⁽⁴⁾, Ginszt Michał⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Studia doktoranckie, Wydział Nauk O Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny W Lublinie

⁽²⁾ Katedra Onkologii i Środowiskowej Opieki Zdrowotnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾ Katedra i Klinika Rehabilitacji i Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁴⁾ Katedra Rehabilitacji, Fizjoterapii i Balneoterapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Mirosław Jabłoński

Magdalena Zawadka: magdalenazawadka91@gmail.com

Słowa Kluczowe: przegląd literatury, posturografia, stabilometria

Streszczenie

Ze względu na wysokie usytuowanie środka ciężkości i małą powierzchnię podparcia dwunożna postawa człowieka jest mało stabilna. Charakteryzuje się ciągłymi oscylacjami wokół położenia równowagi w pewnym obszarze, który jest nie jest większy od krytycznego. Pionowa orientacja ciała może być utrzymana dzięki zrównoważeniu działających na ciało sił oraz ich momentów. Równowagę zapewnia układ nerwowy przez odruchowe napięcie mięśni posturalnych odpowiedzialnych za aktywność antygravitacyjną. Pojęcia równowagi i postawy ciała są ze sobą powiązane. Postawa ciała dostosowuje się do zewnętrznych zakłóceń aby cały układ pozostał w równowadze przy jednocześnie najmniejszym wysiłku ze strony mięśni. Pokonywanie zewnętrznego oporu stanowi element aktywności człowieka. Dodatkowe zewnętrzne obciążenie w postaci noszonych toreb i plecaków może wpływać na usytuowanie ciężaru ciała co wymusza kompensacyjną zmianę napięcia mięśni i układu przestrzennego poszczególnych elementów ciała. W sytuacji kiedy obciążenie jest długotrwałe lub dotyczy młodych organizmów pojawia się ryzyko wystąpienia wady postawy. Celem pracy jest przedstawienie analizy piśmiennictwa dotyczącego wpływu zewnętrznego obciążenia na postawę człowieka, równowagę i obciążenie stóp.

1. Wstęp

W wyniku przyjęcia przez człowieka w procesie ewolucji postawy wyprostowanej, nastąpiła zmiana w układzie biomechanicznym warunkującym równowagę. Uniesiony został ogólny środek ciężkości, definiowany jako punkt, który zachowuje się tak jakby wszystkie siły były do niego przyłożone (również wypadkowa siła grawitacji). W jednorodnym polu grawitacyjnym (a za takie zwykle uznaje się pole przy powierzchni ziemi) środek ciężkości pokrywa się ze środkiem masy. Oprócz podniesienia środka ciężkości, zmniejszeniu uległa płaszczyzna podparcia. Rozstaw stóp uległ zmniejszeniu oraz przestaliśmy wykorzystywać kończyny górne do podporu. W rezultacie postawę człowieka należy uznać za mało stabilną. W pozycji stojącej ulega ciągłemu chwieaniu wokół położenia równowagi, co jest wyrazem stabilności nieasymptotycznej, czyli stabilności w pewny zakresie. Przemieszczenie środka ciężkości ma miejsce w bezpiecznym zakresie, mniejszym od krytycznego (Kuczyński i in. 2012) Ruch ciała w statyce można przedstawić w postaci wypadkowej siły grawitacji i siły reakcji wywołanej naciskiem stóp na podłoże. Punkt przyłożenia wypadkowej siły przemieszcza się w obrębie pola podparcia (Błaszczuk 2004). W posturografii statycznej wykorzystuje się siły nacisku stóp do oceny wychwiał ciała. Wychwiania mogą być rejestrowane za pomocą platformy rejestrującej siły i momenty nacisku stóp na podłoże. Wychwianie ciała definiujemy jako odchylenie ogólnego środka ciężkości od jego średniego położenia. Jest to chwilowa utrata równowagi. Na podstawie analizy wychwiał oceniana jest zdolność utrzymania równowagi i stabilność. Stabilność posturalna jest pojęciem szerszym od równowagi i oznacza zdolność do przywracania typowej pozycji ciała w przestrzeni, utraconej w wyniku działania czynników destabilizujących.

Umieszczenie ogólnego środka ciężkości średnio znajduje się około 2,5 cm do przodu od drugiego kręgu krzyżowego, co stanowi 55-56% całkowitej wysokości ciała. Rzut środka ciężkości pada na płaszczyznę podparcia około 5 cm do przodu od kostki bocznej. Utrzymanie globalnego środka ciężkości w tym obszarze wiąże się z minimalnym wydatkiem energetycznym. Jak już zostało wspomniane, na stabilność ciała ma wpływ powierzchnia podparcia i usytuowanie środka ciężkości (Błaszczyk, 2008). Do utrzymania postawy ciała konieczne jest również stałe napięcie mięśni grzbietu i prostowników kończyn dolnych, a zwłaszcza stabilizacja stawów biodrowych. Ponieważ większość osi ruchu stawów pozostaje w pewnej odległości od linii ciężkości ciała, siła grawitacji powoduje składowe rotacyjne działające na stawy. Muszą one być zrównoważone przez siłę mięśni aby ciało pozostało w równowadze. Oprócz napięcia mięśni konieczne jest odpowiednie sterowanie przez układ nerwowy. Wyróżniamy dwa rodzaje korekcji stabilności postawy. Korekcja antycypacyjna jest kontrolą sekwencyjną polegającą na rozbiciu w czasie aktu ruchowego na składowe posturalne i ruchowe. Jako pierwsze ma miejsce wstępne korygowane położenia środka ciężkości ciała. Po nim z opóźnieniem 50-100 ms pojawia się aktywność mięśni związanych z wykonaniem właściwego ruchu. Korekcje reaktywne, z kolei działają w pętli sprzężenia zwrotnego i realizowane są na bieżąco w czasie wykonywania ruchu. Skuteczne przeciwdziałanie utracie równowagi ograniczone jest czasem zawartym w przedziale 70-100 ms.

W procesie uczenia ruchowego skutek wielokrotnego powtarzania czynności poprzez torowanie i stopniowe wyłączanie procesów korowych poprawie ulega koordynacja, kształtuje się nawyk ruchowy i następuje automatyzacja ruchu. Wzorce ruchowe wytworzone w pierwszej kolejności utralają się najszybciej i najtrudniej ulegają przebudowie. Równowaga i postawa ciała człowieka są ze sobą nierozdzielnie związane. Poprawa równowagi i postawy ciała to jedne z podstawowych celów rehabilitacji u pacjentów z wieloma schorzeniami oraz u osób starszych. W wyniku treningu sportowego można uzyskać poprawę równowagi oraz modyfikację postawy ciała. Wraz z wiekiem i wyniku istniejących chorób lub kompensacyjnych zmian biomechanicznych stabilność postawy ulega pogorszeniu. Oprócz wymienionych czynników, elementem wpływającym zarówno na postawę jak i stabilność jest dodatkowe obciążenie.

Noszenie dodatkowego zewnętrznego obciążenia w postaci torebek, plecaków uważa się za jedną z przyczyn wystąpienia wad postawy. Jednak takie obciążenie towarzyszy nam praktycznie na każdym etapie życia i jest związane z nauką, pracą zawodową oraz rekreacją i czasem wolnym. Niniejsza praca stara się odpowiedzieć na pytanie jak zewnętrzne obciążenie wpływa na postawę ciała i stabilność posturalną.

2. Przegląd literatury

2.1 Dodatkowe obciążenie a postawa ciała

Noszenie dodatkowego obciążenia, zwłaszcza z preferencją jednej ze stron uznawane jest za jeden z czynników mogących warunkować powstanie wad postawy lub skoliozy funkcjonalnej. Szczególnie dużą wagę przywiązuje się do ciężaru i sposobu noszenia plecaków przez dzieci i młodzież. Nie należy zapominać, że także osoby dorosłe i starsze są poddawane działaniu zewnętrznego obciążenia w postaci toreb z zakupami, torebek podręcznych czy bagażu. Choć podatność na deformację postawy jest największa w wieku młodym, to zdolność utrzymania i korekcji postawy ulega pogorszeniu z wiekiem.

Pierwsze pytanie postawione w tym opracowaniu brzmi: jaki jest wpływ obciążenia na postawę ciała w zależności od jego usytuowania i masy? Badania przeprowadzone na grupie siedemnastu kobiet w wieku 19-37 lat wykazały, że obciążenie asymetryczne powoduje statystycznie większe zmiany ustawienie ramion i kręgosłupa niż symetryczne. Lokalizacja obciążenia na plecach powoduje przesunięcie tułowia do przodu. Postawa jest zależna od symetryczności obciążenia, w mniejszym stopniu jednak zależy od typu obciążeniu. Asymetryczne obciążenie powoduje kompensacyjne przesunięcie w kierunku przeciwnym do ciężaru co ma na celu skorygować położenie ogólnego środka ciężkości. Ponadto asymetryczne obciążenie powoduje uniesienie barku kończyny obciążonej. Istnieje silny związek między „naturalnymi” zmianami w postawie (obecnymi w nieobciążonej postawie nawykowej) a zmianami wywołanymi dodatkowym obciążeniem.

Dodatkowe obciążenie może raz działać korygująco na postawę ciała, a w innym przypadku pogłębiać już istniejące asymetrie w zależności od istniejących już deformacji ciała (Bettany-Saltikov i Cole, 2012; Lyu i LaBat, 2016).

Inne badania wskazują, że również sposób obciążenia ma wpływ na postawę ciała i aktywność mięśni. Zaobserwowano różnice w postawie ciała osób w zależności od masy noszonej torbki (wyrażonej jako procent masy ciała uczestnika) oraz od sposobu jej noszenia. Mniejszy wpływ na postawę ciała ma obciążenie związane z torbą o masie 15% przewieszoną na skos niż zawieszoną na ramieniu po tej samej stronie (O'Shea i in. 2006). W badaniach Wonhe-wee Lee obciążenie zlokalizowane po prawej stronie z paskiem przewieszonym na skos powodowało mniejszą aktywność mięśnia czworobocznego grzbietu części zstępującej po prawej stronie i prostownika grzbietu lewej strony w porównaniu z trzymaniem obciążenia na prawym ramieniu. Aktywność lewego mięśnia czworobocznego grzbietu oraz prostownika grzbietu po stronie prawej nie różniły się między próbami (Wonh-wee, 2017).

Porównując aktywność elektryczną mięśni czworobocznych grzbietu i prostownika grzbietu w czasie chodu trzymając torbę lub plecak, stwierdzono najmniejszą aktywność podczas noszenia plecaka na obu paskach na plecach (Hardie i in, 2015). Wskazuje to na mniejszą pracę mięśni i co za tym idzie mniejszy wydatek energetyczny dla organizmu. Większy ciężar (15% masy ciała) noszonego plecaka powoduje istotne zmiany ustawienia głowy i zgięcia tułowia (Chen i Mu, 2018) u chłopców w wieku szkolnym (średnia wieku 12,3). Dzieci wskazały za najwygodniejsze usytuowanie plecaka w położeniu T12 (środkowa część plecaka znajdowała się na wysokości dwunastego kręgu piersiowego) w porównaniu z ustawieniem T7 (siódmy kręg piersiowy) i L3 (trzeci kręg lędźwiowy). Padania wskazują, że oprócz masy plecaka i sposobu noszenia ważne jest również jego umiejscowienie.

2.2 Dodatkowe obciążenie a równowaga

Jak donosi Bampouras i Dewhurst noszenie torby o niewielkim obciążeniu (1,5 lub 3kg) nie wpływa negatywnie na równowagę i sposób chodu osób starszych. Może nawet dawać efekt stabilizacyjny zmniejszając prędkość wychwiał (Bampouras i Dewhurst, 2016). Natomiast noszenie ciężkich przedmiotów (10%) przed sobą zwiększa amplitudę wychwiał równowagi i zmienia sposób poruszania w czasie chodu. Zmiany są tym większe im większy jest ciężar przedmiotu. Może to wskazywać na większe ryzyko upadków u osób niosących ciężkie przedmioty z przodu ciała (Roberts i in. 2018).

Obciążenie 20 % powoduje większe zmiany w równowadze u osób starszych podczas spokojnego stania w porównaniu z obciążeniem 5%. W tym samym badaniu została zmierzona również mniejsza średnia prędkość wychwiał środka nacisku (COP) kiedy uczestnicy trzymali obciążenie w porównaniu do braku obciążenia. Zdaniem autora większa masa powoduje spowolnienie motoryczne wynikające ze zwiększenia momentu bezwładności ciała (Hill i in. 2018). Ten sam autor stwierdził również zmniejszenie chwień w rezultacie trzymania lekkiego obciążenia (5%) w grupie osób 60-80 lat, ale nie w grupie osób młodszych (Hill i in. 2018).

Na utrzymanie równowagi może mieć wpływ nie tylko masa torby, ale także rozstaw stóp. Zultowski i Aruin stwierdzili wzrost wychwiał w kierunku przyśrodkowo-bocznym przy dużych obciążeniach (20%) i mniejszym rozstawie stóp (Zultowski i Aruin, 2008).

Analizując powyższe obserwacje pozostaje nie jasne w jakim mechanizmie zewnętrzne obciążenie może powodować zmniejszenie wychwiał oraz ich prędkości. Poszukuje się odpowiedzi w wynikach badań obejmujących wpływ masy ciała na kontrolę postawy. Większa masa ciała jest „wewnętrznym” obciążaniem, być może mechanizm korekcji równowagi pozostaje ten sam co w przypadku obciążenia zewnętrznego. Błaszczyk stwierdził zmniejszenie długość ścieżki nacisku stóp w kierunku przednio tylnym i przyśrodkowo-bocznym u osób z nadwagą oraz zmniejszenie maksymalnego dowolnego ruchu COP u osób z BMI (Body Mass Index) >40. Jak zaznacza autor samo zwiększenie wielkości wychwiał nie jest rozstrzygającym dowodem niestabilności ponieważ obserwowane jest u gimnastyków i tancerzy. Autor tłumaczy zmniejszenie wychwiał wzrostem momentu bezwładności, większym rozstawem stóp podczas nawykowego stania u osób z nadwagą oraz pogorszeniem zdolności koordynacyjnych u tych osób. Ciało z większą masą trudniej jest

wytrącić z równowagi ale również trudno powrócić do położenia równowag stąd ograniczenie wychwiał może być rozumiane jako mechanizm obronny przed upadkiem a nie wyznacznik dobrego poczucia równowagi.

Jednak nie wszyscy badacze podzielają opinię tego autora. Część badaczy stwierdza pogorszenie równowagi u osób z nadwagą i otyłością (Handrigan i in. 2012; G. Handrigan i in. 2010; Hue i in. 2007) tłumacząc swoje odkrycia zmniejszeniem czułości receptorów podszwowych oraz oddaleniem całkowitego środka ciężkości ciała od osi obrotu stawu skokowego w modelu odwróconego wahadła (Handrigan i in. 2012). Takie spojrzenie zakłada, że osoby z większą masą ciała mogą być bardziej narażone na upadki. Oba wnioski wysnute przez Błaszczyka i Handrigan można połączyć, tłumacząc zmniejszenie wychwiał jako formę kompensacji istniejących zaburzeń równowagi u osób z nadwagą.

Innym mechanizmem, który może tłumaczyć zmiany w kontroli postawy i równowagi dotyczy sterowania postawą. Otóż układ nerwowy kontroluje dwa różne zadania jako jedno. Wykonanie jednej czynności ułatwia wykonanie drugiej w tym samym czasie. Zaobserwowano istotnie mniejsze wychwiania kiedy osoby badane musiały skupić się na otoczeniu (zewnętrzne skupienie uwagi) w porównaniu ze skupieniem wewnętrznym (własne ciało). Skupienie zewnętrzne wymusza automatyczną kontrolę postawy i zmniejszenie kontroli świadomej skutkując poprawą wielkości wychwiał (Chiviacowskyi in. 2010; Diekfuss i in. 2018; Park i in. 2015). Tak więc osoby utrzymujące ciężar mogą skupić się na samym fakcie utrzymywania dodatkowego obciążenia, co należy uznać za skupienie zewnętrzne, pozwalając na bardziej automatyczne korekcyjne postawy. Automatyzm pozwala na uzyskanie szybszych reakcji na zakłócenia postawy ciała, zwiększając stabilność postawy.

3. Podsumowanie

Noszenie torebek czy plecaków towarzyszy nam od dzieciństwa przez cały okres edukacji oraz w pracy zawodowej. Nawykowe noszenie obciążenia na jednym ramieniu/ po jednej stronie ciała uważa się za czynnik ryzyka wystąpienia skoliozy funkcjonalnej. Dla lepszego poznania mechanizmów towarzyszących zmianom postawy i równowagi związanym z noszeniem dodatkowego obciążenia konieczne są dalsze badania nad tym zagadnieniem. Jest to szczególnie istotne w procesie rehabilitacji i ergonomii pracy. Szczególnie ciekawym zagadnieniem wydaje się być możliwość korekcyjnego działania dodatkowego obciążenia na postawę ciała, jak również możliwość zwiększenia stabilności ciała przez zmniejszenie amplitudy wychwiał. Stwarza to możliwość zastosowania dodatkowego obciążenia w procesie rehabilitacji. Z drugiej strony nie można zapomnieć o negatywnych skutkach dodatkowego obciążenia oraz ich konsekwencji. Ze względu na brak zgodności badaczy co do mechanizmów kontroli równowagi w przypadku obciążenia zewnętrznym obciążeniem utrudnione jest jednoznaczne określenie wytycznych mogących znaleźć zastosowanie w rehabilitacji czy ergonomii. Niemniej jednak niniejszy przegląd wskazuje na pewne tendencje, które można podsumować w następujących wnioskach: (1) Noszenie zewnętrznego obciążenia powoduje przemieszczenie tułowia w kierunku przeciwnym do obciążenia i uniesienie obciążonego barku. Dodatkowe obciążenie może powodować zmiany w sposobie chodzenia. (2) Mniejszy wpływ na postawę ciała ma noszenie symetrycznego obciążenia (plecak) niż asymetrycznego. (3) Mniejszy wpływ na postawę ciała i aktywność mięśni ma noszenie torby „na skos” niż po tej samej stronie. (4) Noszenie obciążenia może wpływać zarówno korygująco jak i nasilać istniejące asymetrie ciała. Zmiany w postawie wywołane dodatkowym obciążeniem zależą od już istniejących deformacji ciała. (5) Wpływ obciążenia na równowagę i postawę zależy od takich czynników jak: wielkość i usytuowanie ciężaru, rozstaw stóp. (6) Dodatkowe obciążenie może poprawiać równowagę posturalną prawdopodobnie poprzez zmiany w kontroli równowagi lub zwiększenie momentu bezwładności. (7) Brak zgodności co do wpływu zewnętrznego obciążenia na postawę ciała i równowagę sugeruje potrzebę dalszych badań w tym obszarze oraz określenie wytycznych mogących znaleźć zastosowanie w rehabilitacji czy ergonomii pracy.

4. Literatura

- Bampouras T M, Dewhurst S (2016) Carrying shopping bags does not alter static postural stability and gait parameters in healthy older females. *Gait & Posture* 46: 81–85.
<https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.02.017>
- Bettany-Saltikov J, Cole L (2012) The effect of frontpacks, shoulder bags and handheld bags on 3D back shape and posture in young university students: an ISIS2 study. *Studies in Health Technology and Informatics* 176: 117–121.
- Błaszczuk JW (2004) *Biomechanika kliniczna* (1st ed.). Warszawa: PZWL.
- Błaszczuk, JW (2008) Sway ratio - A new measure for quantifying postural stability. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 68(1): 51–57.
- Chen, Y.-L., & Mu, Y.-C. (2018). Effects of backpack load and position on body strains in male schoolchildren while walking. *PloS One*: 13(3).
- Chiviawosky S, Wulf G, Wally R (2010) An external focus of attention enhances balance learning in older adults. *Gait & Posture* 32(4): 572–575.
- Diekfuss J A, Rhea CK, Schmitz RJ i in. (2018) The Influence of Attentional Focus on Balance Control over Seven Days of Training. *Journal of Motor Behavior* 1–12.
- Handrigan G A, Berrigan F, Hue O i in. (2012) The effects of muscle strength on center of pressure-based measures of postural sway in obese and heavy athletic individuals. *Gait & Posture* 35(1): 88–91.
- Handrigan G, Hue O, Simoneau M i in. (2010) Weight loss and muscular strength affect static balance control. *International Journal of Obesity* 34(5): 936–942.
- Hardie R, Haskew R, Harris J (2015) The Effects of Bag Style on Muscle Activity of the Trapezius, Erector Spinae and Latissimus Dorsi During Walking in Female University Students. *Journal of Human Kinetics* 45: 39–47.
- Hill MW, Duncan M J, Oxford S i in. (2018) Effects of external loads on postural sway during quiet stance in adults aged 20-80 years. *Applied Ergonomics* 66: 64–69.
- Hill M W, Price M J (2018) Carrying heavy asymmetrical loads increases postural sway during quiet standing in older adults. *Aging Clinical and Experimental Research* 30(9): 1143–1146.
- Hue O, Simoneau M, Marcotte J (2007) Body weight is a strong predictor of postural stability. *Gait & Posture* 26(1): 32–38
- Kuczyński, M, Podbielska M, Bieć D i in. (2012) Podstawy oceny równowagi ciała: czyli co, w jaki sposób i dlaczego powinniśmy mierzyć? *Acta Bio-Optica et Informatica Medica. Inżynieria Biomedyczna* 18(4).
- Lyu, S, LaBat, KL (2016) Effects of natural posture imbalance on posture deviation caused by load carriage. *International Journal of Industrial Ergonomics* 56: 115–123.
- O’Shea C, Bettany-Saltikov J A, Warren J G (2006) Effect of same-sided and cross-body load carriage on 3D back shape in young adults. *Studies in Health Technology and Informatics* 123: 159–163.
- Park S H, Yi C W, Shin J Y i in. (2015) Effects of external focus of attention on balance: a short review. *Journal of Physical Therapy Science* 27(12): 3929–3931.
- Roberts M, Talbot C, Kay A i in. (2018) Changes in postural sway and gait characteristics as a consequence of anterior load carriage. *Gait & Posture*, 66, 139–145.
- Wonh-wee L (2017) Effects of Same-Sided and Cross-Body Load Carrying on the Activity of the Upper Trapezius and Erector Spinae Muscles. *J KEMA* 1(1): 2-6
- Zultowski I, Aruin A (2008) Carrying loads and postural sway in standing: The effect of load placement and magnitude. *Work* 30(4): 359–368.

22. Metody obiektywnej i nieinwazyjnej oceny postawy i ruchu

Methods of objective and non-invasive assessment of posture and movement

Zawadka Magdalena⁽¹⁾, Wolska Joanna⁽²⁾, Kochman Maciej⁽³⁾, Gawda Piotr⁽⁴⁾, Ginszt Michał⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Studia doktoranckie, Wydział Nauk O Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny W Lublinie

⁽²⁾ Katedra Onkologii i Środowiskowej Opieki Zdrowotnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽³⁾ Katedra i Klinika Rehabilitacji i Ortopedii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

⁽⁴⁾ Katedra Rehabilitacji, Fizjoterapii i Balneoterapii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Opiekun naukowy: Mirosław Jabłoński

Magdalena Zawadka: magdalenazawadka91@gmail.com

Słowa Kluczowe: analiza ruchu, systemy optyczne, topografia powierzchniowa

Streszczenie

Ocena postawy ciała, lokomocji oraz sposobu poruszania się podczas wykonywania czynności życia codziennego, takich jak schyłanie się, siadania, chodzenie po schodach, stanowi ważny element badania w praktyce klinicznej. Najczęściej stosuje się obserwację, która ma charakter subiektywny, nie pozostawia po sobie zapisu i uzależniona jest od doświadczenia osoby obserwującej. Z tego powodu poszukuje się coraz dokładniejszych i prostych w obsłudze urządzeń służących analizie ruchu i postawy ciała. Celem tej pracy jest przedstawienie piśmiennictwa dotyczącego narzędzi pomiarowych stosowanych w przechwytywaniu ruchu i badaniu postawy ciała oraz charakterystyka sposobu działania tych urządzeń.

1. Wstęp

W praktyce klinicznej lekarza i fizjoterapeuty ocena postawy ciała oraz sposobu poruszania się pacjenta stanowią ważny element badania. Dostarczają informacji na temat możliwości lokomocyjnych pacjenta, funkcjonowania w życiu codziennym, sposobów radzenia sobie z chorobami i niepełnosprawnością czy konieczności zastosowania środków pomocniczych np. (kul, chodzików, wózka inwalidzkiego) lub stałej pomocy innych osób. Badanie postawy ciała i ruchu daje również pogląd na efekty prowadzonej terapii i możliwość rokowania co do postępów choroby. W praktyce fizjoterapeutycznej ocena chodu jest częścią ogólnego badania dynamicznego. Analiza zaburzeń biomechanicznych narządu ruchu jest kluczowa do planowania procesu usprawniania i doboru odpowiednich metod fizjoterapii w tym procesie. Celem pracy jest przedstawienie nieinwazyjnych metod i narzędzi oceny postawy ciała i ruchu.

2. Opis zagadnienia

Podczas oglądania sposobu poruszania się pacjenta zwraca się uwagę przede wszystkim na ilość i jakość ruchu: zakres ruchu w stawach, koordynację poszczególnych segmentów w czasie ruchu, parametry czasowo-przestrzenne: płynność wykonania i szybkość ruchu. Znając wyznaczniki prawidłowego wykonania ćwiczenia, chodu, biegu itp. można stwierdzić obecność odchylenia od normy wnioskować jakie schorzenia za tym stoją.

Ocena lokomocji najczęściej ma miejsce już w momencie wejścia pacjenta do gabinetu. Pozwala to na obserwacje naturalnego sposobu poruszania się osoby, która nie ma świadomości bycia ocenianą. W drugiej kolejności poleca się pacjentowi wykonać kilka przejść ścieżki ok. 3m obserwując ruch z przodu, boku i tyłu. Tak krótka ścieżka często nie pozwala na wejście w naturalny rytm lokomocji. Uważa się, że w tym celu konieczna jest ścieżka przynajmniej 8-12 m natomiast ścieżki do badania chodu wykorzystywane w systemach optycznych mają najczęściej 6-8m. Obserwacja może pozwolić na wykrycie obecności pewnych charakterystycznych anomalii (stopa opadająca, chód koszący, objaw Trendelenburga) na podstawie z wyznacznikami chodu. Możliwe jest również porównanie wyników uzyskanych w dalszym badaniu z wynikami chodu np. porównanie

zakresu ruchu w badaniu na kozetce i w czasie lokomocji. W ocenie ruchu bardzo ważny jest punkt odniesienia czyli określone normy i wyznaczniki ruchu prawidłowego. Stąd konieczność ciągłych badań nad stworzeniem zakresów norm dla danego ruchu.

Obserwacja ruchu sprawdza się na co dzień w warunkach klinicznych jednak ma swoje ograniczenia. Ocena ruchu ma przejściowy charakter, niepozostawiający zapisu i niedający możliwości rejestracji szybkich zdarzeń ani sił jakie pojawiają się w obrębie narządu ruchu. Badanie ma charakter subiektywny i jest silnie uzależnione od doświadczenia i wprawy terapeuty czy lekarza. Poważnym problemem jest również możliwość odmiennego zachowania pacjenta posiadającego świadomość, że jest obserwowany oraz rozbieżność między warunkami klinicznymi a środowiskiem w którym porusza się pacjent.

Zastosować można nagrania wideo, które pozwalają na mniejszą ilość przejść ścieżki przez osobę badaną ponieważ mogą zostać wielokrotnie odtworzone. Nagranie wideo pozwala na porównanie chodu przed i po okresie leczenia w celu stwierdzenia efektów terapii. Ponad to pacjent sam może zobaczyć swój sposób poruszania się i lepiej zrozumieć dzięki temu swój problem i potrzebę rehabilitacji. Jednak nadal nie pozostaje zapis w postaci liczb, czyli brak jest konkretnych wyników. Aby uczynić ocenę poruszania się bardziej szczegółową i obiektywną zaczęto stosować urządzenia służące zapisowi i pomiarowi parametrów ruchu.

Metody pomiarowe znajdujące zastosowanie w analizie ruchu można podzielić na trzy grupy. Do pierwszej z nich należą metody zajmujące się pomiarem parametrów czasowo-przestrzennych takich jak prędkość chodu, częstość kroków, długość kroków, udziały poszczególnych faz w cyklu chodu, biegu itp. Do drugiej grupy zaliczane są metody kinematyczne zajmujące się pomiarem trajektorii ruchu wybranych punktów ciała badanego w przestrzeni: kątów w stawach, określeniem orientacji poszczególnych segmentów ciała względem siebie, a także pomiarem prędkości i przyspieszeń bez analizy sił działających na ciało. Natomiast trzecia grupa metod-metody kinetyczne -zajmujące się pomiarem sił i momentów sił występujących podczas ruchu.

Jednym z podstawowych urządzeń służących analizie chodu jest bieżnia ze zintegrowaną matrycą czujników pod pasem transmisyjnym, która pozwala na pomiar parametrów takich jak długość czy szerokość kroku, sposób obciążenia stóp w kolejnych fazach chodu czy biegu. Analizowany sygnał z czujników jest przedstawiany w czasie rzeczywistym na monitorze komputera. Zarejestrowany fragment badania może być odtwarzany w późniejszym czasie.

Inną techniką obserwowania i obrazowania ruchu człowieka są systemy optyczne. Obecnie są one uznawane za standardową, przyjętą w medycynie i rehabilitacji obiektywną metodę oceny lokomocji (biegu, chodu), określaną często jako „złoty standard” przechwytywania ruchu (Schache i in. 2002). W systemach wykorzystujących znaczniki ruch jest rejestrowany przez system kamer, a na podstawie położenia znaczników (markerów) umieszczonych na segmentach ciała osoby badanej określa się lokalne układy współrzędnych związane z poszczególnymi segmentami ciała. Markery mogą być pasywne, pokryte odbłaskowym materiałem i odbijać światło lub aktywne- emitować światło. Każdy profesjonalny system ilościowej analizy ruchu proponuje własny model pozwalający na określenie ruchu segmentów ciała względem siebie na podstawie położenia markerów. Do pełniejszej analizy ruchy, tj. z uwzględnieniem sił i momentów sił poza rejestracją świetlną stosuje się rejestrację sił reakcji podłoża (Schache i in. 1999). Pozwala to na wyznaczenie zarówno parametrów kinematycznych i dynamicznych oraz analizę parametrów zsynchronizowanych ze sobą w czasie.

Również systemy optyczne nie są jednak bez wad. Główną wadą tych urządzeń jest ich duży koszt i konieczność zaadaptowania i wyposażenia pomieszczenia do pomiarów. Wymagają dużej przestrzeni pomiarowej, aby pacjent mógł swobodnie wykonywać ruchy, są mało mobilne. W analizie mogą pojawić się błędy wynikające z nieprawidłowego naklejenia markerów, a także z ruchów skóry i tkanek miękkich znajdujących się pod markerami. Pomiary są także zależne od oświetlenia i ograniczone polem widzenia kamer. Systemy te nie mogą być używane do monitorowania pacjenta w jego naturalnym środowisku. Na eliminację części z tych wad pozwalają systemy bezmarkerowe np. marki Kinect, których działanie polega na rejestrowaniu obrazu za pomocą kamery głębi (Pięciaki Pawłowski 2009). Czujnik głębi Kinect jest urządzeniem wejściowym, które pozwala na przechwytywanie ruchów człowieka w jego naturalnym środowisku. Czujnik ten dostarcza do

komputera obraz z kolorowej kamery wraz z mapą głębi, reprezentowaną przez chmurę punktów, budowaną z wykorzystaniem oświetlenia strukturalnego, a także sygnał z akcelerometru. Informacje te dają możliwość programowego odczytania np. sylwetki człowieka, wykrycia i zapisu jego ruchów.

Kolejnym urządzeniem służącym analizie ruchu są czujniki inercyjne. Czujniki do pomiaru inercyjnego (ang. inertial measurement unit), przesyłają w czasie rzeczywistym dane pozwalające odtworzyć trójwymiarowy model posturalny człowieka, oraz mogą posłużyć do wielowymiarowych pomiarów, statystyk, wskaźników z graficzną prezentacją. Ponieważ nie wymagają specjalnych pomieszczeń, są mobilne, mogą być używane do monitorowania pacjenta w jego naturalnym środowisku. Czujniki działają na zasadzie połączenia trzech urządzeń: akcelerometru, żyroskopu i magnetometru. Akcelerometr pozwala określić przyspieszenie poprzez mierzenie siły przy znanej masie. Siłę natomiast jest łatwo zmierzyć używając elementów piezoelektrycznych. Przyspieszenie w kierunku osi powoduje oddziaływanie siły. Za pomocą akcelerometru można określić ruch w danym kierunku, jednak z niezbyt dużą dokładnością. Magnetometr (kompas) jest to przyrząd do pomiaru wielkości, kierunku oraz zmian pola magnetycznego (służy do 3-osiowego wyznaczania odchylenia od kierunku północnego). Do jego ograniczeń należy duża podatność na wpływ zewnętrznych, sztucznych pól elektro-magnetycznych wytwarzanych np. przez urządzenia elektryczne. Żyroskop wykrywa rotację w trzech osiach oraz wymaga dodatkowych danych o orientacji urządzenia. Urządzenie służy do pomiaru położenia kąтового, działa w oparciu o zasadę zachowania momentu pędu.

Przez postawę ciała rozumie się położenie poszczególnych części ciała w przestrzeni, najczęściej w pozycji stojącej. W praktyce klinicznej jako statyczne badanie ogólne przeprowadza się oglądanie postawy ciała z przodu, boku i tyłu. Pacjent stoi w swojej zwykłej nawykowej pozycji. Oceniana jest symetria prawej i lewej części ciała, oś kręgosłupa i kończyn dolnych, typ budowy ciała, ilość i rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, stan odżywienia skóry, stan mięśni. Ocena postawy ciała ma szczególnie duże znaczenie w przypadku dzieci i młodzieży w celu wykrycia wad postawy ciała oraz schorzeń np. skoliozy, choroby Scheuermanna. Podobnie jak ocena chodu, ocena postawy ciała ma charakter subiektywny oraz nie pozostawia zapisu. Stosuje się najczęściej metody sylwetkowe lub punktowe odnosząc obserwowaną sylwetkę do pewnych charakterystycznych wad postawy.

W urządzeniach pomiarowych służących zapisowi i analizie postawy ciała stosuje się metodę mory. Pojęciem mory (lub też moire) określa się zjawisko nakładania na siebie dwóch układów linii zniekształconych lub obróconych względem siebie o pewien kąt. Interferencja linii daje w efekcie obraz prążków. Siatka linii ustawiona między obiektem a dwoma różnymi źródłami światła rzuca na obiekt dwa cienie nakładające się na siebie. Znając odległości źródeł światła od obiektu, siatki od obiektu oraz wymiary linii, można odtworzyć kształt obiektu. Informacje uzyskiwane są dzięki analizie obrazu siatki liniowej (rastra) przemieszczonej za pomocą światła na badaną powierzchnię. ISIS (Integrated Shape Investigation System) polega na skanowaniu badanej powierzchni wiązką światła. Kamera rejestruje zniekształcenia powierzchni ciała jako deformację padającej wiązki światła. Obraz zostaje w sposób automatyczny przetworzony przez komputer. Badanie umożliwia uzyskanie trójwymiarowej analizy powierzchni grzbietu.

W podobny sposób rejestrowany jest obraz za pomocą stereografii w urządzeniu Formetric Diers, gdzie projektor wyświetla równoległe linie pomiarowe na powierzchni pleców. Metodę badania za pomocą tego urządzenia nazywa się topografią powierzchniową czyli konfiguracją powierzchni uwzględniającą jej kształt oraz obecność i wzajemne położenie jej punktów charakterystycznych. (Chowańska i in. 2009; Chowska i in. 2012) W tym samym czasie następuje rejestracja obrazu oraz ich analiza pomiarów takich jak: kąt kifozy, lordozy, długość tułowia, rotacja powierzchni, pochylenie miednicy itp. Ogromną zaletą topografii powierzchniowej jest jej nieinwazyjny charakter. Dzięki temu stanowią alternatywę dla częstego wykonywania zdjęć rentgenowskich i ekspozycji na szkodliwe promieniowanie X. Wadą tych urządzeń w porównaniu ze zdjęciami RTG jest brak możliwości oceny struktury kości. Tak więc nie mogą one zastąpić w pełni badania RTG a jedynie stanowić jego uzupełnienie (Oxborrow 2000; Weiss i in. 2003). Wadą urządzenia jest możliwość analizy jedynie tylnej strony pleców co nie pozwala na ocenę zależności między kończynami dolnymi a tułowiem oraz deformacjami klatki piersiowej.

3. Przegląd literatury

W badaniach naukowych często porównuje się urządzenia wykorzystujące różne mechanizmy działania i produkowane przez różne firmy (Ceseracciu i in. 2014; Richards 1999). W badaniach porównujących zastosowanie akcelerometru i żyroskopu w modelu dwuwymiarowym (płaszczyzna strzałkowa) w porównaniu z systemem optycznym firmy Vicon uzyskano zadawalającą zbieżność uzyskanych wyników (Mayagoitia i in. 2002). Maletsky i wsp. Oceniali dokładność pomiaru urządzenia Optotrack wykorzystującego markery aktywne emitujące światło podczerwone LED. Badacze doszli do wniosku, że w przypadku tego urządzenia dokładność pomiaru zależy od umiejscowienia kamery głębi (Maletsky i in. 2007).

W badaniach nad zastosowaniem czujników inercyjnych stwierdzono, że ich indywidualna zdolność śledzenia absolutnego ruchu jest względnie stała, natomiast użycie wielu modułów do obliczania ruchu między segmentami musi być zoptymalizowane odpowiednio do warunków pracy. Na dokładność pomiaru mają wpływ zakłócenia magnetyczne w otoczeniu i warunki ruchów oraz zdolność modułów do lokalizowania w dowolnym momencie tego samego globalnego układu odniesienia (Lebel i in. 2013). Wykorzystanie systemów optoelektronicznych w ocenie ruchu kręgosłupa cieszy się dużym zainteresowaniem ze strony badaczy. Niemniej jednak do tej pory nie opracowano żadnych standardowych protokołów. Potrzebne są przyszłe badania, aby określić dokładny protokół dotyczący liczby i położenia znaczników wzdłuż kręgosłupa oraz ruchów i zadań podlegających ocenie (Negrini i in. 2016).

Badana porównujące urządzenia do oceny postawy ciała skupiają się przede wszystkim na porównaniu parametrów z wynikami uzyskiwanymi podczas badania rentgenowskiego jako punktu odniesienia. Pomiar Formetric 4D jest porównywalny z radiografią pod względem powtarzalności testu. Chociaż to urządzenie nie przewiduje dokładnie wielkości krzywizn kręgosłupa, prognozy są silnie skorelowane z kątami Cobba określonymi na podstawie radiogramów. Na tej podstawie sugeruje się szeroką możliwość zastosowania topografii powierzchniowej np. u pacjentów ze skoliozą idiopatyczną jako narzędzia oceny efektów usprawniania (Frerich i in. 2012; Degenhardt i in. 2017). W badaniach Knott i wsp. na grupie 193 dzieci ze skoliozą lub pogłębioną kifozą stwierdzono również dużą zbieżność oceny radiologicznej w porównaniu z badaniem za pomocą topografii powierzchniowej. Podobieństwo do pomiarów radiograficznych było duże w odcinku piersiowym ($r=0,7$) i umiarkowane w części lędźwiowej ($r=0,5$). Średnia różnica wynosiła 5,8 stopnia w części piersiowej kręgosłupa i 8,8 stopnia w części lędźwiowej między szacunkami kąta Cobba za pomocą topografii powierzchniowej i radiogramami. Kifoza piersiowa mierzona za pomocą topografii miała również silną korelację ($r=0,8$) z radiogramami (Knott i in. 2016).

Oczywiści wymienione urządzenia można uzupełniać inne pomiary. Pomiar aktywności elektrycznej mięśni (EMG) dostarcza informacji na temat działania mięśni w statyce i dynamicie, natomiast stabilometria informuje o poczuciu równowagi i zakresie wychyłań ciała w przestrzeni.

4. Podsumowanie

Ocena postawy ciała i analiza ruchu są ważnymi elementami badania oraz stanowią źródło do dalszego wnioskowania klinicznego na temat zmian kompensacyjnych zachodzących w narządzie ruchu. Ponad to analiza biomechaniczna ruchu znajduje zastosowanie w naukach zajmujących się sportem i nauczaniem ruchu. Do analizy ruchu wykorzystuje się min.: systemy optyczne wykorzystujące markery pasywne lub aktywne, systemy bezmarkerowe, czujniki inercyjne. Do oceny postawy ciała wykorzystuje się metodę mory i topografię powierzchniową. Do zalet wymienionych systemów należy wymienić możliwość zapisu nagrań i wielokrotnego odtwarzania, analizę ilościową (kąty w stawach, momenty sił) i czasowo-przestrzenną oraz możliwość przedstawienia pacjentowi jego wyników. Do wad wymienionych urządzeń należą głównie koszty związane z zakupem urządzeń i przystosowaniem pomieszczeń, błędy pomiarowe oraz zakłócenia pomiaru związane np. z oświetleniem lub sztucznymi polami elektromagnetycznymi.

Podsumowując, wymienione wyżej urządzenia mimo pewnych wad, znajdują coraz częstsze zastosowanie zarówno w badaniach naukowych jak i praktyce klinicznej.

5. Literatura

- Ceseracciu E, Sawacha Z, Cobelli C (2014) Comparison of Markerless and Marker-Based Motion Capture Technologies through Simultaneous Data Collection during Gait: Proof of Concept. *PLoS ONE* 9(3).
- Chowańska J, Kotwicki T, Krzyżaniak A i in. (2009) Warunki i możliwości stosowania techniki topografii powierzchni ciała do wykrywania skrzywień kręgosłupa u dzieci i młodzieży. *Probl Hig Epidemiol* 90(1): 1–5.
- Chowanska J, Kotwicki T, Rosadzinski K i in. (2012) School screening for scoliosis: can surface topography replace examination with scoliometer? *Scoliosis* 7: 9.
- Degenhardt B, Starks Z, Bhatia S, i in. (2017) Appraisal of the DIERS method for calculating postural measurements: an observational study. *Scoliosis and Spinal Disorders* 12: 28.
- Frerich J M, Hertzler K, Knott P, i in. (2012) Comparison of radiographic and surface topography measurements in adolescents with idiopathic scoliosis. *The Open Orthopaedics Journal* 6: 261–265.
- Knott P, Sturm P, Lonner B i in. (2016) Multicenter Comparison of 3D Spinal Measurements Using Surface Topography With Those From Conventional Radiography. *Spine Deformity* 4(2): 98–103.
- Lebel K, Boissy P, Hamel M (2013) Inertial Measures of Motion for Clinical Biomechanics: Comparative Assessment of Accuracy under Controlled Conditions - Effect of Velocity. *PLOS ONE* 8(11).
- Maletsky LP, Sun J, Morton N A (2007) Accuracy of an optical active-marker system to track the relative motion of rigid bodies. *Journal of Biomechanics* 40(3): 682–685.
- Mayagoitia R E, Nene A V, Veltink, PH (2002) Accelerometer and rate gyroscope measurement of kinematics: an inexpensive alternative to optical motion analysis systems. *Journal of Biomechanics* 35(4): 537–542.
- Negrini S, Piovaneli B, Amici C i in. (2016) Trunk motion analysis: a systematic review from a clinical and methodological perspective. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* 52(4): 583–592.
- Oxborrow N J (2000) Assessing the child with scoliosis: the role of surface topography. *Archives of Disease in Childhood* 83(5): 453–455.
- Pięciak T, Pawłowski R (2009) Wizualizacja ruchu człowieka (Motion Capture). *Inżynierowie dla Biologii i Medycyny : kwartalnik wykładowców i studentów inżynierii biomedycznej* 5 : 22–27.
- Richards JG (1999) The measurement of human motion: A comparison of commercially available systems. *Human Movement Science* 589–602.
- Schache AG, Bennell K L, Blanch PDi in. (1999) The coordinated movement of the lumbo-pelvic-hip complex during running: a literature review. *Gait & Posture* 10(1): 30–47.
- Schache AG, Blanch P, Rath D i in. (2002) Three-dimensional angular kinematics of the lumbar spine and pelvis during running. *Human Movement Science* 21(2): 273–293.
- Weiss H-R, Dieckmann J, Gerner HJ (2003) The practical use of surface topography: following up patients with Scheuermann's disease. *Pediatric Rehabilitation* 6(1): 39–45.

23. Metody *in silico* w badaniach receptorów GPCR

In silico methods in GPCR receptor research

Żuk Justyna⁽¹⁾, Kondej Magda⁽¹⁾, Stępnicki Piotr⁽¹⁾, Kaczor Agnieszka A.^(1, 2)

⁽¹⁾Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny, Lublin

⁽²⁾Szkoła Farmacji, Uniwersytet Wschodniej Finlandii, Yliopistonranta 1, P.O. Box 7, FI-70211 Kuopio, Finlandia

Opiekun naukowy: Agnieszka A. Kaczor

Justyna Żuk: j.zuk86@gmail.com

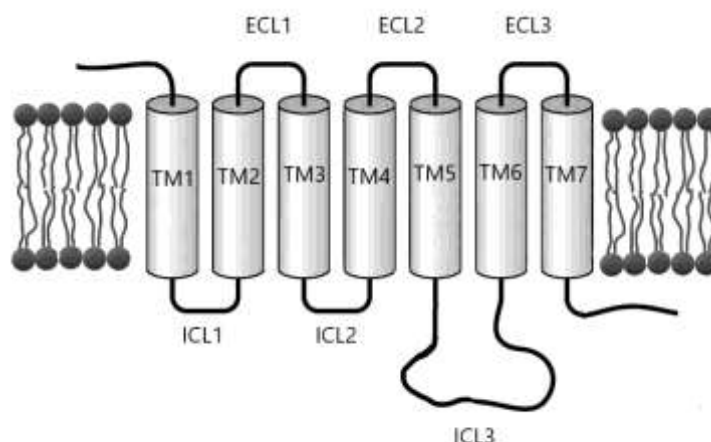
Słowa Kluczowe: projektowanie leków, dokowanie molekularne, dynamika molekularna, wirtualne przeszukiwanie

Streszczenie

W procesie projektowania potencjalnych leków istotnym aspektem jest znajomość oddziaływania badanej substancji na cel molekularny w organizmie pacjenta. Stosuje się więc różne metody, które pozwalają oszacować aktywność lub też potencjalne ryzyko toksykologiczne badanej substancji. Metody *in silico* opierają się na przewidywaniach za pomocą metod obliczeniowych i mają tę zaletę, że pozwalają scharakteryzować działanie substancji przy jednoczesnym skróceniu czasu oraz zmniejszeniu kosztów prowadzonych badań. Inną zaletą jest to, że metody *in silico* umożliwiają przewidywanie w oparciu o strukturę związku, jeszcze przed jego syntezą, mogą być zatem stosowane na bardzo wczesnym etapie procesu opracowywania leków. Celem tego artykułu jest zaprezentowanie metod *in silico*, które są stosowane przy projektowaniu nowych potencjalnych leków działających poprzez receptory sprzężone z białkami G (GPCR).

1. Wstęp

Receptory sprzężone z białkiem G (GPCR, z ang. *G protein-coupled receptors*) stanowią bardzo liczną grupę receptorów i są odpowiedzialne za komunikację pomiędzy komórką i jej otoczeniem (Horn i in. 1998). Receptory te charakteryzują się siedmioma domenami zakotwiczonymi w błonie z zewnątrzkomórkowym N-końcem i cytoplazmatycznym C-końcem (Rys.1).



Rys.1. Schemat struktury receptora GPCR z siedmioma helisami transbłonowymi (TM1-7), trzema pętlami zewnątrzkomórkowymi (ECL1-3) oraz trzema pętlami wewnątrzkomórkowymi (ICL1-3) osadzonego w błonie komórkowej.

Sygnal przychodzący z zewnątrz przekazywany jest do wnętrza komórki poprzez zmiany konformacyjne w obrębie receptora, co indukuje aktywację wewnątrzkomórkowych przekaźników obejmujących białka G, arrestyny (Rankovic i in. 2016) lub inne struktury (Walther i in. 2015). W zależności od informacji przychodzącej z zewnątrz powstaje określona kaskada sygnałowa aktywująca kolejne struktury w obrębie cytozolu i generowana jest dana odpowiedź. Jako że ta duża rodzina białek odpowiada za znaczną część sygnalizacji w organizmach kręgowców, wiele chorób, takich jak nadciśnienie, dysfunkcja serca, choroby psychiczne, otyłość, stany zapalne i ból, wiąże się z nieprawidłowym działaniem tych białek (Wilson i in. 2000), co czyni je istotnymi celami molekularnymi do poszukiwania nowych leków. Przewidywanie *in silico* interakcji między GPCR i małymi cząsteczkami w transbłonowym miejscu wiążącym ligand (miejscu ortosterycznym w rodzinie receptorów rodopsynopodobnych) lub w miejscach allosterycznych jest kluczowym krokiem w procesie odkrywania i projektowania substancji leczniczych.

2. Modelowanie homologiczne

Procedurę modelowania homologicznego można podzielić na cztery główne etapy. Pierwszym z nich jest wybór szablonu na którym zostanie zbudowane białko o znanej sekwencji aminokwasowej lecz nieznaną jeszcze strukturze. Zastosowanie tej metody opiera się na obserwacji, że białka należące do tej samej rodziny (mające podobne sekwencje aminokwasowe) będą miały podobne trójwymiarowe struktury. Niewielkie nawet podobieństwo sekwencji może świadczyć o dużym podobieństwie struktury trzeciorzędowej białka. Przez długi czas rodopsyna była jedynym dostępnym szablonem do homologicznej budowy GPCR (Pearson 2013). Obecnie jednak dostępnych jest 270 struktur krystalograficznych 52 różnych receptorów, z czego 240 stanowią receptory rodopsynopodobne (Pándy-Szekeres i in., 2017).

Szablon do konstrukcji modelu wybiera się na podstawie: przynależności receptora do rodziny i podrodziny, stanu konformacyjnego (aktywny, pośredni lub nieaktywny) oraz podobieństwa sekwencji i podobieństwa w strukturze pomiędzy potencjalnym szablonem a modelowanym receptorem. Kolejnym krokiem jest dopasowanie sekwencji celu i szablonu. Przystawienie sekwencji polega na porównaniu sekwencji szablonu i celu i jak najlepszym dopasowaniu ich do siebie. Stosuje się tu narzędzia takie jak BLAST oraz FASTA przeszukujące bazy danych sekwencji i tworzące miejscowe optymalne dopasowanie sekwencyjne. Istnieje również możliwość porównania równoległego wielu spokrewnionych sekwencji (ang. *Multiple Sequence Alignment* MSA) pozwalające m. in. na obserwację zakonserwowanych fragmentów w całej rodzinie białek. Do tego celu stosowane są programy takie jak: ClustalW, Muscle, T-Coffee czy MAFT. Opierając się na szablonie oraz porównaniu sekwencyjnym generuje się trójwymiarowy model strukturalny celu, reprezentowany jako zestaw kartezyjskich współrzędnych każdego atomu w białku. Powszechnie używanymi narzędziami do budowy takich modeli są np. Modeller lub SWISS-MODEL. Kolejnym istotnym krokiem jest walidacja modeli, która opiera się na analizie otrzymanych struktur np. pod kątem poprawności stereochemicznej lub energii oddziaływań między sąsiadującymi aminokwasami. Istnieje wiele serwisów oceniających modele: Verify3D, SOLVX, ANOLEA, WHATIF, PROCHECK lub Modeller. Do oceny modeli może również posłużyć dokowanie ligandów o znanym miejscu wiążącym i dużym powinowactwie do otrzymanego białka.

Struktura białka otrzymana metodami *in silico* powinna być jak najbardziej zbliżona do struktury natywnej. Z tego względu wszystkie etapy modelowania homologicznego powinny być dobrze zaplanowane i przeprowadzone jak najbardziej dokładnie. Pomocne w tym celu są różne programy lub serwisy internetowe. Warto tutaj wspomnieć o serwisie GPCRdb (z ang. G protein-coupled receptor database), który dostarcza dane eksperymentalne dotyczące dopasowań sekwencji, mutacji, modeli homologicznych, zawiera narzędzia do przeglądania struktur rentgenowskich, porównywania miejsc wiązania, posiada informacje na temat relacji między sekwencjami w rodzinie receptorów GPCR. GPCRdb zawiera dodatkowo odnośniki do innych baz danych, ogólne informacje o receptorach GPCR, odnośniki do stron zewnętrznych dla badań w zakresie GPCR (zasoby informacyjne, artykuły, strony grupowe, choroby związane z GPCR itp.).

3. Dokowanie ligandów do receptorów GPCR

Dokowanie jest metodą modelowania molekularnego, polegającą na tworzeniu kompleksów ligand-receptor. Proces ten sprowadza się głównie do odszukania miejsca wiążącego w eceptorze oraz ustalenia odpowiedniej konformacji liganda i receptora (jeśli stosujemy dokowanie uwzględniające elastyczność receptora) przy pomocy metod obliczeniowych. Dokowanie może służyć do szacunkowego określenia powinowactwa badanej substancji do białka, do oceny jakości otrzymanych metodami modelowania molekularnego modeli receptorów (przy założeniu znajomości miejsca wiązania) lub też odnajdywania nietypowych miejsc wiążących czyli tzw. kieszeni allosterycznych.

Proces dokowania składa się z dwóch etapów: próbkowania liganda i białka oraz walidacji wyników. Próbkowanie liganda można przeprowadzić przy pomocy dopasowywania powierzchni molekularnych dokowanej substancji oraz miejsca wiążącego w receptorze, poszukiwania systematycznego oraz metod stochastycznych. Wadą pierwszej metody jest założenie sztywnej konformacji liganda, co nie odzwierciedla warunków natywnych. Poszukiwanie systematyczne polega na generowaniu wszystkich możliwych konformacji poprzez uwzględnienie wszystkich stopni swobody liganda. Próbkowanie metodami stochastycznymi zakłada losowe zmiany w konformacyjnej, translacyjnej i rotacyjnej przestrzeni liganda. W zależności od kryterium prawdopodobieństwa owe zmiany są uwzględniane lub odrzucane. Próbkowanie białka opiera się z kolei na obserwacji zmian konformacyjnych receptora, zakładających jego elastyczność. Wygodną i wydajną obliczeniowo metodą jest tzw. miękkie dokowanie (z ang. *soft docking*), które dopuszcza niewielkie nałożenia atomów liganda i białka, co zapobiega odrzuceniu wyników, które mogą okazać się poprawne. Innym sposobem próbkowania białka jest próbkowanie konformacyjne bocznych łańcuchów zakładające ich rotacje przy nieruchomym szkielecie białka. Wykorzystuje się tutaj biblioteki rotamerów bocznych łańcuchów reszt lub logarytmy odszukujące kombinacje położeń łańcuchów bocznych i konformacji liganda posiadające najniższą energię. Nowoczesnym podejściem jest wykorzystanie algorytmu genetycznego, który polega na generowaniu konformacji liganda, gdzie otrzymane dane poddaje się operacjom, które odpowiadają procesom ewolucyjnym.

Receptory GPCR, pomimo podobieństwa strukturalnego w rejonie transmembranowym, mogą wiązać ligandy nie tylko w miejscu ortosterycznym, ale także w różnych miejscach allosterycznych, włączając miejsca allosteryczne w części wewnątrzkomórkowej. W receptorach rodopsynopodobnych miejsce ortosteryczne znajduje się w obrębie wiązki helis transbłonowych. W szczególności, w receptorach aminergicznym oraz opioidowym występuje wysoce konserwatywna reszta Asp 3.32, znajdująca się w trzeciej helisie transbłonowej (TM3). Reszta ta łączy się z protonowalnym atomem azotu liganda ortosterycznego. Dodatkowo w obrębie TM3 i TM6 znajduje się hydrofobowa domena, w której mogą się umiejscawiać części hydrofobowe ligandów.

Istotnym aspektem procesu dokowania jest analiza wyników przy użyciu funkcji oceniających, które pozwalają ocenić powinowactwo liganda do białka. Powstałe kompleksy można ocenić na trzy sposoby: bazując na energii oddziaływania obliczonej na podstawie równań mechaniki molekularnej (wykorzystujące pola siłowe), empirycznie - na podstawie opracowanych równań opisujących oddziaływanie znanych już kompleksów ligand-białko, oparte na wiedzy - zakładające że oddziaływanie często występujące w kompleksach ligand-receptor opisane w bazach danych sprzyja utworzeniu kompleksu.

Istnieje duży wybór programów do **dokowania molekularnego**. Cieszące się największą popularnością to m.in. Glide, ICM, FlexX, Autodock, Autodock Vina, DOCK, DockVision, GOLD, FRED, PSI-DOCK czy Rosetta Ligand. Warto wspomnieć o bazach danych dotyczących interakcji ligandów z receptorami z rodziny GPCR. Jedną z nich jest GLASS (GPCR-Ligand Association), która stanowi repozytorium informacji o kompleksach GPCR-ligand opartych o literaturę lub dane z publicznych baz.

4. Wirtualne przeszukiwanie (Virtual Screening)

Wyniki dokowania molekularnego dostarczają informacji o przestrzeni chemicznej wokół dokowanego liganda co wykorzystuje się do prognozowania powinowactwa do badanego białka związków chemicznych, których struktury znajdują się w molekularnych bazach danych. Metody

wirtualnego przeszukiwania można przeprowadzić w oparciu o strukturę receptora lub strukturę liganda. Wirtualne przeszukiwanie w oparciu o strukturę białka polega na zadokowaniu poszczególnych struktur ligandów, znajdujących się w wirtualnych bibliotekach, do receptora o znanej budowie przestrzennej lub wygenerowaniu modeli farmakoforowych w oparciu o strukturę białka. W metodach bazujących na znajomości struktury liganda przeszukuje się wirtualne bazy danych pod kątem struktur podobnych do związków aktywnych, do czego można wykorzystać modele farmakoforowe oparte o strukturę grupy ligandów lub modele zależności aktywności od struktury (modele QSAR. (z ang. *Quantitative Structure-Activity Relationship*). W metodzie tej zakłada się, że odnalezione związki chemiczne będą wykazywały podobną aktywność, co związki wzorcowe.

Wirtualne przeszukiwanie można podzielić na kilka etapów. Pierwszym z nich jest przygotowanie biblioteki wirtualnej ligandów, która może być pozyskana z ogólnodostępnych baz molekularnych takich jak ZINC czy PubChem. Biblioteki mogą zawierać struktury syntetyczne jak również występujące naturalnie, a także związki o określonych własnościach fizykochemicznych. Dwuwymiarowe cząsteczki są następnie filtrowane z uwzględnieniem określonych warunków np. właściwości fizykochemicznych, obecności charakterystycznych układów wiązań, grup funkcyjnych itp. Po odrzuceniu związków nie spełniających szukanych kryteriów struktury konwertuje się do postaci trójwymiarowej a następnie np. dokuje do białka (w metodzie opartej o dokowanie). Efekty dokowania oceniane są na podstawie odpowiednich funkcji oceniających. Drugim podejściem jest przeszukiwanie baz danych w oparciu o modele farmakoforowe. Do przeszukiwania baz danych można też wykorzystać modele QSAR które są matematycznymi zależnościami łączącymi strukturę chemiczną i aktywność farmakologiczną w sposób ilościowy dla szeregu związków. Aby otrzymać równania opisujące powyższe zależności należy wyrazić ilościowo aktywność biologiczną badanej substancji, np. poprzez minimalne stężenie wywołujące efekt biologiczny natomiast parametry fizykochemiczne charakterystyczne dla liganda przedstawić w postaci liczbowej. Otrzymuje się tzw. deskrytory opisujące własności ligandów np. właściwości spektroskopowe, efekty termodynamiczne czy strukturalne.

Duża ilość informacji na temat struktur GPCR, na które obecnie ukierunkowana jest znaczna liczba klinicznie stosowanych leków, daje możliwość identyfikacji wielu nowych substancji farmakologicznie czynnych. GLIDA (GPCR-LIgand-DAtabase) to publiczna baza danych, która zawiera informacje o chemicznych i biologicznych właściwościach znanych ligandów dla ludzkich i zwierzęcych receptorów GPCR.

5. Dynamika molekularna

Należy pamiętać, że otrzymane struktury białek lub ich kompleksy z ligandami nie są w rzeczywistości sztywnymi strukturami ale zbiorem dynamicznych cząsteczek podlegających naturalnym procesom fizjologicznym środowiska, w którym się znajdują. Dlatego niezwykle istotnym aspektem jest rozpatrywanie ich w warunkach zbliżonych do natywnych, które uzyskuje się prowadząc symulacje dynamiki molekularnej (MD). Postępy w badaniach na temat GPCR stały się możliwe dzięki rosnącym możliwościom obliczeniowym do przeprowadzania symulacji MD. Najprostszym podejściem, które może wykorzystać dynamika molekularna do badania GPCR jest analiza zachowania kompleksu ligand-receptor w czasie. Podstawowy przebieg symulacji MD wygląda następująco: w pierwszym kroku czasowym definiowane są losowe położenia i prędkości atomów oraz wszystkie siły działające na atomy. Wartości ładunków, oddziaływania elektrostatyczne, van der Waalsa i inne parametry potrzebne do opisania stanu atomów zawarte są w polu siłowym. Następnie rozwiązywane zostają klasyczne równania ruchu Newtona dla wszystkich atomów w układzie w krótkim kroku czasowym. Na koniec kroku czasowego obliczane są oczekiwane wielkości fizyczne oraz współrzędne atomów, które zapisywane są do pliku z trajektorią. Obecne możliwości obliczeniowe pozwalają już na milisekundową analizę układów GPCR, co wystarcza do analizy ważnych funkcji biologicznych badanych struktur. Do najpopularniejszych programów służących do dynamiki molekularnej zalicza się Gromacs, NAMD, AMBER oraz Desmond. Dane uzyskane z symulacji dynamiki molekularnej mogą prowadzić do identyfikacji specyficznych domen w receptorach GPCR oraz oddziaływań ligand-receptor,

odpowiedzialnych także za allosteryczną modulację. Informacje płynące z opisywanych metod pozwolą na projektowanie allosterycznych ligandów (Schneider i in. 2016; Bhattacharya i in. 2014; Miao i in. 2013), które modulują działanie ligandów endogennych, jak również funkcjonalnie selektywnych ligandów, które aktywują tylko pożądaną szlaki terapeutyczne.

6. Przykłady modelowania molekularnego receptorów GPCR

Do niedawna jedyną strukturą krystalograficzną receptorów z rodziny GPCR była struktura pigmentu wzrokowego rodopsyny, której pierwsza struktura rentgenowska została opublikowana w 2000 roku (Palczewski i in. 2000). Wiedza na temat oddziaływań leków z tymi receptorami była ograniczona do modeli opartych na homologii z wykorzystaniem rodopsyny jako szablonu lub z eksperymentów mutagenetycznych. Chociaż struktura rodopsyny odegrała istotną rolę w określeniu mechanizmów działania GPCR i długo była jedyną dostępną strukturą nie była ona szablonem idealnym ze względu na stosunkowo niskie podobieństwo sekwencji do większości receptorów GPCR o znaczeniu terapeutycznym. Było wiele problemów technicznych, które uniemożliwiły krystalizację GPCR innych niż rodopsyna. Dopiero w 2007 roku ukazała się kolejna struktura krystaliczna receptora β_2 - adrenergicznego, otrzymana przez S. Rasmussen i wsp. (Rasmussen i in. 2007). Struktura ta umożliwiła skokowy postęp w zakresie modelowania homologicznego receptorów GPCR. Kolejno otrzymano struktury krystalograficzne ludzkiego receptora adenozyne A_{2A} w kompleksie z małym ligandem ZM241385 (M. Michino i in. 2008). oraz receptora dopaminowego D_3 w kompleksie z ligandem etykloprydem (Chian i in. 2010), a także receptora chemokiny CXCR4 związanego z ligandem 1t oraz cyklicznym peptydem CVX15 (Wu i in. 2010). Nowe struktury krystalograficzne umożliwiły przeprowadzenie eksperymentów wirtualnego przeszukiwania w oparciu o dokowanie molekularne. Pojawienie się struktury A_{2A} umożliwiło przeprowadzenia wirtualnego przeszukiwania ponad 4 milionów struktur, z których 56 z najlepszymi wynikami przetestowano *in vitro* (Katrich i in. 2010). W 2015 roku Gianella-Borradori i in. po zastosowaniu wirtualnego przeszukiwania odkryli szereg nowych agonistów receptora kanabinoidowego 2 (CB_2), który powiązany może być celem molekularnym np. do leczenia chorób zapalnych. W tym badaniu przeszukano bazę danych zawierającą około 25000 związków na podstawie 40 niskoenergetycznych konformacji znanego czynnego i selektywnego związku HU-308. Związki uszeregowano w oparciu o ich podobieństwo do HU-308, a najlepsze 94 wybrano do badań *in vitro*. Poza wyżej wymienionymi przykładami, w literaturze opisano inne przykłady eksperymentów, w których odkryto nowe ligandy ortosteryczne dla różnych receptorów GPCR, było także tematem artykułów przeglądowych (Andrews i in. 2014; Cavasotto i Palomba 2015; Ngo i in. 2016; Lee i in., 2018).

7. Podsumowanie

Modelowanie molekularne receptorów GPCR stanowi bardzo cenne narzędzie do zrozumienia mechanizmów biologicznych istotnych do projektowania leków działających poprzez te receptory. Jest użytecznym narzędziem pozwalającym interpretować i identyfikować właściwości badanych substancji. Jednak metody *in silico* nie mogą całkowicie zastąpić eksperymentalnego poszukiwania leku ale mogą znacznie usprawnić i wspomóc ten proces.

8. Literatura

- Andrews SP, Brown GA, Christopher JA (2014) Structure-based and fragment-based GPCR drug discovery. *ChemMedChem* 9 (2): 256-75.
- Bhattacharya S, Vaidehi N (2014) Differences in allosteric communication pipelines in the inactive and active states of a GPCR. *Biophysical Journal* 107 (2): 422-434.
- Cavasotto CN, Palomba D (2015) Expanding the horizons of G protein-coupled receptor structure-based ligand discovery and optimization using homology models. *Chemical Communications* 51(71): 13576-94.
- Chien EYT, Liu W, Zhao Q, et al. (2010) Structure of the human dopamine D_3 receptor in complex with a D_2/D_3 selective antagonist. *Science* 330: 1091-1095.

- Gianella-Borradori M, Christou I, Bataille CJ, et al. (2015) Ligand-based virtual screening identifies a family of selective cannabinoid receptor 2 agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 23 (1): 241-63.
- Horn F, Weare J, Beukers ME, et al. (1998) GPCRDB: an information system for G protein-coupled receptors. *Nucleic Acids Res.* 26: 275-279.
- Katritch V, Jaakola VP, Lane JR, et al. (2010) Structure-Based Discovery of Novel Chemotypes for Adenosine A(2A) Receptor Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* 53:1799-1809.
- Kufareva I, Rueda M, Katritch V, et al. (2011) Status of GPCR modeling and docking as reflected by community wide GPCR DOCK 2010 assessment. *Structure* 19: 1108-1126.
- Lee Y, Basith S, Choi S (2018) Recent Advances in Structure-Based Drug Design Targeting Class A G Protein-Coupled Receptors Utilizing Crystal Structures and Computational Simulations. *Journal of Medicinal Chemistry* 61(1): 1-46.
- Miao Y, Nichols SE, Gasper PM, et al. (2013) Activation and dynamic network of the M2 muscarinic receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 110 (27): 10982-10987.
- Michino M, Abola E, Brooks CL, et al. (2009) Community-wide assessment of GPCR structure modelling and ligand docking: GPCR Dock 2008. *Nature Reviews Drug Discovery* 8: 455-463.
- Ngo T, Kufareva I, Coleman JLj, Graham RM, et al. (2016) Review Identifying ligands at orphan GPCRs: current status using structure-based approaches. *British Journal of Pharmacology* 173 (20): 2934-51.
- Palczewski K, Kumasaka T, Hori T, et al. (2000) Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor. *Science* 289: 739-745.
- Pándy-Szekeres G, Munk C, Tsonkov TM, et al. (2018) GPCRdb in 2018: adding GPCR structure models and ligands. *Nucleic Acids Research* 46: 440-446
- Pearson WR (2013) An introduction to sequence similarity ("homology") searching. *Current Protocols in Bioinformatics* Chapter 3: Unit3
- Rankovic Z, Brust TF, Bohn LM (2016) Biased agonism: An emerging paradigm in GPCR drug discovery. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 26: 241-250.
- Rasmussen SGF, Choi HJ, Rosenbaum DM, et al. (2007) Crystal structure of the human beta2 adrenergic G-protein-coupled receptor. *Nature* 450: 383-387.
- Schneider S, Provasi D, Filizola M (2016) How oliceridine (TRV-130) binds and stabilizes a mu-opioid receptor conformational state that selectively triggers G protein signaling pathways. *Biochemistry* 55 (46): 6456-6466.
- Walther C, Ferguson SSG (2015) Minireview: Role of intracellular scaffolding proteins in the regulation of endocrine G protein-coupled receptor signaling. *Molecular Endocrinology* 29: 814-830.
- Wilson S, Bergsma D (2000) Orphan G-protein coupled receptors: Novel drug targets for the pharmaceutical industry. *Drug Design & Discovery* 17: 105-114.
- Wu B, Chien EYT, Mol CD, et al. (2010) Structures of the CXCR4 chemokine GPCR with small-molecule and cyclic peptide antagonists. *Science* 330: 1066-1071.

24. Zaburzenia układu dopaminergicznego w chorobach neurodegeneracyjnych

Disorders of the dopaminergic system in neurodegenerative diseases

Żuk Justyna⁽¹⁾, Kondej Magda⁽¹⁾, Stępnicki Piotr⁽¹⁾, Kaczor Agnieszka A.^(1,2)

⁽¹⁾Katedra i Zakład Syntezy i Technologii Chemicznej Środków Leczniczych, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Analityki Medycznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Chodźki 4a, 20-093 Lublin

⁽²⁾Szkoła Farmacji, Uniwersytet Wschodniej Finlandii, Yliopistonranta 1, P.O. Box 7, FI-70211 Kuopio, Finlandia

Opiekun naukowy: Agnieszka A. Kaczor

Justyna Żuk: j.zuk86@gmail.com

Słowa Kluczowe: choroba Parkinsona, choroba Alzheimerera, Choroba Huntingtona, dopamina

Streszczenie

Choroby neurodegeneracyjne są grupą przewlekłych, postępowych zaburzeń charakteryzujących się stopniową utratą neuronów w różnym obszarach ośrodkowego układu nerwowego. Prowadzi to do zaburzeń określonych funkcji mózgu, obejmujących dotknięty region. Uszkodzenia powstałe w wyniku degeneracji są nieodwracalne. Choroby neurodegeneracyjne mają duży wpływ na społeczny i rodzinny poziom życia pacjentów i mogą prowadzić do całkowitej niezdolności do wykonywania jakichkolwiek codziennych czynności. Osoby dotknięte zaburzeniami ze strony układu nerwowego mogą mieć problemy z motoryką, trudności w oddychaniu, problemy poznawcze lub wykazywać stopniową utratę pamięci. Istotnym problemem jest to, że zaburzenia te są zwykle wykrywane późno, co ogranicza skuteczność opcji leczenia. Dlatego niezbędne jest wspieranie badań naukowych w tej dziedzinie, odkrywanie przyczyn i mechanizmów chorób neurodegeneracyjnych oraz opracowanie metod profilaktycznych, lepiej dostosowanych do objawów każdej choroby.

1. Wstęp

Układ dopaminergiczny reguluje wiele ważnych procesów w organizmie i wpływa m.in. na funkcje poznawcze, motywacyjne, neuroendokrynne itp. Receptory dopaminowe są podatne na zmiany w warunkach patologicznych i może dojść do zaburzeń w wewnątrzkomórkowych szlakach sygnałowych, co prowadzi do objawów starzenia się, chorób lub procesów neurodegeneracyjnych. Liczne postępy w zrozumieniu strukturalnych, biochemicznych i funkcjonalnych właściwości receptorów dopaminy doprowadziły do opracowania wielu farmakologicznie aktywnych związków, które bezpośrednio działają na receptory dopaminowe. Jednak potrzebne są dalsze badania, które pozwolą lepiej zrozumieć zmiany zachodzące w obrębie układu dopaminergicznego i jego funkcjonalnych odpowiedziach podczas stanów patologicznych, co jest kluczowe dla rozwoju nowatorskich i skutecznych metod terapeutycznych w chorobach neurodegeneracyjnych w tym choroby Parkinsona, Alzheimerera czy Huntingtona.

2. Receptory dopaminowe

Receptory dopaminowe należą do rodziny receptorów sprzężonych z białkiem G (GPCR z ang. *G protein-coupled receptor*). Istnieje pięć podtypów receptorów dopaminowych wśród ssaków, które są podzielone na dwie podrodziny ze względu na funkcjonalny związek tych receptorów z cyklazadenylnową: podrodzina typu D₁- obejmuje receptory D₁ i D₅ oraz podrodzina typu D₂ składająca się z receptorów D₂, D₃ i D₄. Jak wszystkie GPCR receptory dopaminowe zbudowane są siedmiu transbłonowych domen z zewnątrzkomórkowym N-końcem i cytoplazmatycznym C-

końcem. Ich pobudzenie aktywuje wewnątrzkomórkowe szlaki poprzez interakcję z białkiem G. Receptory typu D₁ są dodatnio sprzężone z cyklaząadenylanową i indukują wewnątrzkomórkową akumulację cyklicznego adenozylo-3,5-monofosforanu (cAMP) oraz aktywację kinazy białkowej zależną od cAMP, w przeciwieństwie do rodziny receptorów dopaminergicznych typu D₂, które są ujemnie sprzężone z cyklaząadenylanową, w wyniku czego ich aktywacja zmniejsza akumulację cAMP modulując aktywność kinazy białkowej zależną od cAMP i jej efektorów. Jednak istnieje coraz więcej dowodów, że aktywacja receptorów dopaminowych nie ogranicza się tylko do modulacji cyklazyadenylanowej, ale także innych szlaków sygnałowych i może działać odmiennie w zależności od obszaru mózgu, warunków fizjologicznych lub patologicznych.

3. Dopamina jako endogenny neuroprzebieźnik receptorów dopaminowych

Dopamina to neuroprzebieźnik katecholowy, który jest szeroko rozpowszechniony w ośrodkowym układzie nerwowym i niektórych obszarach peryferyjnych, m. in. układzie sercowo-naczyniowym i nerkowym. W mózgu dopamina jest zaangażowana w kontrolę ruchów, procesów poznawczych, emocji, pamięci, mechanizmu nagrody i regulacji sekrecji prolaktyny przez przysadkę mózgową. Synteza dopaminy zachodzi w cytozolu neuronów układu dopaminergicznego w dwóch kolejnych reakcjach enzymatycznych (Misu 2002). W pierwszym etapie tyrozyna ulega hydroksylacji z wytworzeniem L-DOPA (L-3,4-dihydroksyfenyloalaniny) w reakcji katalizowanej przez hydroksylazę tyrozynową. Następnie L-DOPA ulega dekarboksylacji przez dekarboksylazę L-DOPA z wytworzeniem dopaminy. Działanie dopaminy polega na wiązaniu się z receptorami dopaminowymi, które następnie przekazują sygnał przez błonę komórkową i inicjują różne ścieżki sygnalizacyjne, angażujące różnorodne komponenty wewnątrzkomórkowe, takie jak heterotrimeryczne białka G, kinazy receptora sprzężonego z białkiem G czy arestyny.

4. Zaburzenia czynności układu dopaminergicznego

Pomimo intensywnej syntezy dopaminy jej stężenie w cytozolu komórek nerwowych jest małe i stanowi około 100 μM (Elsworth 1997). Utrzymanie tak niewielkiego stężenia w cytoplazmie jest niezbędne do prawidłowego funkcjonowania układu dopaminergicznego. Przy dużej ilości dopaminy w komórkach neuronowych następuje samoutlenienie jej z wytworzeniem reaktywnych chinonów i wolnych rodników oraz zaburzenie procesów utleniania w co prowadzi do nekrozy komórki nerwowej.

5. Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona (PD) została po raz pierwszy opisana przez londyńskiego lekarza Jamesa Parkinsona w 1817 roku. Jest to choroba neurodegeneracyjna charakteryzująca się progresywną utratą neuronów układu dopaminergicznego w centralnym układzie nerwowym. Charakterystycznymi objawami PD są zaburzenia mowy, wzmożenie napięcia mięśniowego, bradykineza czy zaburzenia funkcji poznawczych. Powszechnie wiadomo, że dysfunkcja mitochondriów i stres oksydacyjny w neuronach w istotny sposób przyczyniają się do rozwoju PD. Uważa się, że istotną rolę w chorobie może również odgrywać stres proteotoksyczny, który w tym przypadku polega na zmianach w budowie białek α -synukleiny i parkiny. Zaburzenia w strukturze tych białek w obrębie neuronów mogą prowadzić do ich agregacji i tworzenia nierozpuszczalnych włókien i złożeń w postaci tzw. ciał Lewy'ego. Utrata dopaminy ma poważne konsekwencje w równowadze szlaków fizjologicznych. Jako że układ dopaminergiczny połączony jest z innymi układami neuroprzebieźnikowymi, jego dysfunkcja pociąga za sobą zaburzenia ze strony tych

układów. Jednak uważa się, że objawy choroby Parkinsona są spowodowane przede wszystkim niedoborem dopaminy w prądkowiu, dlatego też metody leczenia opierają się głównie na zwiększeniu stężenia dopaminy w mózgu poprzez zwiększenie wytwarzania endogennej dopaminy oraz spowolnienie jej metabolizmu. Ze względu na fakt, że dopamina nie przenika przez barierę krew-mózg, pacjentom chorym na PD podaje się prekursor tego neuroprzebieźnika, L-DOPE, która w mózgu ulega dekarboksylacji z wytworzeniem dopaminy.

6. Choroba Alzheimerera

Choroba Alzheimerera (AD) to postępująca choroba neurodegeneracyjna, która dotyka więcej niż 15 milionów ludzi na całym świecie i objawia się głównie u osób w starszym wieku (Palmer 2002). AD charakteryzuje się zaburzeniem funkcji poznawczych, w szczególności uczenia się i pamięci. Uważa się, że proces neurodegeneracyjny w AD jest związany z nieprawidłowym odkładaniem się w mózgu białka amyloidowego. W prawidłowych warunkach prekursor β -amyloidu stanowi element budujący błonę komórkową neuronu i uczestniczy m. in. w transporcie aksonalnym. Dodatkowo wykazuje właściwości neuroprotektoryjne. W wyniku nieprawidłowych przemian dochodzi do fragmentacji na nierozpuszczalne części białka β -amyloidu, które z kolei uczestniczą w hiperfosforylacji białka tau. Nieprawidłowa struktura i funkcja białka tau prowadzi do zaburzeń struktury cytoszkieletu oraz procesów transportu komórkowego. Dochodzi również do powstania tzw. neurofibrylarnych zwyrodnień, które prowadzą do śmierci komórek nerwowych. Efekty niektórych badań wzbudziły zainteresowanie zaangażowaniem układu dopaminergicznego w patogenezę AD. Dane z eksperymentów prowadzonych na myszach transgenicznym wykazały, że zaburzenia układu dopaminergicznego i odkładanie amyloidu są ze sobą powiązane (Perez i in. 2005). Co więcej, wykazano, że przywrócenie prawidłowego przekazywania dopaminy, odgrywa rolę w procesach pamięci i uczeniu się w mysim modelu AD, co świadczy o roli układu dopaminergicznego w funkcjach poznawczych (Guzmán-Ramos i in. 2012). W badaniach z udziałem pacjentów chorych na AD zaobserwowano zmniejszoną ekspresję obu podrodzin receptorów D_1 i D_2 w korze przedczołowej i hipokampie (Kumar i Patel 2007). Badania elektrofizjologiczne przeprowadzone na pacjentach z AD wykazały pozytywne działanie leków dopaminergicznych na neurotransmisję korową i mechanizmy plastyczności synaptycznej, a także na funkcje poznawcze, co sugeruje możliwe działanie terapeutyczne tych leków w leczeniu AD (Koch 2014).

7. Choroba Huntingtona

Choroba Huntingtona (HD) jest postępującą, śmiertelną chorobą neurodegeneracyjną charakteryzującą się płasawicą, deficytami poznawczymi i zaburzeniami psychiatrycznymi, takimi jak pobudzenie, drażliwość, psychoza. Przyczyną tej choroby jest mutacja w genie kodującym huntingtynę, w której wykazano wzrost liczby powtórzeń sekwencji kodujących glutaminę (CAG). Ponad 35 powtórzeń predysponuje już do HD (Gutkunst 1999), natomiast ich zwiększona liczba jest skorelowana z wiekiem pojawienia się choroby. Nieprawidłowa struktura huntingtyny upośledza metabolizm neuronów, co prowadzi do ich śmierci. Zmiany w funkcjonowaniu układu dopaminergicznego odgrywają istotną rolę w motorycznych i poznawczych objawach HD. Istnieją dowody że zwiększone uwalnianie dopaminy u pacjentów z HD indukuje płasawicę, podczas gdy zmniejszenie stężenia dopaminy prowadzi do akinezji (Bird 1980). Przeprowadzone badania neurochemiczne pacjentów z HD pozwoliły stwierdzić, że zwiększone stężenie dopaminy pojawia się we wczesnych stadiach choroby, podczas gdy poziom tego neuroprzekaźnika i jego metabolitów zmniejsza się u pacjentów w późnym stadium HD (Garrett i Soares-Da-Silva 1992). Badania wykorzystujące tomografię emisyjną, autoradiografię i markery dla neuronów przed- i postsynaptycznych wykazały zmniejszoną gęstość receptorów D_1 i D_2 w prążkowiu już u pacjentów z bezobjawowym HD, co dodatkowo wskazuje, że przekazywanie sygnału w systemie dopaminergicznym ulega zaburzeniom już we wczesnej fazie HD (Van Oostrom 2009).

8. Leki stosowane w terapii chorób neurodegeneracyjnych

Chociaż choroba Parkinsona jest nieuleczalna, obecnie dostępne leki leczą jej objawy, a ich działanie opiera się głównie na zastępowaniu dopaminy i stymulacji mózgu. Amantadyna została opracowana po raz pierwszy w celu leczenia grypy, a dopiero później wykorzystana w leczeniu PD jako słabego antagonisty receptora glutaminianergicznego, zwiększającego poziom dopaminy i blokującego jej wychwyty zwrotny. Metylofenidat jest stymulantem ośrodkowego układu nerwowego, który hamuje wychwyty zwrotny dopaminy i noradrenaliny przez neurony presynaptyczne oraz zwiększa ich uwalnianie do przestrzeni pozaneuronalnej. Jest stosowany w

leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej. Zonisamid jest inhibitorem monoaminooksydazy-B- enzymu głównie obecnego w astrocytach, który jest odpowiedzialny za degradację dopaminy w komórkach nerwowych i glejowych, co ostatecznie prowadzi do powstania wolnych rodników, mogących odgrywać decydującą rolę w patogenezie PD. Innym przykładem inhibitora monoaminooksydazy-B jest lek przeciw PD- Selegilina, który zwiększa aktywność astrocytów po uszkodzeniu prądkowia.

Obecnie nie ma znanego lekarstwa na chorobę Alzheimera, a leki podawane w tej chorobie stosowane są głównie do leczenia objawów i lepiej funkcjonują, gdy są podawane we wczesnym stadium. W latach osiemdziesiątych zaczęto badać działanie terapeutyczne galantaminy, a jej wprowadzenie nastąpiło w roku 2000 i pozostawała jednym z najczęściej stosowanych leków, opóźniających pojawianie się poważnych objawów u pacjentów cierpiących na AD (Heinrich 2010). Przeprowadzono badania w celu sprawdzenia, czy leki przeciwnowotworowe można zastąpić w leczeniu AD. Uzasadnieniem tego pomysłu był fakt, że procesy nowotworowe i neurodegeneracyjne mogą współdzielić szlaki sygnałowe, takie jak dysfunkcja mitochondrialna, stres oksydacyjny, zaburzony metabolizm komórkowy i rozwój nieprawidłowo sfałdowanych białek. Opisano, że osoby, które przeżyły raka piersi leczone chemioterapią, wykazują niższe ryzyko rozwoju AD (Monacelli 2017). Odkryto, że beksaroten stosowany w leczeniu skórnych chłoniaków jest zdolny do odwracania neurodegeneracji, polepszenia funkcji poznawczych i obniżenia poziomu amyloidu- β u myszy z AD. Środki przeciwdrobnoustrojowe zostały również przebadane pod kątem ich potencjalnego działania w leczeniu AD. Zarówno azytromycyna, jak i erytromycyna, antybiotyki makrolidowe, wykazały hamowanie białka prekursorowego amyloidu, co powoduje obniżenie poziomu mózgowego amyloidu- β . Leki przeciwwirusowe acyklowir, pencyklowir i foskarnet skutecznie zmniejszają poziom fosforylowanego białka tau i amyloidu- β w modelach komórek AD, co może oznaczać, że mogą mieć istotny wpływ przy leczeniu AD.

Tetrabenazyna jako inhibitor wychwytu zwrotnego monoamin, w tym dopaminy, w zakończeniach neuronów presynaptycznych była uważana za potencjalny lek w chorobie Huntingtona. Badania na zwierzętach wykazały jednak, że substancja ta zaburza metabolizm amin biogennych, takich jak noradrenalina czy serotonina. Biorąc to pod uwagę, badano inne leki o aktywności antagonistycznej wobec dopaminy w leczeniu HD. Tak jest w przypadku tiapridu, będącego antagonistą receptora D₂, stosowanego jako środek przeciwpowrotkowy. Klozapina jest lekiem neuroleptycznym stosowanym w leczeniu schizofrenii. Wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów D₁ i D₄, z niską aktywnością antagonistyczną wobec receptorów D₂. Ze względu na małą częstość występowania pozapiramidowych działań niepożądanych, zasugerowano, że jest on dobrym lekiem objawowym w HD. Olanzapina, inny lek przeciwpowrotkowy, jest stosowany w leczeniu objawów motorycznych i behawioralnych objawów HD. Lek ten wykazuje wysokie powinowactwo do receptora serotoninowego 5-HT_{2A}, przy jednoczesnym antagonizowaniu receptora D₂. Risperidon, lek przeciwpowrotkowy, stosowany w leczeniu schizofrenii i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, działa jako antagonist receptoru D₂ i antagonist lub odwrotny agonista różnych podtypów receptorów serotoninowych, a zatem może być również stosowany w leczeniu płasawicy HD.

Rola układu dopaminergicznego w wybranych chorobach neurodegeneracyjnych

Imponującym odkryciem w dziedzinie chorób neurodegeneracyjnych było niewątpliwie to, że utrata komórek dopaminergicznych w istocie czarnej powoduje chorobę Parkinsona i że objawy mogą być leczone lewodo-3,4-dihydroksyfenyloalaniną (L-DOPA), prekursorem dopaminy.

Carlsson odkrył, że rezerpina zmniejsza stężenie dopaminy w mózgu modeli zwierzęcych i powoduje zwolnienie ruchu oraz sztywność podobną do obserwowanej w chorobie Parkinsona. Okazało się, że L-DOPA odwróciła te objawy (Carlsson 1959). Krótco po tym Hornykiewicz i Ehringer opisali utratę dopaminy w mózgu osób zmarłych z chorobą Parkinsona a następnie udowodnili korzystny wpływ pojedynczej dożylniej dawki L-DOPA podawanej pacjentom z chorobą Parkinsona (Ehringer i Hornykiewicz 1960). Kolejne badania dotyczyły mapowania szlaków dopaminowych i oceny ich wpływu na ruch i zachowanie poprzez podawanie rezerpiny lub toksyny 6-hydroksydopaminy (6OHDA) w zwierzęcych modelach choroby Parkinsona. W tym samym czasie

L-DOPA została uznana za lek w terapii pacjentów cierpiących na PD (Yahr 1968). Odkrycie to zmieniło życie milionów pacjentów z chorobą Parkinsona i pozostaje jednym z najważniejszych postępów w leczeniu zaburzeń neurodegeneracyjnych.

Podobnie jak w przypadku choroby Huntingtona, badania nad neuroprzekaźnikami miały też pewne zastosowanie do odkrycia przyczyn choroby Alzheimera. W 1997 roku Lopez oraz wsp. stwierdzili, że osłabienie funkcji poznawczych w AD jest związane ze zmianami zwyrodnieniowymi układu dopaminergicznego (Lopez 1997). Neurony tworzące dopaminowy szlak nigrostriatalny podlegały patologicznym zmianom, takim jak pojawianie się splotów neurofibrilarnych, płytek amyloidowych, utratą neuronów, a także spadkustężenia dopaminy. Wszystkie te zmiany zasugerowały wyraźne zaangażowanie układu dopaminergicznego w patofizjologię zdolności poznawczych i innych objawów AD (Selden i in. 1994).

Koncepcja, że błędna sygnalizacja układu dopaminergicznego leży u podstaw zaburzeń behawioralnych w chorobie Huntingtona, została po raz pierwszy zaproponowana po przeprowadzeniu badań z udziałem bezobjawowych pacjentów z HD, u których rozwinęły się objawy dyskinezy w odpowiedzi na podanie L-DOPA (Klawans 1970). Wykazano również, że zwiększone uwalnianie dopaminy indukuje pływawicę, podczas gdy zmniejszenie jej stężenia prowadzi do akinezji (Bird 1980). Inne badania wykazały zwiększony poziom dopaminy w mózgach pośmiertnych pacjentów.

9. Podsumowanie

Choroby neurodegeneracyjne stanowią poważne zagrożenie dla zdrowia ludzi. Te zależne od wieku zaburzenia stają się coraz częstsze, po części dlatego, że w ostatnich latach wzrosła populacja osób starszych. Choroby te są zróżnicowane pod względem patofizjologii- niektóre z nich powodują upośledzenie pamięci i funkcji poznawczych, a inne wpływają na zdolność osoby do poruszania się, mówienia i oddychania. Niezwykle ważne jest poszukiwanie nowych rozwiązań i nowych metod skutecznego leczenia ludzi z zaburzeniami neurodegeneracyjnymi. Wiąże się to z ciągłą pracą nad zrozumieniem przyczyn i mechanizmów tych chorób.

10. Literatura

- Bird ED (1980) Chemical pathology of Huntington's disease. *Annual Review of Pharmacology* 20: 533-551
- Carlsson A (1959) The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacological Reviews* 11: 490-3.
- Ehringer H, Horyniewicz O (1960) Distribution of noradrenaline and dopamine (3-hydroxytyramine) in the human brain and their behavior in diseases of the extrapyramidal system. *Wiener Klinische Wochenschrift* 38: 1236-9.
- Elsworth JD, Roth RH (1997): Dopamine synthesis, uptake, metabolism, and receptors: relevance to gene therapy of Parkinson's disease. *Experimental Neurology* 144: 4-9.
- Garrett MC, Soares-da-Silva P (1992) Increased cerebrospinal fluid dopamine and 3,4-dihydroxyphenylacetic acid levels in Huntington's disease: evidence for an overactive dopaminergic brain transmission. *Journal of Neurochemistry* 58(1): 101-6.
- Gutkunst CA, Li SH, Yi H, et al. (1999) Nuclear and neuropil aggregates in Huntington's disease: relationship to neuropathology. *Journal of Neuroscience* 19(7): 2522-34.
- Guzmán-Ramos K, Moreno-Castilla P, Castro-Cruz M, et al. (2012). Restoration of dopamine release deficits during object recognition memory acquisition attenuates cognitive impairment in a triple transgenic mice model of Alzheimer's disease. *Learning & Memory* 19, 453-460
- Heinrich M (2010) Galanthamine from Galanthus and other Amaryllidaceae--chemistry and biology based on traditional use. *The Alkaloids Chemistry and Biology* 68: 157-65.
- Klawans HC, Paulson GW, Barbeau A (1970) Predictive test for Huntington's chorea. *Lancet* 2: 1185-1186
- Koch G, Di Lorenzo F, Bonni S, et al. (2014) Dopaminergic modulation of cortical plasticity in Alzheimer's disease patients. *Neuropsychopharmacology* 39(11): 2654-61.

- Kumar U, Patel SC (2007) Immunohistochemical localization of dopamine receptor subtypes (D1R-D5R) in Alzheimer's disease brain. *Brain Research* 1131(1):187-96.
- Lopez OL, Wisniewski SR, Becker JT, et al. (1997) Extrapyramidal signs in patients with probable Alzheimer disease. *Archives of neurology* 54(8): 969-75.
- Misu Y, Goshima Y, Miyamae T (2002) Is DOPA a neurotransmitter? *Trends in Pharmacological Sciences* 23: 262–268.
- Monacelli F, Cea M, Borghi R, et al. (2017) Review Do Cancer Drugs Counteract Neurodegeneration? Repurposing for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 55(4): 1295-1306
- Palmer AM (2002) Pharmacotherapy for Alzheimer's disease: progress and prospects. *Trends in Pharmacological Sciences* 23: 426-433.
- Perez SE, Lazarov O, Koprach JB, et al. (2005). Nigrostriatal dysfunction in familial Alzheimer's disease-linked APP^{swe}/PS1^{DeltaE9} transgenic mice. *Journal of Neuroscience* 25, 10220–10229.
- Selden N, Mesulam MM, Geula C (1994) Human striatum: the distribution of neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Brain Research* 648(2): 327-31.
- Van Oostrom JC, Dekker M, Willemsen AT (2009) Changes in striatal dopamine D2 receptor binding in pre-clinical Huntington's disease. *European Journal Of Neurology* 16: 226–231
- Yahr MD, Duvoisin RC, Hoehn MM, et al. (1968) L-Dopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanine)--its clinical effects in parkinsonism. *Transactions of the American Neurological Association* 93: 56-63.